

MODEL COX PROPORTIONAL HAZARD DALAM ANALISIS SURVIVAL PENDERITA PENYAKIT SIROSIS HATI

Khairunnisa¹, Maulida Yanti², Esther Sorta Mauli Nababan³, Muhammad Romi Syahputra⁴
Universitas Sumatera Utara

E-mail: khrunnisaazhrr1211@gmail.com¹, maulidayanti@gmail.com²,
esthernababan@gmail.com³, moehromi89@gmail.com⁴

INFORMASI ARTIKEL

Submitted : 2024-12-31
Review : 2024-12-31
Accepted : 2024-12-31
Published : 2024-12-31

KATA KUNCI

Analisis Survival, Model Cox Proportional Hazard, Sirosis Hati.

A B S T R A K

Analisis kelangsungan hidup merupakan sebuah bidang statistik yang mempelajari bagaimana individu atau suatu objek bertahan dari waktu ke waktu. salah satu metode statistika yang biasa disebut dengan model cox proportional hazard. Model ini digunakan untuk mengetahui hubungan antara waktu analisis kelangsungan hidup (survival) dengan variabel independen dan model ini memiliki asumsi bahwa hazard ratio antara individu dengan nilai variabel independen konstan dari waktu ke waktu. Sirosis hati merupakan terjadinya kerusakan pada struktur hati dan penurunan pada fungsi hati. Pada penelitian ini menggunakan model cox proportional hazard. Terdapat beberapa faktor yang diduga memengaruhi laju kesembuhan pasien sirosis hati, yaitu Age, Sex, Ascites, Hepatomegaly, Bilirubin, Cholesterol, Albumin, dan Stage. Penelitian ini bertujuan untuk membentuk model cox proportional hazard dan mengidentifikasi faktor faktor yang memengaruhi laju kesembuhan terhadap pasien sirosis hati. Hasil penelitian menunjukkan bahwa dari hasil perhitungan uji wald terdapat satu variabel yang memiliki pengaruh secara signifikan terhadap laju kesembuhan pasien sirosis hati dengan model cox proportional hazard yang terbentuk adalah $h(t) = h_0(t) \exp(\beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3 + \beta_4 X_4 + \beta_5 X_5 + \beta_6 X_6 + \beta_7 X_7)$ (-0.6047 Albumin). Namun pengaruh variabel albumin (X_7) tidak cukup kuat untuk memberikan dampak signifikan secara keseluruhan pada model karena ketidaksignifikan dari hasil uji likelihood ratio yang menunjukkan bahwa model secara keseluruhan mungkin tidak cukup kuat untuk menjelaskan variasi dalam risiko kegagalan. interpretasi hazard ratio bahwa hasil $HR < 1$ dan yaitu 0.5462 dan $\beta < 0$ yaitu -0.6047 dapat dikatakan bahwa nilai kovariat X_7 memiliki risiko kegagalan yang lebih rendah atau dapat diartikan bahwa untuk setiap pasien sirosis hati yang memiliki peningkatan kadar albumin atau kadar albumin lebih tinggi mendekati normal memiliki risiko 45.38% lebih rendah untuk mengalami kematian.

A B S T R A C T

Survival analysis is a field of statistics that studies how

Keywords: Survival

Analysis, Cox Proportional Hazards Model, Liver Cirrhosis.

individuals or objects endure over time. One commonly used statistical method in this field is the Cox Proportional Hazard Model. This model is used to determine the relationship between survival time and independent variables, with the assumption that the hazard ratio between individuals with different values of independent variables remains constant over time. Liver cirrhosis is a condition characterized by damage to the liver's structure and a decline in liver function. In this study, the Cox proportional hazard model is applied. Several factors were hypothesized to influence the recovery rate of patients with liver cirrhosis, including Age, Sex, Ascites, Hepatomegaly, Bilirubin, Cholesterol, Albumin, and Stage. The objective of this research is to develop a Cox Proportional Hazard Regression Model and identify the factors that influence the recovery rate of liver cirrhosis patients. The results of the study indicate that, based on the Wald test, one variable significantly influences the recovery rate of liver cirrhosis patients. The resulting Cox Proportional Hazard Regression Model is: $h(t) = h_0(t) \exp^{[-0.6047 \text{ Albumin}]}$. However, the effect of the Albumin variable (X_7) is not strong enough to produce a significant overall impact on the model, as indicated by the insignificance of the Likelihood Ratio Test. This suggests that the model, as a whole, may not be sufficient to explain the variation in the risk of failure. The interpretation of the hazard ratio (HR) shows that $HR < 1$, specifically 0.5462, and $\beta < 0$, specifically -0.6047. This indicates that the covariate (X_7) (Albumin) is associated with a lower risk of failure. In other words, for liver cirrhosis patients, an increase in albumin levels, or albumin levels closer to normal, is associated with a 45.38% lower risk of death.

PENDAHULUAN

Statistika merupakan ilmu yang menggunakan beberapa langkah untuk memecahkan masalah, yaitu mengumpulkan, mengolah, menganalisis, dan menafsirkan data serta menarik kesimpulan dari analisis tersebut. (Sulistiyowati & Astuti, 2017). Analisis statistik tentang apa yang disebut sebagai data tahan hidup, waktu bertahan hidup, atau waktu kegagalan adalah topik penting di banyak bidang, termasuk ilmu biomedis, teknik, dan sosial (Lawless, 2003). Analisis kelangsungan hidup yang merupakan sebuah bidang statistik yang mempelajari bagaimana individu atau suatu objek bertahan dari waktu ke waktu. Analisis kelangsungan hidup ini juga dapat digunakan untuk mendeskripsikan, mengukur, menganalisis dan membuat prediksi tentang kelangsungan hidup serta proses waktu ke peristiwa. Analisis ini juga memiliki banyak aplikasi di berbagai bidang dan dapat digunakan untuk melakukan perbandingan antara kelompok atau kategori suatu populasi, atau memeriksa variabel- variabel yang mempengaruhi proses kelangsungan hidupnya (Liu, 2012).

Dalam menganalisis data kelangsungan hidup dapat menggunakan salah satu metode statistika yang biasa disebut dengan model cox proportional hazard. Model ini

digunakan untuk mengetahui hubungan antara waktu analisis kelangsungan hidup (survival) dengan variabel independen dan model ini memiliki asumsi bahwa hazard ratio antara individu dengan nilai variabel independen konstan dari waktu ke waktu. Ketika terdapat waktu kelangsungan hidup dan terdapat data tersensor model ini lebih relevan untuk digunakan dibanding model logistik karena model cox proportional hazard menggunakan lebih banyak informasi, waktu kelangsungan hidup, dibandingkan dengan model logistik, yang mempertimbangkan hasil (0,1) dan mengabaikan waktu kelangsungan hidup. Model cox proportional hazard ini tidak memerlukan asumsi distribusi fungsi survival dikarenakan model ini hanya fokus dengan hazard ratio (HR) untuk mengetahui besar risiko suatu kejadian pada satu kelompok dengan kelompok lain. Model ini juga hanya mengasumsikan bahwa hazard ratio tetap konstan sepanjang waktu (Kleinbaum, David G.; Klein, 2012).

