
PEMODELAN KASUS HIV/AIDS MENGGUNAKAN COX PROPORTIONAL HAZARD

Rama Hiola⁽¹⁾, Bambang Widjanarko Otok⁽²⁾, HendraDukalang⁽³⁾

⁽¹⁾Faculty Science Health and Sportmanship, University Country of Gorontalo, Gorontalo,

⁽²⁾⁽³⁾Laboratory of Environmental and Health Statistic, 'Sepuluh Nopember' Institute of Technology (ITS), Surabaya

e-mail: ⁽¹⁾hiola_rama@gmail.com, ⁽²⁾dr.otok.bw@gmail.com

ABSTRAK

Aktivitas kehidupan banyak peristiwa yang berhubung dengan waktu kelangsungan hidup, misal durasi waktu yang dibutuhkan untuk sembuh dari penyakit. Lama waktu yang dibutuhkan hingga terjadinya suatu peristiwa tertentu itulah yang disebut waktu survival. Pada umumnya data waktu survival tidak sepenuhnya dapat diamati atau disebut dengan data tersensor. Salah satu metode statistika yang dapat digunakan dalam menganalisis data survival, adalah model *cox proportional hazard*. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui tingkat kelangsungan hidup penderita HIV/AIDS, digunakan fungsi hazard dan fungsi survival dengan variabel lama rawat inap pasien sebagai respon. Untuk mengetahui faktor-faktor lain yang mempengaruhi ketahanan hidup penderita HIV/AIDS digunakan model *cox proportional hazard*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa Hasil Estimasi fungsi survival Kaplan Meier dan fungsi hazard kumulatif Nelson Aalen menunjukan bahwa semakin lama pasien menderita HIV/AIDS maka probabilitas survival pasien semakin kecil, namun resiko kematian disebabkan HIV/AIDS semakin tinggi. Tingkat pendidikan, status pekerjaan, status fungsional, Kadar CD4 merupakan faktor yang berpengaruh dalam resiko kematian pasien HIV/AIDS.

Kata kunci : *Analysis survival, Cox Proportional Hazard, HIV/AIDS.*

1. PENDAHULUAN

Human Immunodeficiency Virus (HIV) merupakan salah satu virus yang menurunkan system kekebalan tubuh sehingga orang yang terkena virus ini akan menjadi rentan terhadap berbagai infeksi dan kemudian menyebabkan *Acquired Immuno Deficiency Syndrome* (AIDS). Diperkirakan 5 -10 juta pengidap HIV yang belum menunjukkan gejala apapun tetapi potensial sebagai sumber penularan (Wibisono B, 1989). AIDS adalah suatu penyakit yang sangat berbahaya karena mempunyai *case fatality rate* 100% dalam 5 tahun, artinya dalam waktu 5 tahun setelah diagnosa AIDS dilakukan maka semua penderita akan meninggal. Faktor-faktor yang mempengaruhi kelangsungan hidup penderita HIV/AIDS yaitu Umur, jenis kelamin, tingkat pendidikan, status pekerjaan, status perkawinan, riwayat ARV, kadar CD4 absolut, infeksi oportunistik, status fungsional, stadium dan kepatuhan terapi (Saputro. A. S., 2013).

Penelitian yang berkaitan dengan analisis survival adalah factor-faktor yang mempengaruhi kejadian pada kasus (DBDPurhadi, 2012). Penelitian tentang pemodelan *mixture survival* untuk kasus HIV/AIDS di RSUP Dr. Kariadi Semarang yang

lebih ditekankan pada upaya penurunan kasus HIV/AIDS dan bagaimana respon penyembuhan penyakit HIV/AIDS (Saputro. A. S., 2013)

Analisis survival merupakan salah satu metode statistika yang dapat digunakan untuk menganalisis data yang berhubung dengan waktu mulai (*time origin*) atau *start point* sampai terjadinya suatu peristiwa khusus (*end point*) atau *failure event* (Collect, D., 2003). Analisis survival digunakan untuk menganalisis data atau kasus yang berhubungan dengan lamanya waktu hingga terjadi suatu peristiwa tertentu dan adanya data tersensor (Kleinbaum. D. G., 2012). Studi survival difokuskan pada prediksi probabilitas respon, survival, rata-rata harapan hidup, dan sekarang berkembang pada identifikasi faktor resiko dan faktor prognostik yang berhubungan dengan penyakit (Lee, E.T., 2003). Salah satu metode analisis yang dapat digunakan untuk data survival adalah regresi *cox proportional hazard* (*cox PH*) (Cox, D. R., 1972).

