

APLIKASI REGRESI COX PROPORTIONAL HAZARD PADA SINTASAN PASIEN DIABETES MELITUS

Ida Ayu Putu Ratna Dewi^{1§}, Ni Luh Putu Suciptawati², Ni Ketut Tari Tastrawati³

¹Program Studi Matematika, Fakultas MIPA – Universitas Udayana [Email: dayu.ratna14@gmail.com]

²Program Studi Matematika, Fakultas MIPA – Universitas Udayana [Email: suciptawati@unud.ac.id]

³Program Studi Matematika, Fakultas MIPA – Universitas Udayana [Email: tastrawati@unud.ac.id]

[§]Corresponding Author

ABSTRACT

Diabetes melitus is one of the deadliest diseases in the world. Until now, the incidence and the mortality rate due to diabetes melitus is still very high. To determine the survival of diabetes melitus patients, the significant factors that affect must be obtained by applying Cox Proportional Hazard regression method. The purpose of this study is to determine the chances of probability of diabetes melitus patients and to determine the significant factors that affect on the survival of diabetes melitus patients. The variables used in this study are the length of time of inpatient of diabetes melitus patient in RSUD Wangaya as dependent variable, while age, gender, genetic, blood glucose status, accompanying disease, pain, diabetes drug and insulin, and body mass index as independent variable. Through the analysis of this study we obtained the significant factors that affect the survival of diabetes melitus patients are sex, blood glucose status, and accompanying diseases.

Keywords: Cox Proportional Hazard, Diabetes Melitus, Survival.

1. PENDAHULUAN

Diabetes melitus merupakan salah satu penyakit mematikan di dunia. Jumlah penderita diabetes melitus dari tahun ke tahun kian meningkat. Berdasarkan hasil survei World Health Organization (WHO) tahun 2000, Indonesia menempati keempat terbesar dari jumlah penderita diabetes melitus di dunia sebanyak 8,4 juta orang, dengan India sebanyak 31,7 juta orang, Cina sebanyak 20,8 juta orang, dan Amerika Serikat sebanyak 17,7 juta orang.

Diabetes melitus adalah suatu penyakit menahun yang ditandai oleh kadar glukosa darah yang melebihi normal (hiperglikemia) dan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein yang disebabkan oleh kekurangan hormon insulin secara relatif maupun absolut (Hasdianah, 2012). Sampai saat ini, angka kejadian dan angka kematian akibat diabetes melitus masih tinggi serta sintasan hidup pasien diabetes melitus belum diketahui secara jelas. Oleh karena itu, akan dilakukan penelitian untuk mengetahui waktu sintasan hidup dan

faktor-faktor yang memengaruhi lama waktu sintasan hidup pasien diabetes melitus, dalam hal ini menggunakan metode statistika yaitu analisis sintasan (*survival analysis*). Analisis sintasan adalah analisis data yang berhubungan dengan waktu, mulai dari awal sampai terjadinya suatu peristiwa khusus (Collett, 1994). Perbedaan analisis sintasan dengan analisis statistika yang lain terletak pada konsep data tersensor. Data tersensor adalah data informasi mengenai waktu sintasan individu tetapi tidak diketahui secara pasti berapa lama waktu sintasannya (Kleinbaum & Klein, 2005). Data tersensor yang akan digunakan dalam penelitian ini adalah tersensor interval. Data tersensor interval merupakan sensor yang waktu terjadinya berada dalam suatu selang waktu tertentu yaitu antara selang waktu a dan waktu b (Lee & Wang, 2003).

Analisis sintasan memiliki beberapa tujuan, antara lain tujuan pertama adalah mengestimasi dan menginterpretasi peluang individu

mengalami kejadian sesaat yang dinyatakan dalam bentuk fungsi *hazard* dan peluang suatu individu mengalami kejadian setelah atau pada suatu titik waktu yang dinyatakan dalam bentuk fungsi sintasan dari suatu data waktu sintasan dan tujuan kedua adalah mengetahui hubungan antara waktu sintasan dengan variabel-variabel yang diduga memengaruhi waktu sintasan. Berdasarkan tujuan pertama analisis sintasan, metode yang berkaitan adalah Kaplan-Meier. Metode Kaplan-Meier merupakan metode nonparametrik yang digunakan apabila data tidak mengikuti suatu distribusi tertentu. Tujuan menggunakan metode Kaplan-Meier dengan menduga fungsi sintasan, fungsi *hazard*, dan median waktu sintasan untuk memperoleh peluang sintasan hidup suatu individu.

