

Analisis Survival pada Pasien Penderita Sindrom Koroner Akut di RSUD Dr. Soetomo Surabaya Tahun 2013 Menggunakan Regresi Cox *Proportional Hazard*

Aloysius Audy Wijaya dan Sri Pingit Wulandari
Jurusan Statistika, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam,
Institut Teknologi Sepuluh Nopember (ITS)
Jalan Arief Rahman Hakim, Surabaya 60111 Indonesia
e-mail: sri_pingit@statistika.its.ac.id

Abstrak—Berdasarkan diagnosis dan gejala, estimasi jumlah penderita Penyakit Jantung Koroner (PJK) terbanyak di Indonesia adalah Provinsi Jawa Timur sebanyak 375.127 orang (1,3%). Diantara beberapa diagnosis, jenis PJK yang paling berbahaya adalah Sindrom Koroner Akut (SKA) karena dapat menyebabkan kematian dalam waktu 15 hingga 30 menit sejak serangan nyeri pertama. Oleh sebab itu, penanganan pasien SKA harus secepat mungkin dengan selalu memperhatikan laju perbaikan klinis pasien. Dengan demikian, perlu dilakukan penelitian mengenai faktor-faktor yang mempengaruhi laju perbaikan klinis pasien SKA di RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Salah satu analisis statistika yang dapat digunakan untuk menjawab tujuan tersebut adalah analisis survival dengan model regresi Cox *Proportional Hazard*. Analisis survival merupakan suatu metode statistik dimana outcome variabel yang diperhatikan adalah waktu hingga terjadinya suatu kejadian (*event*) atau sering disebut waktu survival, sedangkan regresi Cox *Proportional Hazard* merupakan salah satu regresi semiparametrik dimana variabel responnya berupa waktu survival. Setelah dilakukan analisis, diperoleh kesimpulan pada hari ke-5 hingga hari ke-10 peluang pasien tidak mengalami perbaikan klinis cukup kecil. Beberapa faktor yang mempengaruhi laju perbaikan klinis pasien SKA adalah status penyakit dislipidemia, diabetes melitus, hipertensi dan profil hemodinamik. Dan laju perbaikan klinis pasien SKA semakin meningkat dari hari ke-0 hingga hari ke-8, kemudian konstan pada hari ke-8 hingga hari ke-11, lalu turun setelah hari ke-11.

Kata Kunci—Analisis Survival, Laju Perbaikan Klinis, Sindrom Koroner Akut, Regresi Cox *Proportional Hazard*

I. PENDAHULUAN

PENYAKIT Jantung Koroner (PJK) merupakan suatu kondisi dimana jantung tidak dapat bekerja sebagaimana mestinya karena otot jantung mengalami kerusakan akibat kekurangan oksigen [1]. Di Indonesia, PJK merupakan penyakit penyebab kematian nomor satu sejak tahun 1996. Berdasarkan diagnosis atau gejala, estimasi jumlah penderita penyakit jantung koroner terbanyak terdapat di Provinsi Jawa Timur sebanyak 375.127 orang (1,3%) [2]. Di antara beberapa diagnosis PJK, Sindrom

Koroner Akut (SKA) merupakan yang paling berbahaya karena dapat menyebabkan kematian dalam waktu 15 hingga 30 menit sejak serangan nyeri pertama.

Pada tahun 2008, penelitian Nababan menghasilkan kesimpulan bahwa faktor resiko pasien PJK antara lain: hipertensi, aktifitas fisik, kebiasaan merokok, pola perilaku *Rosenman*, stres, dan riwayat keluarga terkena PJK [3]. Di tahun yang sama, penelitian Supriyono juga menyimpulkan bahwa faktor resiko yang berpengaruh terhadap kejadian PJK adalah: dislipidemia, kebiasaan merokok, penyakit Diabetes Melitus dan penyakit Diabetes Melitus dalam keluarga [4].

Penelitian mengenai PJK selama ini hanya untuk mengetahui faktor resiko, sedangkan di sisi lain perlu juga untuk mengetahui laju perbaikan klinis pasien PJK mengingat betapa cepatnya tingkat kematian PJK, khususnya diagnosis SKA. Berdasarkan estimasi jumlah penderita PJK terbanyak berada di Provinsi Jawa Timur, maka dilakukan penelitian mengenai faktor-faktor yang mempengaruhi laju perbaikan klinis pasien PJK di RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

Salah satu metode statistika yang dapat digunakan untuk mengetahui faktor-faktor yang mempengaruhi laju perbaikan klinis pasien adalah analisis survival dengan model regresi Cox *Proportional Hazard*. Analisis survival merupakan suatu metode statistik dimana *outcome* variabel yang diperhatikan adalah waktu hingga terjadinya suatu kejadian (*event*) atau sering disebut waktu survival [5]. Sedangkan regresi Cox *Proportional Hazard* merupakan salah satu regresi semiparametrik yang bertujuan mengetahui kombinasi faktor-faktor yang berpengaruh terhadap responnya yang berupa waktu survival.