Human Immunodeficiency Virus (HIV) merupakan salah satu virus yang menurunkan system kekebalan tubuh sehingga orang yang terkena virus ini akan menjadi rentan terhadap berbagai infeksi dan kemudian menyebabkan *Acquired Immuno*

Deficiency Syndrome (AIDS)(Saputro. A. S., 2013)(Wibisono B, 1989). Untuk mengetahui faktor-faktor yang mempengaruhi kelangsungan hidup HIV/AIDS digunakan pendekatan *Cox Proportional Hazard*.

2. METODE PENELITIAN

Pada Sumber data yang digunakan dalam penelitian adalah data sekunder (Cox, D. R., 1972). Data berupa rekam medis penderita HIV/AIDS yang di mulai dari Januari 2008 sampai dengan Desember 2012, dimana semua variabel prediktor diukur di ukur diawal terdiagnosis HIV/AIDS. Jumlah data sebanyak 90 pasien. Variabel yang digunakan dalam penelitian ini adalah (Cox, D. R., 1972):

- Y : Waktu Survival (Bulan)
- X₁:Umur (tahun)
- X₂: Jenis kelamin (1= perempuan, 2=laki-laki,)
- X₃ : Tingkat pendidikan (1= SMA s/d PT, 2=SD s/d SMP, 3=Tidak Sekolah)
- X₄: Status pekerjaan (1=bekerja, 2=tidak bekerja)
- X₅: Status perkawinan (1=kawin, 2=belum kawin)
- X₆: Riwayat ARV (1=pernah, 2=belum pernah)
- X₇: Kadar CD4 absolut
- X₈: Infeksi oportunistik (1=terinfeksi, 2=tidak terinfeksi)
- X₉: Status Fungsional (1=Normal, 2=Ambulatori, 3=Berbaring)
- X₁₀: Stadium (1=Stadium I, 2=Stadium II, 3=Stadium III, 4=Stadium IV)
- X₁₁: Kepatuhan Terapi (1=Patuh, 2=tidak patuh)

Adapun langkah-langkah dalam penelitian ini adalah deskripsi karakteristik pasien HIV/AIDS, pengujian kurva survival dan log rank, pengujian asumsi cox proportional hazard dan mengestimasi fungsi survival dan fungsi hazard komulatif (Lee, E.T. (2003).

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

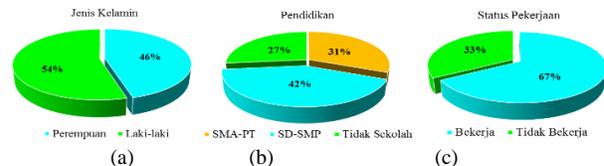
I. Deskriptif Pasien HIV/AIDS

Statistika deskriptif digunakan untuk menggambarkan karakteristik pasien berdasarkan faktor-faktor yang diduga mempengaruhi *survival* pasien HIV/AIDS. Tabel 1 menyatakan hasil statistika deskriptif yang meliputi waktu *survival*, faktor umur, dan kadar CD4 disajikan dalam bentuk *mean, varians, minimum, dan maksimum*.

Tabel 1 Deskriptif Variabel Prediktor yang Kontinu

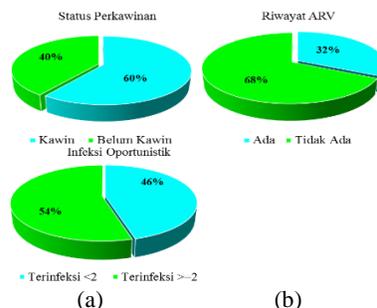
Variabel	Mean	Varians	Min	Maks
Waktu survival (bulan)	18,67	357,96	1	57
Umur (Tahun)	29,21	140,08	1	67
Kadar CD4 (sel/mm ³)	134,00	15340,34	13	485

Tabel 1, dapat memberikan informasi bahwa rata-rata waktu *survival* pasien HIV/AIDS adalah 18,67 bulan atau sekitar 1,5 tahun dengan waktu minimal adalah 1 bulan dan maksimal 57 bulan. Pasien juga rata-rata berumur 29,21 tahun, selain itu, diperoleh hasil bahwa pasien yang paling muda berumur 1 tahun, dan yang yang paling tua berumur 67 tahun. Untuk kadar CD4, rata-rata pasien memiliki CD4 sebesar 134,00/mm³ yang merupakan kondisi tidak normal jika dinadingkan dengan jumlah CD4 kondisi normal sebesar =350/mm³.