Penelitian terdahulu menggunakan regresi cox PH yang dilakukan oleh (Pertiwi & Purnami, 2020) memiliki tujuan untuk mengidentifikasi faktor-faktor yang memengaruhi model survival pasien kanker otak, dengan mempertimbangkan faktor perawatan serta faktor risiko seperti usia dan jenis kelamin. Variabel frekuensi konsultasi dan radioterapi merupakan variabel yang berpengaruh terhadap waktu survival pasien kanker otak, Setiap penambahan 1 kali konsultasi, risiko kematian menurun sebesar 1,15 kali. Sementara itu, pasien kanker otak dengan riwayat radioterapi memiliki risiko kematian 3 kali lebih tinggi dibandingkan pasien tanpa riwayat radioterapi. Pada studi lain yang telah dilakukan oleh (Putri & Ratih, 2022) memiliki tujuan untuk menganalisis lama waktu sembuh pasien covid-19 menggunakan metode Regresi Cox Proportional Hazard. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pasien Covid-19 terbanyak berada pada kelompok usia 21-30 tahun, dengan mayoritas adalah laki-laki. Pasien yang mengalami gejala ringan, tanpa gejala, serta diagnosa infeksi coronavirus, paling banyak ditemukan pada usia 21-30 tahun dan 31-40 tahun. Pasien tanpa riwayat penyakit lebih banyak jumlahnya dibandingkan dengan pasien yang memiliki riwayat penyakit. Jenis kelamin menjadi faktor penting yang memengaruhi durasi penyembuhan pasien Covid-19. Kemudian penelitian lain juga dilakukan oleh (Hafildah & Karisma, 2022) memiliki tujuan untuk menganalisis model regresi dan hazard ratio dari faktor-faktor yang diduga memengaruhi ketahanan hidup pasien kanker serviks. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ketahanan hidup pasien kanker serviks dipengaruhi oleh faktor-faktor seperti stadium II dan III, adanya komplikasi, serta riwayat kehamilan (memiliki 0-2 anak).

Hati adalah salah satu organ vital dalam tubuh yang memiliki peran besar dalam melindungi tubuh dari serangan bakteri dan toksin. Salah satu penyakit hati yang paling umum adalah sirosis hati. Sirosis hati adalah kondisi di mana terjadi gangguan pada struktur hati dan penurunan fungsi hati.. Penyakit ini merupakan tahap akhir dari gangguan hati yang terjadi ketika jaringan hati yang sehat digantikan oleh jaringan parut atau yang dikenal dengan fibrosis. (Virma et al., 2023). Model regresi Cox Proportional Hazard digunakan dalam penelitian ini karena model ini paling populer untuk analisis data kelangsungan hidup. Pada penelitian ini data yang digunakan adalah data kasus sirosis hati. Maka dari itu peneliti berencana menggunakan analisis survival model Cox Proportional Hazard karena model ini relevan dapat menganalisis kelangsungan hidup. Model Cox Proportional Hazard juga digunakan untuk mengetahui pengaruh antara variabel terikat dengan variabel bebas dengan mengidentifikasi faktor faktor apa saja yang mempengaruhi kelangsungan hidup penderita penyakit sirosis hati. Variabel yang digunakan pada penelitian terdahulu mengenai karakteristik pasien penyakit sirosis hati

yaitu usia, jenis kelamin, tingkat pendidikan, pekerjaan, penyebab, komplikasi, klasifikasi child pugh, dan stadium (Amalia et al., 2023).

METODE PENELITIAN

Jenis data yang digunakan dalam penelitian ini adalah data sekunder. Populasi dalam penelitian ini adalah seluruh data pasien Sirosis Hati yang diperoleh dari web resmi Kaggle yang dipublikasikan oleh Joakim Arvidsson pada tahun 2023 mengenai penyakit sirosis hati. Data yang diberikan berasal dari studi Mayo Clinic tentang primary biliary cirrhosis (PBC) hati yang dilakukan dari tahun 1974 hingga 1984. Data ini memiliki ukuran sampel sebesar 418 sampel pasien Sirosis Hati yang kemudian hanya diambil sebesar 319 sampel dikarenakan hanya mengambil 2 status yaitu censored dan death dari 3 status yaitu Censored, Censored due to liver transplantation, dan Death. Data ini juga terdapat missing value di beberapa variabel yang dapat memengaruhi hasil sehingga data yang tidak lengkap dihapus dan berjumlah 266 sampel. Terdapat beberapa variabel yang digunakan dalam penelitian ini berdasarkan penelitian terdahulu yang relevan dengan penyakit sirosis hati yaitu sebagai berikut:

- X_1 = Usia pasien (Age) (hari)
 - X_2 = Jenis kelamin (Sex) (1= Male, 0 = Female)
 - X_3 = Ascites (1 = Yes, 0 = No)
 - X_4 = Hepatomegaly (1 = Yes, 0 = No)
 - X_5 = Kadar Bilirubin (Bilirubin)
 - X_6 = Kadar Kolesterol (Cholesterol)
 - X_7 = Kadar Albumin (Albumin)
 - X_8 = Stage (Stadium)
- d = Status (1 = Censored, 0 = Death).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Kajian Matematis Terkait Model Cox Proportional hazard

Model Cox proportional hazard dikenal sebagai model semiparametrik karena jika dibandingkan dengan metode parametrik, model cox tidak memerlukan asumsi bentuk spesifik dari fungsi baseline hazard $h_0(t)$ karena model ini hanya membutuhkan informasi terkait relatif risiko yang dipengaruhi kovariat, bukan fungsi hazard itu sendiri.