Dari hasil penelitian ini diharapkan dapat membantu pihak RSUD Dr. Soetomo Surabaya untuk mengetahui laju kesembuhan pasien SKA yang dirawat di rumah sakit tersebut serta faktor-faktor yang mempengaruhinya, sehingga dapat mengevaluasi apakah pengobatan yang diberikan pada pasien SKA sudah baik atau perlu ditingkatkan lagi.

II. TINJAUAN PUSTAKA

A. Analisis Survival

Analisis survival merupakan suatu metode statistik dimana *outcome* variabel yang diperhatikan adalah waktu hingga terjadinya suatu kejadian (*event*) atau sering disebut waktu survival [5]. Ada tiga faktor yang harus diperhatikan dalam menentukan waktu survival menurut [6], yakni:

1. waktu awal (*time origin/starting point*),
2. *event* dari keseluruhan kejadian harus jelas, dan
3. skala pengukuran waktu survival.

B Fungsi Survival dan Fungsi Hazard

Pada analisis survival terdapat dua macam fungsi utama yaitu fungsi survival dan fungsi *hazard*. Misal T merupakan variabel random yang melambangkan waktu survival dan memiliki fungsi distribusi peluang $f(t)$. Fungsi survival $S(t)$ didefinisikan sebagai probabilitas suatu objek bertahan lebih dari waktu t [5].

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

Fungsi *hazard* merupakan suatu laju kegagalan/*failure* sesaat dengan asumsi bahwa suatu objek mencapai event sampai waktu ke- t , dengan syarat telah bertahan sampai waktu tersebut [5].

$$h(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \left\{ \frac{P(t \leq T < t + \Delta t | T > t)}{\Delta t} \right\} \quad (2)$$

Sehingga hubungan antara fungsi survival dan fungsi *hazard* adalah sebagai berikut.

$$h(t) = \frac{f(t)}{S(t)} \quad (3)$$

C. Kurva Survival Kaplan-Meier

Kurva survival Kaplan-Meier adalah suatu kurva yang menggambarkan hubungan antara estimasi fungsi survival pada waktu t dengan waktu survivalnya [5]. Estimasi fungsi survival diperoleh dari persamaan.

$$\hat{S}(t_{(f)}) = \hat{S}(t_{(f-1)}) \times Pr [T > t_{(f)} | T \geq t_{(f)}] \quad (4)$$

Selanjutnya dilakukan perbandingan apakah ada perbedaan antara kurva survival KM menggunakan Uji *Log-Rank* dengan hipotesis.

H_0 : Tidak ada perbedaan antara kurva survival KM

H_1 : Ada perbedaan antara kurva survival KM

Statistik uji:

$$\text{Log-rank statistic} = \sum_i^{\# \text{ jumlah grup}} \frac{(O_i - E_i)^2}{E_i} ; i = 1, 2, \dots, G \quad (5)$$

dengan:

O_i : nilai observasi ke- i

E_i : nilai ekspektasi ke- i

Hipotesis H_0 akan ditolak jika *Log-rank statistic* lebih besar dari $\chi^2_{(\alpha, G-1)}$

D. Regresi Cox Proportional Hazard

Regresi Cox *Proportional Hazard* digunakan untuk mengetahui efek dari beberapa variabel prediktor terhadap variabel respon. Variabel respon dalam regresi Cox adalah waktu survival suatu objek terhadap suatu peristiwa tertentu [6]. Regresi ini tidak memiliki asumsi mengenai sifat dan bentuk sesuai dengan distribusi seperti asumsi pada regresi

yang lain, sehingga baik digunakan bila distribusi dari waktu survival tidak diketahui secara pasti sehingga hasil estimasi parameter regresi masih dapat dipercaya [7]. Berikut adalah model Cox *Proportional Hazard*

$$h(t) = h_0(t) \exp(\beta'X) \quad (6)$$

Matriks X merupakan variabel prediktor sebanyak p dan $h_0(t)$ adalah *baseline hazard function* [8]. Vektor β merupakan parameter yang diestimasi menggunakan metode partial Maximum Likelihood. Langkah pertama membuat *ln-likelihood* dari fungsi likelihood *ties exact* marginal (digunakan bila terdapat banyak waktu survival yang bernilai sama) berikut [9].

$$L(\beta) = \prod_{i=1}^k \left[\int_0^{\infty} \prod_{j \in D_i} \left\{ 1 - \exp(-\lambda_{ij}t) \right\} \exp(-t) dt \right] \quad (7)$$

Selanjutnya mencari turunan pertama dan kedua. Oleh karena turunan pertama implisit maka dilanjutkan dengan iterasi *Newton-Raphson*.