Analisis data yang digunakan pada data sintasan umumnya menggunakan regresi *Cox* atau dikenal dengan nama *Cox proportional hazard*. Berdasarkan tujuan kedua analisis sintasan, metode yang berkaitan adalah regresi *Cox proportional hazard*. Analisis regresi ini mengansumsikan bahwa rasio dari nilai fungsi *hazard* harus konstan. Secara umum, model regresi *Cox* dihadapkan pada situasi dimana kemungkinan kegagalan individu bertahan hidup pada suatu waktu yang dipengaruhi oleh satu atau lebih variabel bebas (Collett, 1994). Model Regresi *Cox proportional hazard* ini dapat digunakan untuk mengetahui hubungan antara waktu sintasan individu dengan variabel yang diduga memengaruhinya (Lee & Wang, 2003). Ketika model regresi *Cox proportional hazard* diterapkan pada data sintasan, hal yang harus dipenuhi adalah bahwa data yang digunakan harus memenuhi asumsi *proportional hazard*. Pengecekan asumsi *proportional hazard* dapat dilakukan dengan pendekatan secara grafik yaitu menggunakan plot *log minus log*. Dengan demikian, model regresi *Cox proportional hazard* ini digunakan untuk menentukan model terbaik pada waktu sintasan suatu individu dengan variabel yang diduga memengaruhinya. Penentuan model terbaik ini digunakan metode *backward elimination*. Cara kerja metode *backward*

elimination adalah dengan mengeluarkan satu persatu variabel bebas yang tidak signifikan dan dilakukan secara terus-menerus sampai tidak ada variabel bebas yang tidak signifikan.

Penelitian tentang sintasan hidup pasien diabetes melitus telah dilakukan sebelumnya oleh Rahayu, et al. (2012). Penelitian tersebut menyimpulkan bahwa faktor-faktor yang paling berpengaruh pada sintasan hidup pasien diabetes melitus adalah faktor usia, genetik, dan diet.

Terkait erat dengan memahami faktor-faktor yang memengaruhi sintasan hidup pasien diabetes melitus, penelitian ini bertujuan mengetahui peluang sintasan hidup pasien diabetes melitus, mengetahui faktor-faktor yang memengaruhi waktu sintasan terhadap sintasan hidup pasien diabetes melitus, dan menentukan model terbaik dalam menjelaskan hubungan antara variabel respon (waktu sintasan terhadap sintasan hidup pasien diabetes melitus) dengan variabel bebasnya yang berpengaruh nyata. Peneliti menggunakan data sekunder berupa data rekam medik pasien diabetes melitus periode 1 Januari 2016 sampai 31 Desember 2017 yang rawat inap di RSUD Wangaya Denpasar, lama waktu rawat inap sintasan pasien diabetes melitus dalam satuan hari (Y) dengan variabel yang diduga memengaruhi berjumlah 8 variabel bebas, antara lain Usia (X_1), jenis kelamin (X_2), riwayat keluarga/genetik (X_3), status kadar gula darah (X_4), penyakit yang menyertai (X_5), rasa nyeri (X_6), pemberian obat diabetes dan insulin (X_7), dan indeks massa tubuh (X_8).

2. METODE PENELITIAN

2.1 Model Penelitian

Persamaan model untuk *Cox proportional hazard* adalah sebagai berikut:

$$h(t, X) = h_0(t) \exp\left(\sum_{i=1}^p \beta_i X_i\right) \quad (1)$$

dengan, $h_0(t)$ menyatakan *baseline hazard* yang tidak perlu diketahui, X_i menyatakan variabel-variabel bebas terdiri dari X_1, X_2, \dots, X_p , dan β_i menyatakan parameter

dari variabel-variabel bebas terdiri dari $\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_p$.