Model cox mengandalkan partial likelihood yang mengabaikan bentuk baseline hazard $h_0(t)$ yang dituliskan pada persamaan (2.14) yaitu

$$L(\beta) = \prod_{j=1}^r \frac{\exp(\beta' x_{(j)})}{\sum_{i \in R(t_{(j)})} \exp(\beta' x_i)}$$

Fungsi baseline hazard tidak muncul dalam fungsi partial likelihood yang berarti model cox tidak memerlukan estimasi eksplisit dari bentuk baseline hazard. Pada model cox yang ditunjukkan pada persamaan (2.12) yaitu

$$h(t, X) = h_0(t) \exp(\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_p X_p)$$

dimana X_1, X_2, \dots, X_p dapat berupa variabel kontinu atau kategori khususnya pada data pasien sirosis hati yang ditunjukkan pada Tabel 3.1. Model ini memungkinkan kombinasi variabel dengan fleksibilitas dalam pengaplikasiannya. Untuk menginterpretasikan hazard ratio untuk setiap kovariat, yang mudah untuk diinterpretasikan mengenai pengaruh kovariat terhadap risiko kejadian. Koefisien β_i pada model cox mengarah pada hazard ratio dimana hazard ratio adalah perbandingan

risiko untuk individu dengan satu unit perubahan pada kovariat X_i . Jika $HR > 1$ dapat disimpulkan bahwa peningkatan nilai kovariat X memiliki risiko kegagalan lebih tinggi sedangkan untuk $HR < 1$ dapat disimpulkan bahwa peningkatan nilai kovariat X memiliki risiko kegagalan lebih rendah.

Analisis Deskriptif

Data yang diperoleh merupakan data sekunder dari web resmi Kaggle yang dipublikasikan Joakim Arvidsson pada tahun 2023 dengan ukuran sampel sebesar 266 pasien sirosis hati yang terdiri dari variabel Age, Sex, Ascites, Hepatomegaly, Bilirubin, Cholesterol, Albumin, dan Stage. Pada variabel Sex, Ascites, Hepatomegaly, dan Stage memiliki skala rasio sementara variabel Age, Bilirubin, Cholesterol, dan Albumin memiliki skala nominal.

a. Age

Berikut hasil analisis deskriptif pada variabel age yang disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1 Analisis deskriptif variabel age

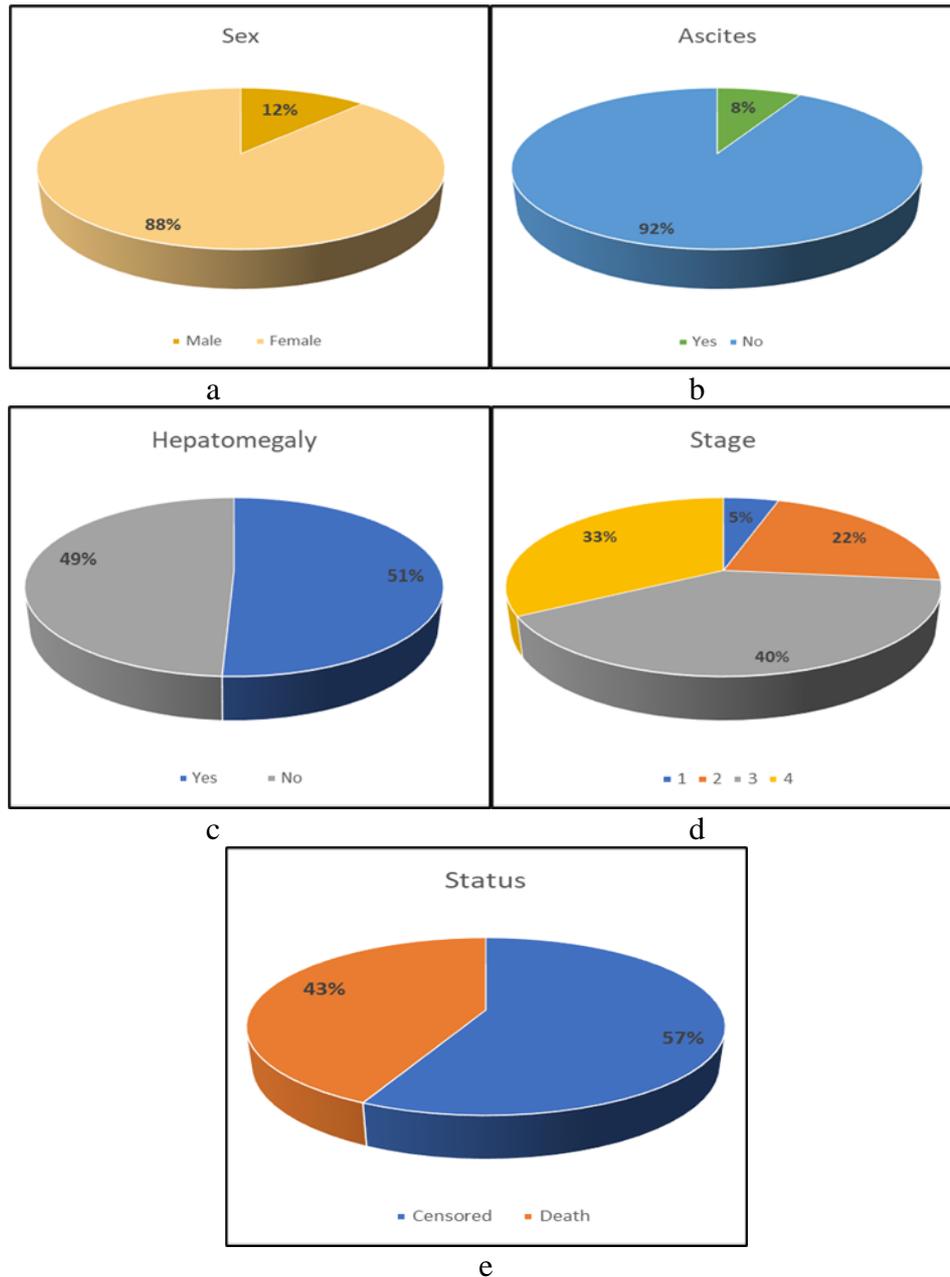
Variabel	Rata-rata	Minimum	Maximum
Age	18473.82	9598	28650

Tabel 1. yang menunjukkan hasil analisis deskriptif pada data pasien yang ditunjukkan di Tabel 3.1, usia pasien pada sirosis hati rata rata berusia 18473.82 hari atau 50 tahun dengan usia paling rendah adalah 9598 hari atau 26 tahun. Untuk usia 9598 hari, waktu survival selama 1568 hari dengan status censored (sembuh) yang menandakan bahwa pasien menderita penyakit sirosis hati dari usia 8030 hari atau 22 tahun. Usia paling tinggi adalah 28650 hari atau 78 tahun dengan waktu survival 1765 hari yang menandakan bahwa pasien menderita penyakit sirosis hati dari usia 26885 atau 74 tahun.

b. Variabel Sex, Ascites, Hepatomegaly, Stage, dan status

Diagram pie chart pada Gambar 4.1(a) menunjukkan bahwa pasien sirosis hati sebanyak 235 orang (88%) berjenis kelamin perempuan (female) dan 31 orang (12%) berjenis kelamin laki-laki (male). Artinya pasien penderita sirosis hati didominasi oleh pasien yang berjenis kelamin perempuan (female). Gambar 4.1(b) menunjukkan bahwa pasien sirosis hati yang terdapat ascites sebanyak 21 orang (8%) terdapat ascites dan yang tidak terdapat ascites sebanyak 245 orang (92%). Artinya pasien penderita sirosis hati yang mengalami komplikasi berupa timbulnya ascites hanya sebanyak 21 orang.