Gambar 2 Karakteristik Pasien HIV/AIDS berdasarkan a). Jenis Kelamin, b). Tingkat Pendidikan, c). Status Pekerjaan

Gambar 2 Mayoritas pasien HIV/AIDS berjenis kelamin laki-laki sebanyak 49 pasien (54%) dan pasien berjenis kelamin perempuan sebanyak 41 pasien (46%), dengan tingkat pendidikannya SD-SMP sebanyak 38 pasien (42%), SMA-PT sebanyak 28 pasien (31%) dan yang tidak sekolah sebanyak 24 pasien (27%), serta status bekerja 60 pasien (67%), dan tidak bekerja sebanyak 30 pasien (33%).

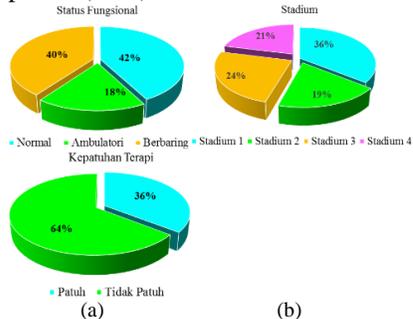


Gambar 3. Karakteristik Pasien HIV/AIDS berdasarkan a). Status Perkawinan, b). Riwayat ARV, c). Infeksi Oportunistik

Gambar 3 (a) menunjukkan bahwa mayoritas pasien HIV/AIDS sudah kawin sebanyak 54 pasien (60%) dan pasien yang belum kawin sebanyak 36 pasien (40%), dengan pasien tidak ada riwayat ARV sebanyak 61 pasien (68%), dan yang ada riwayat ARV sebanyak 29 pasien (32%) serta pasien sudah terinfeksi Oportunistik < 2 sebanyak 41 pasien (46%) lebih sedikit dibandingkan dengan pasien yang terinfeksi oportunistik ≥ sebanyak 49 pasien (54%).

Pada Gambar 4 (a). menunjukkan mayoritas pasien HIV/AIDS dengan status normal sebanyak 38 pasien (42%), dan pasien dengan status berbaring

sebanyak 36 pasien (40%), serta pasien dengan status ambulatori sebanyak 16 pasien (18%), sedangkan pasien dengan stadium I sebanyak 32 pasien (36%), stadium II sebanyak 17 pasien (19%), stadium III sebanyak 22 pasien (24%), dan stadium IV sebanyak 19 pasien (21%). Serta pasien yang patuh pada terapi ART sebanyak 58 pasien (64%) dan pasien yang tidak patuh pada terapi sebanyak 32 pasien (36%).

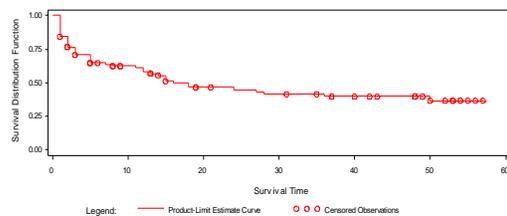


Gambar 4 Karakteristik Pasien HIV/AIDS berdasarkan a). Status Fungsional, b). Stadium Klinis, c). Kepatuhan Terapi

II. Pemodelan Cox PH pada pasien HIV/AIDS

a. Analisis Kurva Survival Kaplan Meier dan Uji Log Rank.

Gambar 5 menunjukkan bahwa probabilitas ketahanan hidup pasien HIV/AIDS pada bulan ke-0 hingga bulan ke-15 masih tinggi berkisar antara 0,5 sampai 1. Namun pada bulan ke-16 kurva survival turun lambat hingga pada bulan ke 57. Pada rentang waktu tersebut, peluang survival pasien HIV/AIDS berkisar antara 0,35 hingga 0,5.



Gambar 5 Kurva Survival Kaplan Meier Pasien HIV/AIDS

Untuk menguji hipotesis apakah terdapat perbedaan antara kurva survival pasien HIV/AIDS berdasarkan variabel-variabel prediktor, maka perlu dilakukan uji log rank yang disajikan pada Tabel 2.