2.2 Teknik Analisis Data

Adapun langkah-langkah analisis data dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

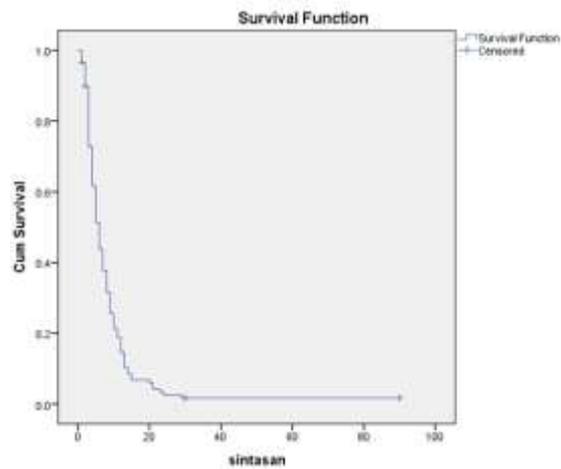
1. Merekapitulasi data sekunder pasien diabetes melitus berdasarkan data tersensor interval.
2. Identifikasi karakteristik data pasien diabetes melitus.
3. Menduga fungsi sintasan, fungsi *hazard*, dan median waktu sintasan menggunakan metode Kaplan-Meier. Pendugaan tersebut bertujuan untuk mengetahui peluang sintasan hidup pasien diabetes melitus.
4. Menguji asumsi *proportional hazard* dengan menggunakan plot *log minus log* terhadap waktu sintasan (t) untuk setiap variabel bebas.
5. Melakukan uji signifikansi parameter secara parsial. Pengujian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh variabel bebas terhadap variabel respon.
6. Melakukan uji rasio *likelihood* dan menyeleksi model dengan melihat perubahan nilai $-2 \log \text{likelihood}$ pada model. Perubahan nilai tersebut diperoleh dengan membandingkan nilai $-2 \log \text{likelihood}$ antara model tanpa variabel bebas dan model dengan variabel bebas.
7. Menentukan model terbaik regresi *Cox proportional hazard* dengan metode *backward elimination*.
8. Interpretasi hasil.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

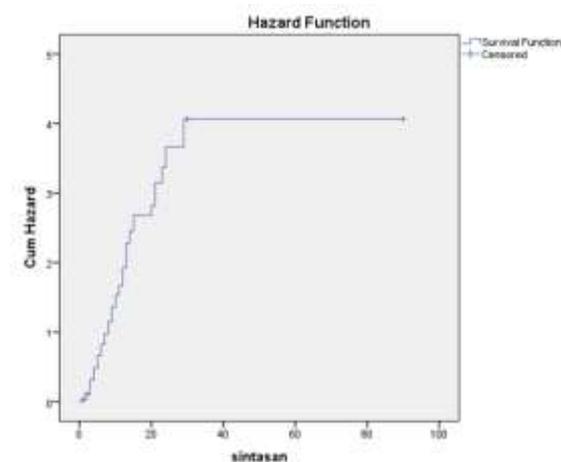
1. Metode Kaplan-Meier

a. Penduga Fungsi Sintasan dan Fungsi *Hazard*

Gambar 1 dapat dilihat bahwa grafiknya mengalami penurunan setiap waktu, hal ini berarti bahwa waktu sintasan pasien diabetes melitus akan semakin menurun.



Gambar 1. Grafik Plot Fungsi Sintasan Pasien Diabetes Melitus



Gambar 2. Grafik Plot Fungsi *Hazard* Pasien Diabetes Melitus

Gambar 2 dapat dilihat bahwa grafiknya mengalami kenaikan setiap waktu, hal ini berarti bahwa pasien lebih berpeluang untuk mengalami kematian akibat diabetes melitus ini.

b. Waktu Sintasan Pasien Diabetes Melitus

$$\hat{S}(t) = \prod_{j=1}^k \left(\frac{n_j - d_j}{n_j} \right) \quad (2)$$

Pada persamaan (2), $\hat{S}(t)$ merupakan penduga fungsi sintasan, n_j menyatakan individu yang berisiko mengalami kegagalan pada waktu $t_{(j)}$, untuk $j = 1, 2, \dots, r$, dan d_j merupakan individu yang mengalami kegagalan pada saat $t_{(j)}$.

$$\hat{h}(t) = \frac{d_j}{n_j \tau_j} \quad (3)$$

Pada persamaan (3), $\hat{h}(t)$ merupakan penduga fungsi *hazard*, $t_{(j)} \leq t \leq t_{(j+1)}$, untuk $\tau_j = t_{(j)} - t_{(j-1)}$.