Seleksi model terbaik digunakan untuk mendapatkan model terbaik yang dapat menggambarkan hubungan antara waktu *survival* dengan beberapa variabel prediktor secara tepat. Metode yang dapat digunakan ialah eliminasi *backward* dan AIC. Langkah-langkah eliminasi *backward* adalah sebagai berikut [10].

- 1) Membuat model regresi semua variabel prediktor.
- 2) Memilih satu variabel prediktor berdasarkan kriteria pemilihan merupakan variabel terakhir untuk dimasukkan dalam model.
- 3) Melakukan pengujian pada variabel prediktor yang terpilih pada langkah 2 dan memutuskan untuk menghilangkan atau tidak variabel tersebut.
- 4) Mengulangi langkah 2 dan 3 untuk setiap variabel pada model. Apabila tidak ada kriteria yang sesuai berdasarkan langkah 3 maka proses telah selesai.

Cara untuk membandingkan sejumlah kemungkinan model dengan berdasarkan AIC [8] berikut.

$$AIC = -2 \ln \hat{L} + 2k \quad (8)$$

\hat{L} adalah nilai *likelihood* dan k adalah jumlah parameter β . Model terbaik adalah model yang memiliki nilai AIC paling rendah.

Setelah mendapatkan variabel prediktor yang termasuk ke dalam model, maka langkah selanjutnya adalah uji signifikansi parameter model, menggunakan uji serentak dan uji individu.

1. Uji Serentak

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

H_1 : minimal ada satu $\beta_k \neq 0 ; k=1, 2, \dots, p$

$$\text{Statistik uji : LR} = -2 \ln \frac{L(\omega)}{L(\hat{\Omega})} \quad (9)$$

dimana:

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

$L(\hat{\Omega})$: *likelihood* semua variabel prediktor.

k : banyak parameter dalam model.

Tolak H_0 bila $LR > \chi^2_{p, \alpha}$

2. Uji Parsial

Hipotesis : $H_0 : \beta_k = 0$

$H_1 : \beta_k \neq 0$ dengan $k=1,2,\dots,p$

$$\text{Statistik uji : } W^2 = \frac{\hat{\beta}_k^2}{(SE(\hat{\beta}_k))^2} \quad (10)$$

Tolak H_0 bila $W^2 > \chi^2_{1,\alpha}$

Model Cox *Proportional Hazard* dapat diinterpretasikan dengan *Hazard Ratio* (HR). HR adalah suatu ukuran yang digunakan untuk mengetahui tingkat resiko (kecenderungan) yang dapat dilihat dari perbandingan antara individu dengan kondisi variabel prediktor X pada kategori sukses dengan kategori gagal [11]. Nilai estimasi dari HR diperoleh dengan rumus.

$$HR = \frac{h_0(t | x = 0)}{h_0(t | x = 1)} = \frac{h_0(t)e^{\beta}}{h_0(t)} = e^{\beta} \quad (11)$$

E. Asumsi *Proportional Hazard*

Dalam model Cox *Proportional Hazard* ada sebuah asumsi yang harus terpenuhi, yakni asumsi *Proportional Hazard* (PH). Asumsi PH dapat diartikan sebagai suatu keadaan HR bersifat konstan terhadap waktu [5]. Ada 3 cara untuk menguji asumsi PH, antara lain.

1. Grafis

Suatu model Cox *Proportional Hazard* dikatakan memenuhi asumsi PH jika plot log-log antara masing-masing kategori variabel prediktor sejajar dan atau plot *observed versus expected* antara masing-masing kategori variabel prediktor saling berdekatan [5].

2. *Goodness-of-fit*

Pengujian korelasi antara residual *Schoenfeld* dan waktu survival yang telah diurutkan, dengan langkah-langkah.

- a. Memperoleh residual *Schoenfeld* dari hasil meregresikan data waktu survival dengan variabel prediktor menggunakan rumus

$$e_{it} = c_t \left[x_{it} - \frac{\sum_{r \in R_t} x_{ir} \exp\left(\sum_{i=1}^p x_{ir} \beta_i\right)}{\sum_{r \in R_t} \exp\left(\sum_{i=1}^p x_{ir} \beta_i\right)} \right] \quad t = 1, 2, \dots, \quad (12)$$

N

dimana:

N : jumlah objek

R_t : jumlah objek yang memiliki resiko

c_t : bernilai 0 jika tersensor, dan 1 jika event

- b. Mengurutkan waktu survival dari yang terkecil hingga terbesar.