Tabel 2. Uji Log Rank untuk variabel prediktor

Variabel	Log rank	df	P-value	Keputusan
Umur	5,8468	3	0,1193	Gagal Tolak H_0
Jenis Kelamin	0,9382	1	0,3327	Gagal Tolak H_0

Pendidikan	6,9320	2	0,0312	Tolak H_0
Pekerjaan	0,7075	1	0,4003	Gagal Tolak H_0
Perkawinan	1,6986	1	0,1925	Gagal Tolak H_0
Riwayat ARV	1,0034	1	0,3165	Gagal Tolak H_0
Kadar CD4	12,6270	2	0,0018	Tolak H_0
Infeksi Oportunistik	17,0479	1	< 0,0001	Tolak H_0
Status Fungsional	27,5848	2	< 0,0001	Tolak H_0
Stadium	23,3034	3	< 0,0001	Tolak H_0
Kepatuhan	54,0350	1	< 0,0001	Tolak H_0

Tabel 2 menunjukkan bahwa nilai uji log rank untuk variabel, umur, jenis kelamin, pekerjaan, perkawinan, dan riwayat ARV mempunyai nilai p-value lebih besar dari 0,05. Dengan menggunakan α sebesar 0,05 diperoleh keputusan H_0 gagal tolak yang berarti tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara kurva survival dengan pasien HIV/AIDS. Sedangkan untuk variabel pendidikan, Kadar CD4, Infeksi Oportunistik, Status Fungsional, Stadium, dan Kepatuhan Terapi mempunyai nilai p-value kurang dari 0,05. sehingga keputusannya H_0 tolak yang berarti terdapat perbedaan yang signifikan antara kurva survival pasien HIV/AIDS pada variabel tersebut.

b. Pengujian Asumsi Proportional Hazard

Pengujian dengan menggunakan plot $\ln(-\ln\hat{S}(t))$

Berdasarkan hasil plot $\ln(-\ln\hat{S}(t))$ seluruh variabel diduga memenuhi asumsi proportional hazard. Akan tetapi pendugaan asumsi proportional hazard dengan pendekatan grafik biasanya menghasilkan keputusan yang berbeda antara satu pengamat dan pengamat yang lain, sehingga perlu digunakan pendekatan lain yang lebih dapat menguatkan keputusan apakah asumsi proportional hazard terpenuhi atau tidak. Salah satu pendekatan statistik yang dapat digunakan adalah pengujian dengan menggunakan goodness of fit (GOF)

Pengujian dengan menggunakan goodness of fit

Goodness of fit untuk setiap faktor yang diduga mempengaruhi ketahanan hidup penderita HIV/AIDS ditunjukkan pada Tabel 3 berikut.

Tabel 3. Pengujian asumsi Proportional Hazard dengan GOF

Variabel	Korelasi	p-value	Keputusan
Umur	-0,105	0,474	Gagal Tolak H_0
Jenis Kelamin	-0,174	0,233	Gagal Tolak H_0
Tingkat Pendidikan (2)	-0,006	0,967	Gagal Tolak H_0
Tingkat Pendidikan (3)	0,184	0,205	Gagal Tolak H_0
Status Pekerjaan	-0,130	0,372	Gagal Tolak H_0

Status Perkawinan	0,166	0,255	Gagal Tolak H_0
Riwayat ARV	0,017	0,906	Gagal Tolak H_0
Kadar CD4 Absolut	-0,054	0,710	Gagal Tolak H_0
Infeksi Oportunistik	0,046	0,755	Gagal Tolak H_0
Status Fungsional (2)	-0,025	0,866	Gagal Tolak H_0
Status Fungsional (3)	0,198	0,173	Gagal Tolak H_0
Stadium (2)	-0,232	0,108	Gagal Tolak H_0
Stadium (3)	-0,005	0,974	Gagal Tolak H_0
Stadium (4)	0,137	0,349	Gagal Tolak H_0
Kepatuhan	0,046	0,752	Gagal Tolak H_0

* $\alpha=0,05$

Tabel 3 menunjukkan bahwa Laju terjadinya kematian pada penderita HIV/AIDS dikatakan konstan atau tidak bergantung kepada waktu, jika tidak ada korelasi yang besar antara faktor yang diduga mempengaruhi daya tahan hidup pasien HIV/AIDS dengan waktu *survival*. Berdasarkan Tabel 3 semua variabel tidak memiliki korelasi yang tinggi dengan waktu *survival*. Dengan menggunakan $\alpha=0,05$ maka semua variabel korelasinya tidak signifikan sehingga asumsi *proportional hazard* terpenuhi.