Median waktu sintasan dapat dihitung sebagai berikut:

$$\begin{aligned}\hat{t}_{(50)} &= \min\{t_i | \hat{S}_{(t_i)} \leq 0,5\} & (4) \\ \hat{t}_{(50)} &= 0,477 < 0,5 \\ &= 5 \text{ hari (dilihat pada tabel 1)}\end{aligned}$$

Tabel 1. Fungsi Sintasan dan Fungsi *Hazard* Pasien Diabetes Melitus

Waktu Sintasan	d_j	n_j	$\frac{(n_j - d_j)}{n_j}$	$\hat{S}_{(t)}$	$\hat{h}_{(t)}$
1	4	119	0,966	0,966	0,034
2	8	111	0,928	0,896	0,072
3	0	91	0,780	0,699	0,220
4	13	78	0,833	0,583	0,167
5	2	66	0,818	0,477	0,182
6	9	57	0,842	0,402	0,158
7	7	50	0,860	0,345	0,140
8	7	43	0,837	0,289	0,163
9	7	36	0,806	0,233	0,194
10	5	31	0,839	0,195	0,161
11	3	28	0,893	0,174	0,107
12	5	23	0,783	0,136	0,217
13	5	18	0,722	0,099	0,278
14	2	16	0,875	0,086	0,125
15	2	14	0,857	0,074	0,143
20	1	13	0,923	0,068	0,015
21	2	11	0,818	0,056	0,182
23	1	10	0,900	0,050	0,050
24	1	9	0,889	0,045	0,111
29	1	8	0,875	0,039	0,025

Sumber: Data Diolah, 2018

Berdasarkan, Tabel 1 dapat diketahui bahwa probabilitas waktu sintasan pasien diabetes melitus selama 29 hari setelah menjalani perawatan pertama kali di RSUD Wangaya Denpasar adalah 0,039 atau 3,9%.