- c. Menghitung korelasi antara residual *Schoenfeld* dan waktu survival yang telah diurutkan dengan rumus

$$r = \frac{\sum_i (e_i - \bar{e})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_i (e_i - \bar{e})^2} \sqrt{\sum_i (y_i - \bar{y})^2}} \quad (13)$$

dimana:

e_i : residual *Schoenfeld*

y_i : rank waktu survival (mean)

- d. Menguji korelasi antara residual *Schoenfeld* dan waktu survival yang telah diurutkan dengan hipotesis (Ender, 2010)

Hipotesis : $H_0 : \rho = 0$

$H_1 : \rho \neq 0$

$$\text{Statistik uji : } F_{hit} = \frac{(n-2)r^2}{1-r^2} \quad (14)$$

Tolak H_0 bila $F_{hit} > F_{(1,n-2),\alpha}$ atau *Pvalue* $< \alpha$ [12].

Model Cox *Proportional Hazard* dikatakan memenuhi asumsi PH jika uji korelasi tidak signifikan [13].

3. Variabel *time-dependent*

Variabel *time-dependent* ialah variabel prediktor model Cox *Proportional Hazard* yang diinteraksikan dengan fungsi waktu (g(t)). Model Cox *Proportional Hazard* dikatakan memenuhi asumsi PH jika parameter variabel *time-dependent* tidak signifikan [5].

F. Kurva *Adjusted Survival*

Kurva *Adjusted Survival* merupakan kurva yang menggambarkan data survival per satu prediktor dengan memperhatikan seluruh kovariat dalam model. Berikut estimasi fungsi survival pada kurva *Adjusted Survival*.

$$\hat{S}(t, \mathbf{X}) = [\hat{S}_0(t)]^{\sum_{i=1}^p \beta_i x_i} \quad (15)$$

$S_0(t)$ adalah fungsi *baseline survival*. Di dalam perhitungannya, nilai kovariat yang dimasukkan dalam rumus adalah mean atau median [5].

G. *Sindrom Koroner Akut*

Sindrom Koroner Akut (SKA) merupakan salah satu jenis diagnosis PJK dimana terjadi gangguan aliran darah ke jantung yang menyebabkan sel otot jantung mati. Penyebab utama SKA adalah proses aterosklerosis. Aterosklerosis adalah proses terbentuknya plak pada dinding pembuluh darah jantung secara progresif. Sedangkan trombosis merupakan proses pembentukan atau adanya darah beku yang terdapat di dalam kavitas jantung [14]. Dampak dari proses tersebut pasien akan mengalami *angina pectoris* (nyeri yang tak tertahankan).

SKA dapat dibagi menjadi 3 sub bagian berdasarkan diagnosisanya [15], antara lain.

1. *Unstable Angina* (UA), adalah suatu keadaan dimana pembuluh darah tidak mengalami penyumbatan total.
2. *Non-ST Elevation Myocardial Infraction* (NSTEMI), adalah sejenis UA namun terjadi nekrosis pada miokard.
3. *ST Elevation Myocardial Infraction* (STEMI), adalah keadaan dimana pembuluh darah telah mengalami oklusi (penyumbatan) total.

Adapun tahapan-tahapan yang dilakukan oleh seorang dokter dalam mendiagnosis apakah pasien terkena SKA [14], antara lain.

1. Anamnesa (wawancara klinis).
2. Pemeriksaan Fisik, dilakukan dengan mengkaji gejala lain dari *angina pectoris*, seperti berat dan tinggi badan, denyut nadi, tekanan darah, serta frekuensi jantung [17].

3. Pemeriksaan Diagnostik, antara lain dengan pemeriksaan elektrokardiografi, laboratorium darah, dan profil hemodinamik. Pemeriksaan profil hemodinamik bertujuan untuk mengetahui kondisi sistem sirkulasi pasien. Hasil dari pemeriksaan ini, pasien akan dibagi menjadi 4 kategori, yakni.
 - a. Kondisi kering-hangat
 - b. Kondisi basah-hangat
 - c. Kondisi kering-dingin
 - d. Kondisi basah-dingin

Jenis strategi terapi yang diterapkan pada pasien SKA ada bermacam-macam, antara lain terapi konservatif, trombolitik, atau terapi invasif (operasi).

Menurut jenisnya, ada 2 macam faktor resiko penyebab terjadinya SKA, yakni: faktor resiko yang tidak dapat diubah dan dapat diubah [18]. Faktor resiko yang tidak dapat diubah contohnya usia, jenis kelamin, dan riwayat keluarga, sedangkan faktor resiko yang dapat diubah contohnya kebiasaan merokok, diabetes melitus, hipertensi, dislipidemia, dan obesitas.