c. Estimasi fungsi survival dan fungsi hazard kumulatif

Estimasi fungsi survival dan fungsi hazard kumulatif diperoleh berdasarkan metode Kaplan-Meier, dimana untuk estimasi fungsi hazard kumulatif menggunakan estimasi Nelson Aalen. Hasil estimasi fungsi survival dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 4. Estimasi Fungsi Survival dan Fungsi

Hazard Kumulatif		
Survival time	$S(t)$	$\Lambda(t)$
1	0,844	0,156
2	0,766	0,249
3	0,708	0,325
5	0,649	0,408
7	0,636	0,427
8	0,634	0,447
11	0,610	0,469
12	0,583	0,513
13	0,569	0,536
14	0,555	0,561
15	0,511	0,640
16	0,496	0,670
18	0,466	0,730
24	0,450	0,766
27	0,433	0,803
28	0,416	0,841
36	0,398	0,885
50	0,368	0,962

Tabel 4, menunjukkan bahwa semakin lama pasien HIV/AIDS dirawat di rumah sakit, maka probabilitas kematian (fungsi survival) pasien HIV/AIDS semakin kecil. Namun sebaliknya, Jika semakin lama pasien HIV/AIDS dirawat di rumah sakit maka resiko kematian (fungsi hazardnya) semakin tinggi. Hal ini dapat menjelaskan bahwa probabilitas kelangsungan hidup penderita HIV/AIDS berbanding terbalik dengan tingkat kelangsungan hidup penderita HIV/AIDS.

d. Pendugaan Distribusi Data Survival

Berdasarkan pengujian distribusi dengan menggunakan *Uji Anderson Darling* diperoleh bahwa data waktu survival berdistribusi Weibull dengan 2 parameter. Parameter yang digunakan dalam model adalah $\hat{\eta}=0.8024$ dan $\hat{\gamma}=16.779$. Parameter ini digunakan untuk mendapatkan fungsi baseline hazard dengan persamaan berikut:

$$\lambda_0(t|\hat{\eta}, \hat{\gamma}) = \frac{\hat{\gamma}}{\hat{\eta}} \left(\frac{t}{\hat{\eta}}\right)^{\hat{\gamma}-1} = \frac{16,779}{0,80247} \left(\frac{t}{0,80247}\right)^{16,779-1} = 20,909 \left(\frac{t}{0,859}\right)^{15,779} \tag{1}$$

Persamaan (18) merupakan baseline hazard yang akan digunakan dalam pemodelan Cox Proportional Hazard.

III. KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

Berdasarkan hasil analisis dan pembahasan, maka menghasilkan beberapa kesimpulan, yaitu:

1. Hasil Estimasi fungsi survival Kaplan Meier dan fungsi hazard kumulatif Nelson Aalen menunjukkan bahwa semakin lama pasien menderita HIV/AIDS maka probabilitas survival pasien semakin kecil, namun resiko kematian disebabkan HIV/AIDS semakin tinggi.
2. Pendidikan, pekerjaan, kadar CD4, dan status fungsional faktor yang berpengaruh terhadap survival pasien HIV/AIDS

Saran

Berdasarkan hasil analisis yang telah dilakukan maka dapat disarankan bahwa dalam pembentukan model Cox PH mensyaratkan asumsi *proportional hazard* harus terpenuhi, namun jika asumsi tidak terpenuhi maka dapat menggunakan pendekatan *regresi cox extended*.

DAFTAR PUSTAKA

- Collect, D. (2003). *Modeling Survival Data in Medical Research*. London: Chapman & Hall/CRC
- Cox, D. R. (1972). Regresion Model and Live Tables (withdiscussion), *Journal of The Royal Statistical Society*, 34 : 187-220
- Kleinbaum. D. G. (2012). *Survival Analisis*, London, Springer
- Lee, E.T. (2003). *Statistical Method for survival Data Analysis*. London John Willey
- Purhadi. (2012). Analisis Survival Faktor-faktor yang mempengaruhi Laju kesembuhan pasien Penderita Demam Berdarah Dengue (DBD) di RSU Haji Surabaya dengan Regresi Cox. *Jurnal Sains dan Seni ITS*, Volume I. No. I., 271-267
- Saputro. A. S. (2013) pemodelan *mixture survival* untuk kasus HIV/AIDS. Universitas Airlangga. Surabaya
- Wibisono B, (1989). *Epidemiologi AIDS*; petunjuk untuk petugas kesehatan, Departemen Kesehatan RI. Jakarta.