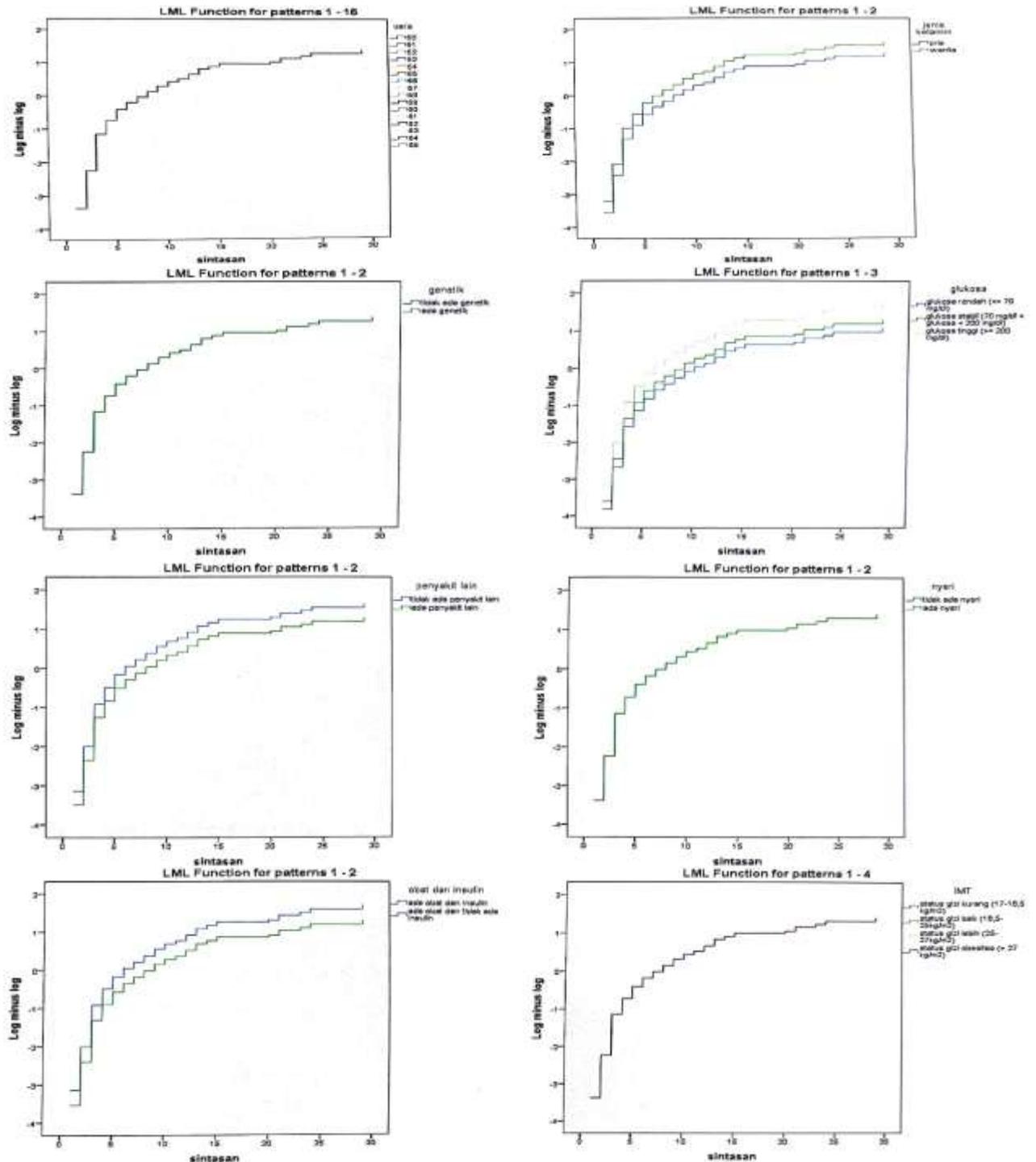
Pada persamaan (4), $\hat{t}_{(50)}$ merupakan penduga median waktu sintasan. Hal ini menyatakan bahwa responden yang dirawat sebagai pasien diabetes melitus bisa hidup selama 5 hari sejak pertama kali menjalani

perawatan di RSUD Wangaya Denpasar dengan harapan hidup sebesar 50%.

2. Regresi *Cox Proportional Hazard*

a. Asumsi Pemodelan *Cox Proportional Hazard*

Pengujian asumsi *hazard* proporsional terhadap waktu sintasan untuk masing-masing variabel bebas dapat diperiksa dengan metode grafik yaitu menggunakan plot. Berikut ini grafik plot *log minus log* dari kedelapan variabel bebas:



Gambar 3. Plot LML Waktu Sintasan Terhadap Kedelapan Variabel Bebas

Gambar 3 menunjukkan bahwa kedelapan variabel bebas membentuk garis yang sejajar satu sama lainnya, yang berarti kedelapan variabel bebas pasien diabetes melitus proporsional terhadap waktu dan dapat digunakan dalam model regresi *Cox proportional hazard*.

b. Pengujian Signifikansi Parameter

Pengujian secara parsial berfungsi untuk melihat ada tidaknya pengaruh nyata masing-masing variabel bebas yang ada terhadap waktu sintasan, dengan hipotesis sebagai berikut:

$$H_0 : \beta_j = 0, \text{ dengan } j = 1, 2, \dots, 8$$

$$H_1 : \beta_j \neq 0, \text{ dengan } j = 1, 2, \dots, 8$$

Uji statistika yang digunakan adalah Uji Wald dengan $\alpha = 0,05$ dan daerah kritisnya adalah

tolak H_0 , jika $X_W^2 > X_{1-0,05}^2 = 3,841$.