Hasil analisis deskriptif dengan menggunakan diagram pie chart pada Gambar 4.1(c) menunjukkan bahwa pasien penderita sirosis hati yang terdapat hepatomegaly sebanyak 136 orang (51%) dan yang tidak terdapat hepatomegaly sebanyak 130 orang (49%). Artinya pasien sirosis hati yang terdapat hepatomegaly sebanyak 136 orang. Pada Gambar 4.1(d) diagram pie chart menunjukkan bahwa pasien penderita sirosis hati yang memiliki stadium 1 berjumlah 13 orang (5%), stadium 2 berjumlah 58 orang (12%), stadium 3 berjumlah 107 orang (40%) dan stadium 4 berjumlah 88 orang (33%). Diagram pie chart pada Gambar 4.1(e) menunjukkan bahwa pasien yang memiliki status censored atau mengalami kesembuhan berjumlah 153 orang (57%) dan yang memiliki status death berjumlah 113 orang (43%).



Gambar 1 Analisis deskriptif variabel sex, ascites, hepatomegaly, stage, dan status c. Bilirubin, Cholesterol dan Albumin

Untuk hasil analisis deskriptif pada variabel bilirubin, kolesterol dan albumin dapat ditunjukkan pada Tabel 2.

Tabel 2 Analisis deskriptif kadar bilirubin, kolesterol dan albumin

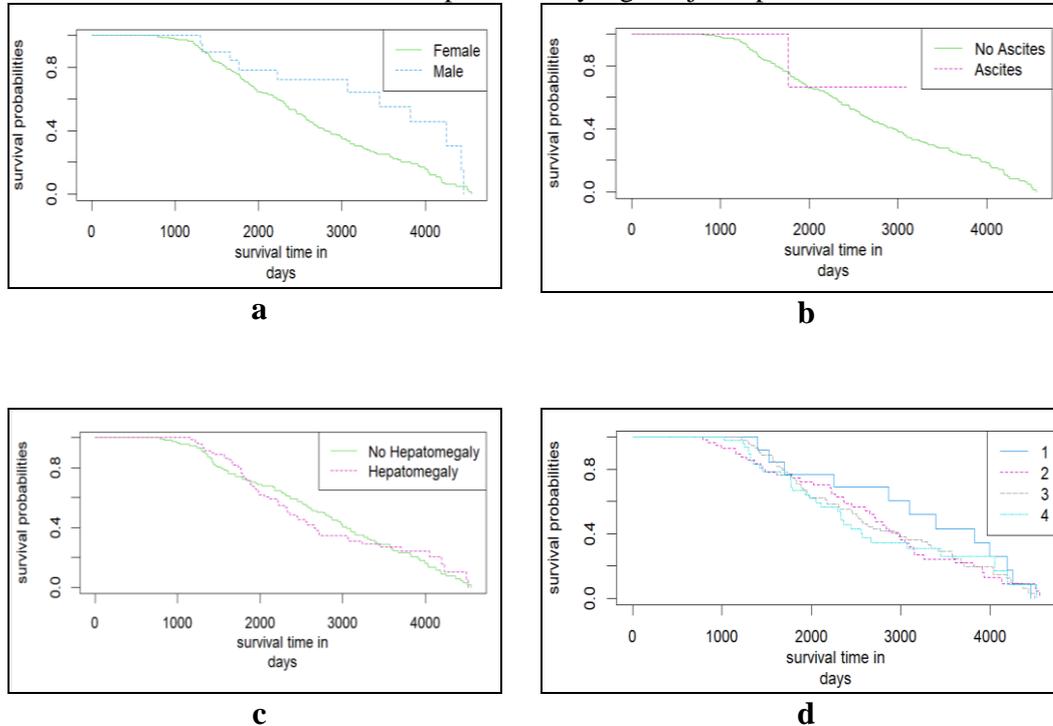
Variabel	Rata-rata	Minimum	Maximum
Bilirubin	3.28	0.30	28
Cholesterol	364.77	120	1775
Albumin	3.54	2.53	4.4

Berdasarkan Tabel 2, Rata-rata penderita penyakit sirosis hati memiliki kadar bilirubin 3.28 mg/dL. Dengan kadar bilirubin paling rendah 0.30 mg/dL dan paling tinggi 28 mg/dL. Penderita penyakit sirosis hati yang memiliki kadar kolesterol rata-rata

364.77 mg/dL. Kadar kolesterol paling rendah yang dimiliki penderita sirosis hati 120 mg/dL dan paling tinggi 1775 mg/dL. Kemudian pada penderita sirosis hati memiliki rata-rata kadar albumin 3.54 mg/dL. Dengan kadar albumin terendah yaitu 2.53 mg/dL dan tertinggi yaitu 4.4 mg/dL.

Kurva Survival Kaplan-Meier dan Uji Log-Rank

Berikut kurva survival Kaplan meier yang disajikan pada Gambar 2.



Berdasarkan Gambar 2 (a), kurva *survival* kaplan-meier kelompok *male* pada variabel *sex* lebih tinggi dibanding kelompok *female*. Kelompok *male* memiliki prognosis kelangsungan hidup yang lebih baik dari kelompok *female*. Salah satu titik yang dapat diambil sebagai contoh untuk menggambarkan probabilitas ketahanan hidup, dapat dilihat pada kurva kelompok *female* pada hari ke-1000 yang mengalami penurunan sangat cepat dibanding kelompok *male*. Pada kurva kelompok *male* di hari ke-3000 memiliki probabilitas ketahanan hidup sekitar 0.7 dibanding kelompok *female* dengan probabilitas ketahanan hidup sekitar 0.2. Sementara pada Gambar 4.2(b) kurva kelompok *ascites* terlihat mengalami penurunan dan kemudian bergerak stabil yang akhirnya berhenti pada hari ke-3000. Artinya bahwa probabilitas ketahanan hidup kelompok *ascites* lebih baik dibanding kelompok *no ascites*. Kurva *survival* kaplan-meier pada variabel *Sex* menunjukkan bahwa kedua garis tidak saling berhimpit sehingga terlihat adanya perbedaan kurva survival antara kedua kategori. Sementara Gambar 4.2(b),(c) dan (d), kurva survival kaplan-meier pada variabel *Ascites*, *Hepatomegaly*, dan *Stage* menunjukkan bahwa kurva satu sama lain saling berhimpit, yang artinya kategori pada variabel tersebut tidak ada perbedaan yang signifikan.