III. METODOLOGI PENELITIAN

A. Sumber Data

Penelitian ini menggunakan desain penelitian *retrospektif*, di mana data yang digunakan adalah data sekunder, yaitu data rekam medis mengenai waktu survival yang diperoleh dari pasien penderita SKA rawat inap pada Januari 2013 hingga Desember 2013 yang dirawat di Rumah Sakit Dr. Soetomo Surabaya. Dari 271 pasien yang dirawat, hanya 70 pasien yang dapat diteliti karena keterbatasan berkas dan diagnosis utama. Dari 70 pasien terdapat 20 data tersensor (17 meninggal, 3 tidak mengalami event selama masa penelitian berlangsung) sehingga ada 50 pasien yang mengalami event.

B. Variabel Penelitian

Variabel respon dalam penelitian ini adalah waktu survival pasien penderita SKA. Waktu survival dihitung mulai dari pasien masuk dirawat inap di RSUD Dr. Soetomo Surabaya hingga keluar rumah sakit dalam keadaan membaik (dalam hari). Variabel lain yang perlu diperhatikan berkenaan dengan waktu survival adalah tersensor atau tidaknya waktu survival.

Sedangkan variabel prediktor dalam penelitian ini adalah diagnosis (X1), usia (X2), jenis kelamin (X3), riwayat keluarga (X4), kebiasaan merokok (X5), dislipidemia (X6), diabetes melitus (X7), hipertensi (X8), profil hemodinamik (X9), dan strategi terapi (X10). Variabel X2 bersifat kontinu. Variabel X1, X3 hingga X8 bersifat kategorik 2 kategori, sedangkan X9 dan X10 bersifat kategorik dengan masing-masing 4 dan 3 kategori.

C Langkah Analisis

Langkah analisis yang dilakukan untuk mencapai tujuan dari penelitian ini adalah sebagai berikut.

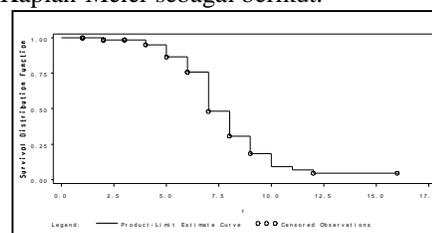
1. Mendeskripsikan karakteristik waktu survival pasien PJK dengan kurva Survival Kaplan-Meier sebanyak variabel prediktor serta melakukan Uji *Log-Rank* pada kurva Survival Kaplan-Meier.

2. Menentukan faktor-faktor yang mempengaruhi laju perbaikan klinis pasien SKA berdasarkan model Cox *Proportional Hazard*. Langkah-langkah meliputi menguji asumsi PH, menghitung estimasi parameter model, menyeleksi model terbaik dengan eliminasi *Backward* dan AIC, menguji signifikansi parameter model, serta menghitung nilai *hazard ratio*.
3. Mengestimasi laju perbaikan klinis pasien SKA menggunakan kurva *Adjusted Survival* dari model Cox *Proportional Hazard* yang telah terbentuk.

IV. ANALISIS DAN PEMBAHASAN

A. Karakteristik Waktu Survival Pasien Sindrom Koroner Akut

Karakteristik waktu survival pasien SKA RSUD Dr. Soetomo Surabaya dapat dideskripsikan melalui kurva survival Kaplan-Meier sebagai berikut.



Gambar 1. Kurva Survival Kaplan-Meier Pasien SKA

Berdasarkan Gambar 1, dapat dilihat bahwa pada hari ke-0 hingga hari ke-5, kurva survival turun lambat dengan peluang antara 1 hingga 0,8. Ini berarti peluang pasien tidak mengalami perbaikan klinis besar. Berbeda halnya dengan pada hari ke-5 hingga hari ke-10 dimana kurva survival turun cepat dengan peluang antara 0,8 hingga 0,1. Artinya peluang pasien tidak mengalami perbaikan klinis mengecil, sehingga banyak pasien yang dapat keluar dari rumah sakit. Begitupun pada rentang waktu hari ke-10 hingga seterusnya dimana terlihat kurva turun secara lambat kembali dengan peluang dibawah 0,1. Ini menunjukkan bahwa setelah hari ke-10, telah banyak pasien yang mengalami perbaikan klinis serta hanya beberapa saja yang masih dirawat di rumah sakit. Dari kurva tersebut diperoleh mean waktu survival sebesar 7,679 hari dan median sebesar 7 hari.

Selanjutnya, untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan waktu survival pasien SKA RSUD Dr. Soetomo antar kategori masing-masing variabel menggunakan Uji Log-Rank sebagai berikut.