Tabel 2. Hasil Uji Parsial Data Waktu Sintasan Pasien Diabetes Melitus

Variabel Bebas	β_j	$SE(\beta_j)$	Statis-tik Uji Wald	P-value	Keputusan
Usia	-0,001	0,017	0,005	0,942	Tidak cukup bukti menolak H_0
Jenis kelamin	0,506	0,208	5,902	0,015	Tolak H_0
Genetik	0,285	0,202	1,990	0,158	Tidak cukup bukti menolak H_0
Glukosa	0,343	0,242	2,008	0,156	Tidak cukup bukti menolak H_0
Penyakit lain	-0,436	0,229	3,639	0,056	Tidak cukup bukti menolak H_0
Nyeri	-0,060	0,223	0,072	0,789	Tidak cukup bukti menolak H_0
Obat & insulin	-0,282	0,277	1,038	0,308	Tidak cukup bukti menolak H_0
IMT	0,043	0,126	0,115	0,734	Tidak cukup bukti menolak H_0

Sumber: Data Diolah, 2018

Berdasarkan Tabel 2, menjelaskan bahwa secara parsial variabel bebas yang berpengaruh nyata terhadap waktu sintasan pasien diabetes melitus adalah jenis kelamin, sedangkan variabel yang lain dianggap konstan.

c. Pengujian Rasio *Likelihood*

Pengujian rasio *likelihood* bertujuan untuk melihat pengaruh variabel-variabel bebas secara simultan dan menentukan kepentingan relatif dari masing-masing variabel bebas.

Tabel 3. Hasil Analisis Pengujian Rasio *Likelihood*

Model Dengan Variabel Yang Disertakan	-2 log <i>likelihood</i>	Perubahan
Tanpa variabel	902,444	-
Usia	882,92	19,524
Jenis Kelamin	889,365	13,079
Genetik	901,876	0,568
Glukosa	896,839	5,605
Penyakit Lain	899,842	2,602
Nyeri	902,281	0,163
Obat dan Insulin	898,595	3,849
IMT	902,126	0,318
Usia + Glukosa	878,382	24,062
Usia + Obat dan Insulin	879,627	22,817
Glukosa + Obat dan Insulin	896,593	5,851
Usia + Glukosa + Obat dan Insulin	877,873	24,571

Sumber: Data Diolah, 2018

Berdasarkan Tabel 3, dengan memodelkan variabel yang signifikan, diperoleh 4 model yang terdiri dari 2 sampai 3 variabel bebas. Dari keempat model yang ada, ditunjukkan bahwa model usia + glukosa + obat dan insulin memberikan nilai 24,571, sehingga perubahan $-2 \log \text{likelihood}$ yang digunakan dalam menentukan model terbaik adalah 24,571.

d. Pemodelan *Cox Proportional Hazard* Pada Sintasan Pasien Diabetes Melitus

Penentuan model terbaik ini digunakan metode *backward elimination*.

Tabel 4. Hasil *backward elimination* Kedelapan Variabel Bebas

		B	Sig.	Exp(B)
Step 6	X2	0,443	0,024	1,557
	X4	0,462	0,011	1,587
	X5	-0,447	0,037	0,640

Sumber: Data Diolah, 2018

Berdasarkan Tabel 4, dapat disimpulkan bahwa model terbaik *Cox proportional hazard* adalah sebagai berikut:

$$H(t, X) = h_0(t)e^{0,443X_1}e^{0,462X_2}e^{-0,447X_3} \quad (5)$$

dengan, $h_0(t)$ menyatakan *baseline hazard* dari model proporsional *hazard* regresi *Cox*, X_1 menyatakan jenis kelamin, X_2 menyatakan status kadar gula darah, dan X_3 menyatakan penyakit yang menyertai.

Interpretasi Model

Berdasarkan Tabel 4, model *Cox proportional hazard* dapat diinterpretasikan sebagai berikut:

1. Jenis kelamin memiliki nilai sebesar 1,557, sebagai referensi menurut Irawan (2010) menyatakan bahwa wanita lebih rentan terkena diabetes melitus dibandingkan pria, yang berarti untuk setiap pasien diabetes melitus yang berjenis kelamin wanita memiliki waktu **lebih cepat** untuk mencapai kegagalan sebesar 1,557 kali dibandingkan pasien diabetes melitus yang berjenis kelamin pria.