Untuk mengetahui terdapat perbedaan yang berarti pada kurva *survival* kaplan-meier perlu dilakukan pemeriksaan menggunakan uji log rank. Uji log-rank mengikuti distribusi chi-square dengan derajat kebebasan 1. Alasannya dikarenakan pengujian log-rank bertujuan untuk membandingkan dua kurva kelompok, maka berdasarkan rumus untuk $df = K - 1$. Ketika dua kurva kelompok dibandingkan maka $K = 2$, sehingga

$df = 2 - 1 = 1$ dan jika jumlah kelompok lebih dari dua ($K > 2$) maka df akan meningkat sesuai jumlah kelompok yang diuji. Taraf signifikan yang digunakan pada uji log-rank adalah 0.05 , maka nilai kritis chi-square X^2 dapat dilihat dengan menggunakan tabel distribusi chi-square.

Untuk hasil perhitungan uji Log-rank selengkapnya dapat dilihat pada Lampiran 2 *output* hasil uji *Log-rank*. Berikut hasil uji Log-rank pada variabel *sex*. Dengan Statistik uji menggunakan persamaan (2.11):

$$X^2 \approx \sum_i^G \frac{(O_i - E_i)^2}{E_i}$$

$$X^2 = \frac{(141 - 131)^2}{131} + \frac{(11 - 21)^2}{21} = 0.8 + 4.8 = 5.6$$

Dengan tingkat signifikasinya: $\alpha = 0.05$ dengan derajat kebebasan 1 diperoleh $X_{tabel}^2 = X_{(\alpha,1)}^2 = 3.481$. Dan menggunakan cara yang sama untuk pengujian pada variabel *Age*, didapatkan hasil uji Log-rank untuk variabel prediktor lainnya ditunjukkan pada Tabel 3.

Tabel 3 Hasil pemeriksaan uji log-rank

Variabel	Chi-Square	P-value
Sex	5.7	0.02
Ascites	0.5	0.5
Hepatomegaly	0	1
Stage	1	0.8

Berdasarkan Tabel 3 hasil uji Log-Rank menggunakan *Rstudio* pada variabel *sex* diperoleh hasil chi-square 5.7. Hasil perhitungan menggunakan Persamaan (2.11) diperoleh $X^2 = 5.6 > 3.481$ dan nilai *p-value* pada variabel *sex* sebesar 0.02. Dengan kriteria keputusan jika $X_{hitung}^2 > X_{\alpha,1}^2$ atau $p - value < 0.05$ maka H_0 ditolak. Dapat dikatakan bahwa ada perbedaan di antara kedua kategori pada variabel *sex*. Sementara pada variabel *ascites*, *hepatomegaly* dan *Stage* nilai *p-value* dari ketiga variabel lebih besar dari 0.05 artinya tidak ada perbedaan antara kategori pada variabel *ascites*, *hepatomegaly* dan *Stage*.

Estimasi Parameter

Untuk estimasi regresi *cox proportional hazard* berdasarkan persamaan (2.14), dengan menggunakan bantuan software *Rstudio* diperoleh estimasi parameter untuk setiap variabel prediktor pada data penderita sirosis hati yang disajikan pada Tabel 4.

Tabel 4 Estimasi parameter

Variabel	$\hat{\beta}$	$SE(\hat{\beta})$	P-value
Age	-0.00003609	0.00002507	0.1501
Sex	-0.5954	0.3241	0.0662
Ascites	-1.095	1.035	0.2900
Hepatomegaly	-0.1973	0.2134	0.3553
Bilirubin	0.02972	0.05339	0.5778
Cholesterol	-0.0002005	0.00058	0.7296
Albumin	-0.6047	0.2795	0.0305
Stage	0.1038	0.1167	0.3736

Pada Tabel 4. hasil estimasi parameter untuk setiap variabel prediktor pada data pasien sirosis hati diperoleh model awal regresi *cox proportional hazard* sebagai berikut:

$$h(t, X) = h_0(t) \exp(\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_p X_p)$$

$$h(t) = h_0(t) \exp(\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3 + \beta_4 X_4 + \beta_5 X_5 + \beta_6 X_6 + \beta_7 X_7 + \beta_8 X_8)$$

$$h(t) = h_0(t) \exp(-0.00003609X_1 - 0.5954X_2 - 1.095X_3 - 0.1973X_4 + 0.02972X_5 - 0.0002005X_6 - 0.6047X_7 + 0.1038X_8)$$

Uji Signifikansi Parameter

Untuk mengetahui pengaruh hubungan untuk setiap variabel signifikan atau tidak, dilakukan pengujian signifikansi parameter. Terdapat 2 uji, yaitu uji parsial dan uji serentak.

1. Uji Parsial

Untuk menguji signifikansi parameter secara parsial dapat menggunakan uji wald. Salah satu metode yang sering digunakan untuk menguji signifikansi parameter dalam model *cox proportional hazard* adalah uji wald dengan tujuan untuk menentukan variabel prediktor yang dimasukkan dalam model memiliki pengaruh atau tidak yang signifikan terhadap waktu hingga terjadinya suatu peristiwa. Uji wald digunakan untuk menguji hipotesis nol (H_0) : $\beta_j = 0$ dimana β_j adalah koefisien regresi untuk variabel prediktor ke-j. jika H_0 ditolak, maka dapat disimpulkan bahwa variabel prediktor ke-j memiliki pengaruh yang signifikan terhadap hazard rate. Uji wald ini berdistribusi chi-square dengan derajat kebebasan 1 karena hanya menguji satu parameter β_j pada satu waktu, dan hipotesis nol yang diuji merupakan hipotesis sederhana dengan satu parameter. Dan pada uji wald menggunakan taraf signifikansi sebesar $\alpha = 0.05$ yang artinya bersedia menerima risiko 5% untuk salah menyimpulkan bahwa ada pengaruh yang signifikan ketika sebenarnya tidak ada.

Hipotesis:

$$H_0 : \beta_j = 0, j = 1, 2, \dots, p$$

$$H_1 : \beta_j \neq 0$$

Berikut uji parsial untuk variabel *Age* dengan statistik uji menggunakan persamaan (2.17) diperoleh :

$$z = \frac{\hat{\beta}_j}{SE(\hat{\beta}_j)}$$

$$z = \frac{-0.00003609}{0.00002507} = -1.439$$

Dengan tingkat signifikansi: $\alpha = 0.05$ dan derajat kebebasan 1 diperoleh $z_{\alpha/2} = \pm 1.96$. Jika nilai z lebih besar dari 1.96 atau lebih kecil dari -1.96 maka tolak H_0 . Karena $z = -1.439 > -1.96$, sehingga gagal tolak H_0 hal ini berarti variabel *Age* tidak berpengaruh secara signifikan terhadap model. Dan dengan menggunakan cara yang sama untuk pengujian pada variabel *Age*, diperoleh hasil uji parsial untuk variabel prediktor lainnya ditunjukkan pada Tabel 5.