Tabel 1. Uji Log-Rank Berdasarkan Variabel

Variabel	P-value	Variabel	P-value
X1	0,436	X6	0,128
X2	0,660	X7	0,023
X3	0,118	X8	0,044
X4	0,827	X9	0,059
X5	0,443	X10	0,820

Dari hasil Uji Log-Rank diketahui bahwa waktu survival pasien diagnosis UA-NSTEMI dan STEMI, usia < 65 dan ≥ 65 tahun, laki-laki dan perempuan, riwayat bukan penderita dan riwayat penderita, bukan perokok dan perokok, tanpa dislipidemia dan dengan dislipidemia tidak berbeda, 4 tipe profil hemodinamik pasien, serta 3 strategi terapi pasien tidak berbeda karena $P\text{-value} > \alpha(0,05)$. Sedangkan waktu

survival pasien tanpa diabetes melitus dan dengan diabetes melitus serta tanpa hipertensi dan dengan hipertensi berbeda karena $P\text{-value} < \alpha(0,05)$.

B. Uji Asumsi Proportional Hazard

Sebelum melakukan pemodelan regresi Cox *Proportional Hazard* ada satu asumsi yang harus terpenuhi yaitu asumsi *Proportional Hazard* (PH).. Berikut uji asumsi PH secara uji *goodness-of-fit*.

Tabel 2 Uji *Goodness-of-fit* Variabel Prediktor

Variabel	P-value	Variabel	P-value
X1	0,601	X6	0,366
X2	0,898	X7	0,170
X3	0,155	X8	0,579
X4	0,925	X9	0,333
X5	0,152	X10	0,376

Berdasarkan Tabel 2 diketahui bahwa seluruh variabel menghasilkan $P\text{-value}$ uji lebih besar dari $\alpha (0,05)$. Ini berarti kesepuluh variabel prediktor telah memenuhi asumsi PH secara uji *goodness-of-fit*.

C. Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Waktu Survival Pasien Sindrom Koroner Akut

Penentuan faktor-faktor yang mempengaruhi laju perbaikan klinis pasien SKA dilakukan dengan pemodelan regresi Cox *Proportional Hazard*. Variabel respon yang digunakan adalah waktu survival pasien penderita SKA, sedangkan variabel prediktornya adalah variabel diagnosis hingga variabel strategi terapi. Berikut hasil estimasi parameter model Cox *Proportional Hazard* menggunakan *ties exact* marginal.

Tabel 3. Estimasi Parameter Model Cox PH

Variabel	df	estimasi parameter ($\hat{\beta}$)	Chi-Square	P-value
X1	1	0,367	0,854	0,356*
X2	1	-0,015	0,636	0,425*
X3	1	0,500	0,686	0,407*
X4	1	0,217	0,190	0,663*
X5	1	-0,534	1,226	0,268*
X6	1	-1,041	6,458	0,011
X7	1	-1,492	8,988	0,003
X8	1	-0,508	1,376	0,241*
X9 (2)	1	0,116	0,092	0,762*
X9 (3)	1	-3,164	5,301	0,021
X9 (4)	1	1,437	2,6147	0,106*
X10 (2)	1	-0,513	0,926	0,336*
X10 (3)	1	0,079	0,031	0,860*
Variabel	df	Wald	P-value	
X9	3	10,175	0,017	
X10	2	0,9377	0,626*	
LR	13	26,119	0,016	

* signifikan pada taraf nyata $\alpha = 0,05$

Dari model Cox *Proportional Hazard* dilakukan uji serentak *Likelihood Ratio* dan diperoleh kesimpulan bahwa model tersebut memiliki setidaknya satu variabel yang signifikan. Namun ketika dilakukan uji parsial, banyak variabel yang tidak signifikan, sehingga perlu dilakukan eliminasi *Backward* untuk menentukan model Cox *Proportional Hazard* terbaik.

Tabel 4. Ringkasan Eliminasi *Backward*

Step	Variabel	AIC
0	Seluruh Variabel	195,421
1	Tanpa X4	193,605
2	Tanpa X4 dan X10	190,478
3	Tanpa X4, X10, dan X1	188,897
4	Tanpa X4, X10, X1, dan X5	187,600
5	Tanpa X4, X10, X1, X5, dan X2	186,473
6	Tanpa X4, X10, X1, X5, X2, dan X3	186,066

Prosedur eliminasi *Backward* berhenti pada langkah ke-6. Dilihat dari nilai AIC, model dengan nilai AIC terendah adalah model pada langkah ke-6. Dengan demikian, model Cox *Proportional Hazard* terbaik untuk menggambarkan pasien SKA adalah model tanpa variabel riwayat keluarga, strategi terapi, diagnosis, kebiasaan merokok, usia, dan jenis kelamin. Berikut adalah model Cox *Proportional Hazard* terbaik.