2. Status kadar gula darah memiliki nilai sebesar 1,587, sebagai referensi menurut Sarifah (2001) membuktikan bahwa pengendalian kadar glukosa darah sampai mendekati normal atau stabil akan dapat mempertahankan hidupnya, yang berarti untuk setiap pasien diabetes melitus yang status kadar gula darahnya tinggi dan rendah memiliki waktu **lebih cepat** untuk mencapai kegagalan sebesar 1,587 kali dibandingkan pasien diabetes melitus yang memiliki status kadar gula darahnya normal atau stabil.
3. Penyakit yang menyertai memiliki nilai sebesar 0,640, sebagai referensi menurut Awad (2013) menyatakan bahwa sebagian besar seseorang yang mengidap diabetes melitus memiliki penyakit lain yaitu hipertensi (tekanan darah tinggi), yang berarti untuk setiap pasien diabetes melitus yang tidak ada penyakit lain selain diabetes melitus memiliki waktu **lebih lambat** untuk mencapai kegagalan sebesar 0,640 kali dibandingkan pasien diabetes melitus yang ada penyakit lain selain diabetes melitus.

4. KESIMPULAN DAN SARAN

4.1 Kesimpulan

Kesimpulan yang dapat diambil dari hasil dan pembahasan adalah sebagai berikut:

1. Penelitian ini menyimpulkan bahwa pada kurun waktu 1 sampai 29 hari terhitung sejak pasien diabetes melitus mulai dirawat di RSUD Wangaya Denpasar peluang pasien bertahan hidup kurang dari 5 hari sebesar 0,5 dan diakhir perawatan peluang bertahan hidup menurun menjadi 0,039.
2. Berdasarkan penelitian ini, dari kedelapan variabel bebas yang digunakan untuk memodelkan sintasan pasien diabetes melitus terdapat hanya tiga variabel bebas yang berpengaruh nyata secara statistika meliputi jenis kelamin sebesar 1,577, status kadar gula darah sebesar 1,587, dan penyakit yang menyertai sebesar 0,640.

4.2 Saran

Adapun saran yang bisa diberikan untuk penelitian selanjutnya adalah peneliti selanjutnya dapat mengembangkan lagi penelitian ini menggunakan metode statistika yang lain.

DAFTAR PUSTAKA

- Anon. 2012. *Jumlah Penderita Diabetes di Dunia*. Tersedia dalam: <http://indodiabetes.com/data-statistik-jumlah-penderita-di-dunia-versi-who.html>. Diakses 4 Oktober 2017.
- Awad, N. 2013. Gambaran Faktor Resiko Pasien Diabetes Melitus Tipe II di Poliklinik Endokrin Bagian/SMF FK-UNSRAT RSUD Prof. Dr. R. D. Kandou Manado Periode Mei 2011-Oktober 2011. *Journal e-Biomedik, Volume 1, Nomor 1, halaman 45-49*. Manado: Universitas Sam Ratulangi Manado.
- Collett, D. 1994. *Modelling Survival Data in Medical Research*. London: Chapman and Hall.
- Hasdianah. 2012. *Mengenal Diabetes Melitus*. In: Yogyakarta: Nuha Medika.
- Irawan, D. 2010. *Prevalensi dan Faktor Risiko Kejadian Diabetes Melitus Tipe 2 di Daerah Urban Indonesia*. Thesis. Jakarta: Univeritas Indonesia.
- Kleinbaum, D. & Klein, M. 2005. *Survival Analysis: Statistics for Biology and Health. Second Edition*. New York: Springer-Verlag.
- Lee, E. & Wang, J. W. 2003. *Statistical Methods for Survival Data Analysis. Third Edition*. New York: John Willey & Sons, Inc.
- Rahayu, N., Setiawan, A. & Mahatma, T. 2012. Analisis Regresi Cox Proportional Hazards Pada Ketahanan Hidup Pasien Diabetes Melitus. *Journal*. Salatiga: Universitas Kristen Satya Wacana.
- Sarifah. 2001. Faktor-faktor yang Memengaruhi Masih Tingginya Kadar Gula Darah Pada Pasien Diabetes Melitus yang Menjalani Terapi DM di Poli RSUP D.R. Sardjito Yogyakarta. *Journal*. Yogyakarta.