Tabel 5 Hasil uji wald

Variabel	$\hat{\beta}$	$SE(\hat{\beta})$	z	P -value
Age	-0.00003609	0.00002507	-1.439	0.1501
Sex	-0.5954	0.3241	-1.837	0.0662
Ascites	-1.095	1.035	-1.058	0.2900
Hepatomegaly	-0.1973	0.2134	-0.924	0.3553
Bilirubin	0.02972	0.05339	0.557	0.5778
Cholesterol	-0.0002005	0.00058	-0.346	0.7296
Albumin	-0.6047	0.2795	-2.164	0.0305
Stage	0.1038	0.1167	0.890	0.3736

Tabel 4.5 variabel *Albumin* nilai $z = -2.164$ lebih kecil dari -1.96 maka tolak H_0 yang artinya variabel *Albumin* berpengaruh secara signifikan terhadap model. Jika $p - value < \alpha (0.05)$, maka tolak H_0 yang artinya variabel prediktor tersebut berpengaruh secara signifikan terhadap model. Pada Tabel 4.5, $p - value < \alpha (0.05)$ pada variabel *albumin*, berpengaruh secara signifikan terhadap model. Sementara pada variabel *Age*, *Sex*, *Ascites*, *Hepatomegaly*, *Bilirubin*, *Cholesterol* dan *Stage* nilai $p - value > \alpha(0.05)$ maka dapat disimpulkan bahwa variabel tersebut tidak berpengaruh secara signifikan terhadap model.

2. Uji Serentak

Untuk menguji signifikansi parameter secara serentak dapat menggunakan uji *likelihood ratio*. Nilai *likelihood ratio* yang dihitung dibandingkan dengan distribusi chi-square dengan derajat kebebasan 8 untuk menentukan signifikansi. Derajat kebebasan pada uji *likelihood ratio* dihitung sebagai parameter tambahan dalam model lengkap dibanding dengan model null. Alasannya pada uji ini terdapat 8 koefisien regresi yang diuji dalam model lengkap. Dalam model cox, parameter yang diestimasi adalah koefisien beta (β) dari setiap variabel prediktor, sehingga jumlah parameter sama dengan jumlah variabel dalam model dan derajat kebebasan juga sama dengan jumlah variabel dalam model.

$$H_0 : \beta_1 = \beta_2 = \dots = \beta_p = 0$$

$$H_1 : \exists j \text{ sehingga } \beta_j \neq 0 \text{ untuk } j = 1, 2, \dots, p$$

Dengan statistik uji menggunakan persamaan (2.18), nilai $\log L_0$ dan $\log L_v$ diperoleh menggunakan program SPSS. Dapat dilihat pada Lampiran 3 Output SPSS diperoleh nilai $\log L_0$ dan $\log L_v$

$$\begin{aligned} X^2_{LR} &= -2[\log L_0 - \log L_v] \\ &= -2[-659.216 - (-651.6665)] \\ &= 1318.432 - 1303.333 = 15.099 \end{aligned}$$

Dengan tingkat signifikasinya: $\alpha = 0.05$ dan derajat kebebasan 8 diperoleh $X^2_{tabel} = X^2_{(\alpha,8)} = 15.507$. Hasil uji *likelihood ratio* dari model *cox proportional hazard* menggunakan software *Rstudio* yang ditunjukkan pada Tabel 6.

Tabel 6 Hasil uji *likelihood ratio*

Variabel	<i>Chi-square</i>	df	P -value
<i>Likelihood ratio</i>	15.1	8	0.06

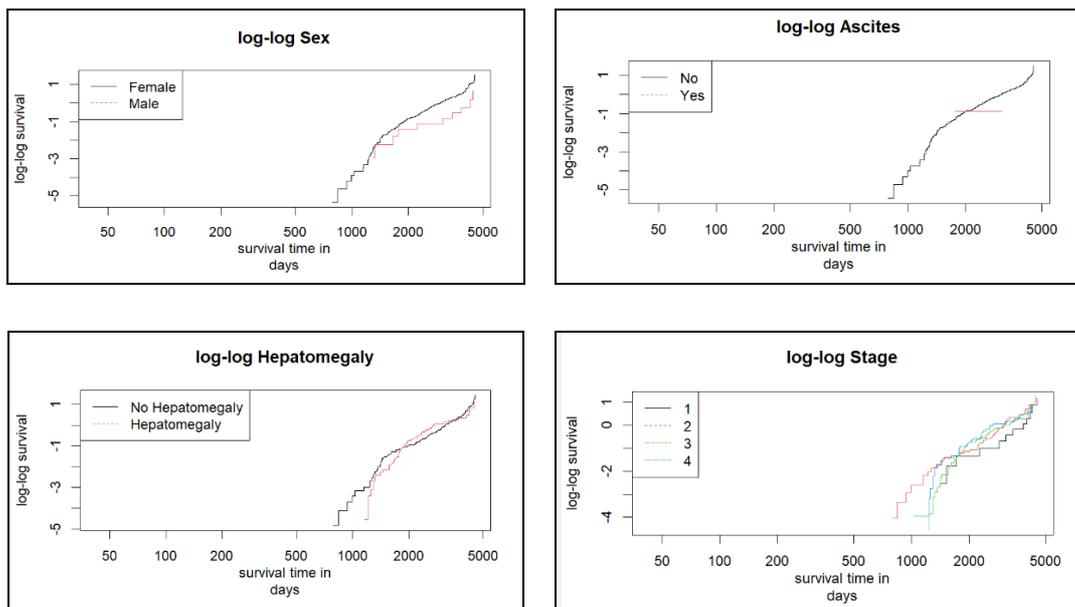
Berdasarkan hasil $X_{LR}^2 = 15.099$ dan berdasarkan Tabel 6 hasil uji *likelihood ratio* menggunakan *Rstudio* diperoleh hasil chi-square 15.1 dengan nilai *p-value* 0.06 maka dapat dikatakan bahwa gagal tolak H_0 karena hasil *chi-square* < 15.507 dan *p-value* > 0.05 dapat dikatakan bahwa secara keseluruhan model dengan semua variabel tidak signifikan dibandingkan dengan model tanpa variabel apapun.