Tabel 5. Estimasi Parameter Model Cox PH Terbaik

Variabel	df	estimasi parameter ($\hat{\beta}$)	Chi-Square	P-value	Hazard Ratio
X6	1	-0,672	4,134	0,042*	0,511
X7	1	-0,815	6,511	0,011*	0,443
X8	1	-0,721	4,380	0,036*	0,486
X9 (2)	1	0,093	0,068	0,795	1,098
X9 (3)	1	-2,551	4,944	0,026*	0,078
X9 (4)	1	1,210	2,635	0,105	3,354
Variabel	df	Wald	P-value		
X9	3	8,951	0,030*		
LR	13	21,475	0,003*		

* signifikan pada taraf nyata $\alpha = 0,05$

Berdasarkan hasil estimasi parameter, diperoleh model Cox *Proportional Hazard* terbaik sebagai berikut.

$$h(t) = h_0(t) \exp(-0,672 \text{ dislipidemia} - 0,815 \text{ diabetes melitus} - 0,721 \text{ hipertensi} + 0,093 \text{ profil hemodinamik(2)} - 2,551 \text{ profil hemodinamik(3)} + 1,201 \text{ profil hemodinamik(4)})$$

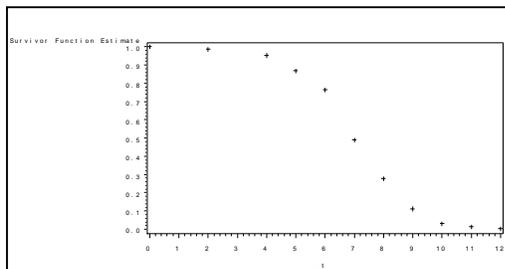
Dari model Cox *Proportional Hazard* terbaik dilakukan pengujian serentak dengan melihat *Likelihood Ratio* dan diperoleh kesimpulan bahwa minimal terdapat 1 variabel yang signifikan dalam model. Setelah pengujian serentak, model Cox *Proportional Hazard* terbaik perlu dilakukan uji parsial untuk mengetahui variabel mana saja yang signifikan. Pada uji parsial diperoleh kesimpulan bahwa variabel dislipidemia, diabetes melitus, hipertensi, dan profil hemodinamik berpengaruh pada laju perbaikan klinis pasien SKA yang dirawat inap di RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

Untuk melihat besar pengaruh tiap kategori masing-masing variabel dapat dilihat melalui *Hazard Ratio* (HR). Pada variabel dislipidemia, HR bernilai 0,511. Nilai ini bermakna pasien tanpa dislipidemia memiliki resiko mengalami perbaikan klinis dua kali (1/0,511) lebih besar daripada pasien dengan dislipidemia. Pada variabel diabetes melitus, HR pada bernilai 0,443. Nilai ini bermakna pasien tanpa diabetes melitus memiliki resiko mengalami perbaikan klinis dua seperempat kali (1/0,443) lebih besar daripada pasien dengan diabetes melitus. Pada variabel hipertensi, HR bernilai 0,486. Nilai ini bermakna pasien tanpa hipertensi memiliki resiko mengalami perbaikan klinis dua kali (1/0,486) lebih besar daripada pasien dengan hipertensi. Pada

variabel hemodinamik(3), HR bernilai 0,078. Nilai ini bermakna pasien hemodinamik tipe-1 (kering-hangat) memiliki resiko mengalami perbaikan klinis tiga belas kali lebih besar daripada pasien hemodinamik tipe-3 (kering-dingin).

D. Laju Perbaikan Klinis Pasien Sindrom Koroner Akut

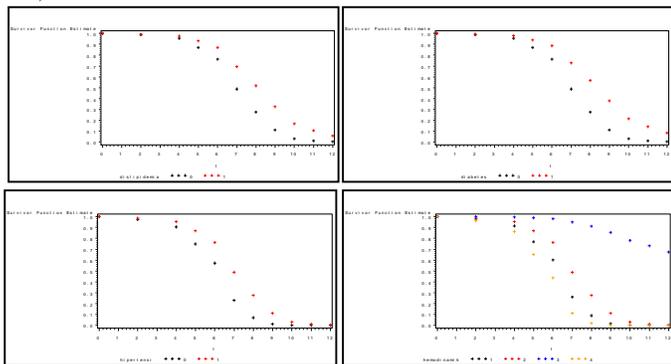
Setelah dilakukan pemodelan menggunakan regresi Cox *Proportional Hazard*, maka fungsi survival pasien SKA yang dirawat inap di RSUD Dr. Soetomo Surabaya dapat diestimasi menggunakan kurva *Adjusted Survival* sebagai berikut.



Gambar 2. Kurva *Adjusted Survival* Pasien SKA

Gambar 2 adalah gambaran peluang pasien tidak mengalami perbaikan klinis dimana pasien tersebut tidak menderita dislipidemia, tidak menderita diabetes melitus, menderita hipertensi, dan profil hemodinamik tipe-1. Pada kurva tersebut terlihat bahwa pada hari ke-0 hingga hari ke-5, kurva survival turun lambat. Pada rentang waktu ini, peluang pasien SKA tidak mengalami perbaikan klinis berkisar antara 1 hingga 0,9.