Namun, jika menggunakan taraf signifikan sebesar 10% (0.1) maka dapat dikatakan bahwa tolak H_0 karena *p-value* < 0.1 yang artinya secara keseluruhan model dengan semua variabel signifikan dibandingkan dengan model tanpa variabel apapun.

Hal ini menunjukkan bahwa model secara keseluruhan memiliki efek yang mungkin relevan tetapi tidak cukup kuat.

Uji Asumsi Cox Proportional Hazard

Pengujian asumsi *proportional hazard* harus terpenuhi dalam regresi *Cox Proportional Hazard* dengan menggunakan grafik *log-log* dan dengan uji *goodness of fit*. Untuk pengujian asumsi *proportional hazard* dengan menggunakan grafik *log-log* ditunjukkan pada Gambar 3.



Gambar 3 Grafik *log-log*

Gambar 3 dapat dilihat bahwa plot terlihat sejajar dan dekat atau berhimpit yang dapat dikatakan bahwa laju terjadinya kematian pada pasien sirosis hati memenuhi asumsi *proportional hazard*. Kemudian untuk memperoleh hasil yang objektif, maka pemeriksaan dilakukan menggunakan uji *goodness of fit* untuk memeriksa asumsi *Proportional Hazard* terpenuhi atau tidak. Hasil pemeriksaan uji *goodness of fit* dapat ditunjukkan pada Tabel 7.

Tabel 7 Uji *goodness of fit*

Variabel	Chisq	df	P-value
Age	0.14	1	0.708
Sex	0.0353	1	0.851
Ascites	0.0892	1	0.765
Hepatomegaly	0.353	1	0.553
Bilirubin	2.71	1	0.100
Cholesterol	0.0000587	1	0.994
Albumin	3.74	1	0.053
Stage	1.01	1	0.316
Global	6.28	8	0.616

Berdasarkan Tabel 7 hasil uji *goodness of fit* menunjukkan bahwa *p-value* seluruh variabel lebih dari 0.05, maka dapat dikatakan bahwa gagal tolak H_0 yang Artinya semua variabel memenuhi asumsi *proportional hazard*.

Model Cox Proportional Hazard

Tabel 4.7 menunjukkan semua variabel memenuhi asumsi dan pada Tabel 4.5 diperoleh bahwa variabel albumin (X_7) berpengaruh secara signifikan dikarenakan terdapat satu variabel kovariat (X_7) yang berpengaruh signifikan sehingga model cox proportional hazard diperoleh sebagai berikut:

$$h(t, X) = h_0(t) \exp(\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_p X_p)$$

$$h(t) = h_0(t) \exp(\beta_7 X_7)$$

$$h(t) = h_0(t) \exp(-0.6047 X_7)$$

$$h(t) = h_0(t) \exp(-0.6047 \text{ Albumin})$$

jika $\beta > 0$ disimpulkan bahwa ketika nilai variabel X meningkat, akan meningkatkan risiko kegagalan dan jika $\beta < 0$ disimpulkan bahwa ketika nilai variabel X meningkat, akan menurunkan risiko kegagalan. Pada koefisien β yang diperoleh melalui estimasi parameter pada variabel X_7 yaitu -0.6047 , menandakan bahwa $\beta < 0$ Artinya terjadinya penurunan risiko kegagalan untuk satu kali peningkatan nilai dari variabel X_7 .

Hazard Ratio

Untuk mengetahui hasil analisis atau interpretasi model *cox proportional hazard* berdasarkan variabel independent pada Tabel 4.7, dapat dihitung dengan menggunakan persamaan (2.22)

$$HR = e^{\beta_7} = e^{-0.6047} \approx 0.5462$$

Jika $HR > 1$ dapat disimpulkan bahwa peningkatan nilai kovariat X memiliki risiko kegagalan lebih tinggi sedangkan untuk $HR < 1$ dapat disimpulkan bahwa peningkatan nilai kovariat X memiliki risiko kegagalan lebih rendah. Pada hasil perhitungan, nilai yang diperoleh untuk variabel *albumin* adalah 0.5462 yang berarti $HR < 1$. Artinya nilai *hazard ratio* tersebut dapat dikatakan bahwa untuk setiap pasien sirosis hati yang memiliki peningkatan satu kali kadar albumin atau kadar albumin lebih tinggi memiliki risiko 45.38% lebih rendah untuk mengalami kematian. Untuk hasil *hazard ratio* menggunakan *Rstudio* yang selengkapnya dapat dilihat di lampiran 2 pada hasil *output model cox proportional hazard* yang ditunjukkan pada Tabel 8.

Tabel 8 Hazard ratio

Variabel	Hazard Ratio
Albumin	0.5462

Berdasarkan hasil yang diperoleh dengan menggunakan model cox dapat disimpulkan bahwa model *cox proportional hazard* tidak memerlukan asumsi bentuk spesifik dari fungsi *baseline hazard* $h_0(t)$ sehingga lebih fleksibel dibandingkan model parametrik. Model *cox proportional hazard* mampu menganalisis variabel kontinu dan kategori dalam satu model. Model ini juga efektif untuk menganalisis hubungan antara variabel bebas yang konstan terhadap waktu, serta koefisien parameter dan *hazard ratio* yang mudah diinterpretasikan.

Tetapi pada hasil uji wald terdapat variabel yang berpengaruh signifikan, menunjukkan bahwa variabel tersebut memiliki pengaruh terhadap hazard atau risiko kegagalan. Namun, pengaruhnya mungkin tidak cukup kuat untuk memberikan dampak signifikan secara keseluruhan pada model karena ketidaksignifikan *likelihood ratio* menunjukkan bahwa model secara keseluruhan mungkin tidak cukup kuat untuk menjelaskan variasi dalam risiko kegagalan.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil dari data pada Tabel 1 yang diperoleh dengan menggunakan model *cox proportional hazard* dapat disimpulkan tidak memerlukan asumsi bentuk spesifik dari fungsi *baseline hazard* $h_0(t)$ dibanding model parametrik. Model *cox proportional hazard* dapat menganalisis hubungan antara variabel bebas yang konstan terhadap waktu dan *hazard ratio* yang mudah diinterpretasikan

Hasil uji *goodness of fit* yang diperoleh bahwa *p-value* seluruh variabel lebih dari 0.05, maka dapat dikatakan bahwa gagal tolak H_0 yang artinya semua variabel memenuhi asumsi *cox proportional hazard* dan konstan terhadap waktu.

Hasil dari uji wald terdapat satu variabel yang berpengaruh terhadap model yang menunjukkan bahwa variabel tersebut memiliki pengaruh terhadap risiko kegagalan sehingga model *cox proportional hazard* dengan menggunakan satu variabel yang berpengaruh terhadap laju kesembuhan pasien sirosis hati yaitu variabel albumin (X_7) sehingga model *cox proportional hazard* yang diperoleh sebagai berikut:

$$h(t, X) = h_0(t) \exp(\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_p X_p)$$

$$h(t, X) = h_0(t) \exp(\beta_7 X_7)$$

Namun pengaruh variabel albumin (X_7) tidak cukup kuat untuk memberikan dampak signifikan secara keseluruhan pada model karena ketidaksignifikan dari hasil uji *likelihood ratio* yang menunjukkan bahwa model secara keseluruhan mungkin tidak cukup kuat untuk menjelaskan variasi dalam risiko kegagalan.

Dengan hasil interpretasi *hazard ratio* untuk variabel albumin (X_7) yang menunjukkan bahwa hasil $HR < 1$ dan yaitu 0.5462 dan $\beta < 0$ yaitu -0.6047 dapat dikatakan bahwa nilai kovariat X_7 memiliki risiko kegagalan yang lebih rendah atau dapat diartikan bahwa untuk setiap pasien sirosis hati yang memiliki peningkatan satu kali kadar albumin atau kadar albumin lebih tinggi mendekati normal memiliki risiko 45.38% lebih rendah untuk mengalami kematian.

Saran

Bagi peneliti, diharapkan untuk menambahkan variabel di penelitian selanjutnya yang berpengaruh secara signifikan dan dapat dikembangkan dengan menggunakan model parametrik dan analisis dari segi medis.

DAFTAR PUSTAKA

- Amalia, M., Hidayati, P. H., Eka Yanti, A. K., Vitayani, S., & Gayatri, S. W. (2023). Karakteristik Pasien Sirosis Hepatis. *UMI Medical Journal*, 8(1), 53–61. <https://doi.org/10.33096/umj.v8i1.244>
- Aurelia, V. K., & Kurniati, I. (2023). Korelasi Aminotransferase Platelet Ratio Index (APRI) dengan Kadar Bilirubin Serum Pada Penderita Sirosis Hepatis akibat Infeksi Virus Hepatitis C. *Medula*, 12(4), 764–775.
- Collet, D. (2003). Modeling survival data in medical research, second edition. In Chapman and Hall/CRC.
- Collett, D. (2015). Modelling Survival Data in Medical Research. In Chapman and Hall. <https://doi.org/10.4324/9780203010297>
- Hafildah, U., & Karisma, R. D. L. N. (2022). Analisis Ketahanan Hidup Pada Penderita Kanker Serviks Menggunakan Regresi Cox Proportional Hazard. *Jurnal Riset Mahasiswa Matematika*, 2(2), 59–67. <https://doi.org/10.18860/jrmm.v2i2.15042>
- Ilmi, F. E., Nasrul, E., & Gustia, R. (2021). Perbedaan Rerata Kadar Albumin Serum Berdasarkan Klasifikasi Child Turcotte Pugh pada Pasien Sirosis Hepatis di RSUP Dr. M. Djamil Padang. *Jurnal Ilmu Kesehatan Indonesia*, 1(3), 419–424. <https://doi.org/10.25077/jikesi.v1i3.172>
- Jannah, M., Qadri Rasyid, N., & Arisanti, D. (2017). Analisis Kadar Kolesterol Pada Penderita Hepatitis. *Jurnal Medika: Media Ilmiah Analisis Kesehatan*, 2(2), 24–26. <http://binfar.kemkes.go.id>.
- Jr., F. E. H. (2015). Regression Modeling Strategies With Applications to Linear Models, Logistic and Ordinal Regression, and Survival Analysis. In Springer. <http://www.springerlink.com/index/D7X7KX6772HQ2135.pdf>
- Kleinbaum, David G.; Klein, M. (2012). Survival Analysis A Self-Learning Text - 3rd Edition. In Springer. <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444538154000248>
- Lawless, J. F. (2003). Statistical Models and Methods for Lifetime Data. In Wiley-Interscience.
- Liu, X. (2012). Survival Analysis Models and Applications. In Wiley.
- Maruddani, D. A. I., Tarno, Hoyyi, A., Rahmawati, R., & Wilandari, Y. (n.d.). Survival analysis. In UNDIP Press Semarang.
- Mz, Y. R., Sukarsa, I. K. G., & Srinadi, I. G. A. M. (2024). Klasifikasi Penyakit Sirosis Hati Dengan Cart. *Jurnal Cahaya Mandalika ISSN 2721-4796 (Online)*, 5(1), 308–315. <https://doi.org/10.36312/jcm.v5i2.2123>
- Nurrofikoh, M., Fatima, A., Hastuti, H., Fauziah, O., Nursiswati, N., & Pebrianti, S. (2023). Cegah dan Kenali Kondisi Hati (Cek Si Hati) Sebagai Upaya Pendidikan Kesehatan Terkait Sirosis Hati Kepada Masyarakat. *Jurnal Kreativitas Pengabdian Kepada Masyarakat (PKM)*, 6(7), 2984–3008.
- Pertiwi, I. N., & Purnami, S. W. (2020). Regresi Cox Proportional Hazard Untuk Analisis Survival Pasien Kanker Otak di C-Tech Labs Edwar Technology Tangerang. *Inferensi*, 3(2), 65–72.
- Pravitasari, R. A., & Supriono. (2021). Correlation between Ascites and Total Lymphocyte Count with Occurrence of Hepatic Encephalopathy in Liver Cirrhosis Patients. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*, 31(4), 216–219. <https://doi.org/10.21776/ub.jkb.2021.031.04.3>
- Putri, F. M., & Ratih, I. D. (2022). Analisis Survival Lama Waktu Sembuh Pasien Covid-19 di Rumah Sakit Lapangan Kogabwilhan II Surabaya. *Jurnal Sains Dan Seni ITS*, 11(2). <https://doi.org/10.12962/j23373520.v11i2.74983>
- Sulistiyowati, W., & Astuti, C. C. (2017). Statistika Dasar Konsep dan Aplikasinya. Umsida

Press.

Virma, S. G., Adelin, P., & Mona, L. (2023). Karakteristik Pasien Sirosis Hepatis di Rumah Sakit Dr. Achmad Mochtar Bukittinggi Periode Tahun 2018 - 2020. *Jurnal Kedokteran Nanggroe Medika*, 6(1), 1–8.

Zulhadji, F. M., Ambar, E., & Armaiyn, L. (2023). Karakteristik Pasien Sirosis Hepatis di RSUD Dr. H. Chasan Boesoirie Ternate. *E-Jurnal Medika Udayana*, 12(9), 96–100. <https://doi.org/10.24843/mu.2023.v12.i09.p17>.