Sedangkan pada rentang waktu hari ke-10 hingga seterusnya dimana terlihat kurva turun secara lambat kembali dengan peluang tidak mengalami perbaikan klinis dibawah 0,1.



Gambar 3. Kurva *Adjusted Survival* Pasien SKA Berdasarkan Variabel Signifikan

Gambar 3 menunjukkan bahwa peluang tidak mengalami perbaikan klinis pada pasien dengan dislipidemia, diabetes melitus, dan hipertensi lebih besar daripada pasien tanpa dislipidemia, tanpa diabetes melitus, dan tanpa hipertensi, untuk pasien dengan profil hemodinamik tipe-3 memiliki peluang tidak mengalami perbaikan klinis paling besar diantara tipe lainnya.

V. KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

Pada hari ke-5 hingga hari ke-10 peluang pasien untuk tidak mengalami perbaikan klinis cukup kecil. Selain itu, diperoleh rata-rata waktu survival pasien adalah 8 hari sedangkan median 7 hari. Dari hasil pemodelan regresi Cox *Proportional Hazard* diperoleh kesimpulan bahwa faktor yang mempengaruhi laju perbaikan klinis pasien SKA adalah status penyakit dislipidemia, diabetes melitus, hipertensi dan profil hemodinamik secara signifikan.

B. Saran

Beberapa saran yang dapat diberikan kepada pihak tenaga medis yang ada di RSUD Dr. Soetomo Surabaya, adalah memperhatikan faktor-faktor yang berpengaruh signifikan terhadap laju perbaikan klinis pasien SKA dalam pengobatan pasien.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Prodia. (2011). Dipetik September 19, 2014, dari <http://prodia.co.id/penyakit-dan-diagnosa/penyakit-jantung-koroner>
- [2] Kemenkes. (2014). Info Datin. *Situasi Kesehatan Jantung*, hal. 2.
- [3] Nababan, D. (2008). *Hubungan Faktor Resiko dan Karakteristik Penderita dengan Kejadian Penyakit Jantung Koroner di RSUD Dr. Pirngadi Medan Tahun 2008*. Medan: Universitas Sumatera Utara.
- [4] Supriyono, M. (2008). *Faktor-faktor Resiko yang Berpengaruh Terhadap Kejadian Penyakit Jantung Koroner pada Kelompok Usia Lebih dari 45 Tahun (Studi Kasus di RSUD Dr. Kariadi dan RS Telogorejo Semarang)*. Semarang: Universitas Diponegoro.
- [5] Kleinbaum, D. G., & Klein, M. (2012). *Survival Analysis: A Self-Learning Text*. London: Springer.
- [6] Cox, D. (1972). Regression Model and Life Table. *J Roy Stat Soc B*, 34, 187-202.
- [7] Lee, E. T. (1980). *Statistical Methods for Survival Data Analysis*. Belmont, CA: Wadworth Publishers.
- [8] Collet, D. (1994). *Modelling Survival Data in Medical Research*. London: Chapman and Hall.
- [9] DeLong, D. M., Guirguis, G. H., & So, Y. C. (1981). Efficient Computation of Subset Selection Probabilities with Application to Cox Regression. *Biometrika*, 607-611.
- [10] Le, C. T. (1997). *Applied Survival Analysis*. New York: John Wiley and Sons, Inc.
- [11] Hosmer, D., Lameshow, S., & May, S. (2008). *Applied Survival Analysis*. Hokoben, New Jersey: Wiley & Sons, Inc.
- [12] Ender, P. (2010, Nopember 11). *Introduction to Research Design and Statistics*. Dipetik Juni 25, 2015, dari <http://www.philender.com/courses/intro/notes3/var.html>
- [13] Harrell, F., & Lee, K. (1986). Proceedings of the Eleventh Annual SASW User's Group International. 823-828.
- [14] Klinik, D. B. (2006). *Pharmaceutical Care untuk Pasien Penyakit Jantung Koroner: Fokus Sindrom Koroner Akut*. 5-14.
- [15] Fitantra, J. B. (2014, Oktober 14). *Sindrom Koroner Akut*. Dipetik April 16, 2015, dari <http://www.medicinesia.com>
- [16] Medika, F. (2012, September 14). *Keluarga Jantung*. Dipetik Februari 24, 2014, dari www.familia.net/grup-keluarga-jantung/berbagai-pemeriksaan-jantung-untuk-deteksi-penyakit-jantung-koroner.html
- [17] Udjianti, W. J. (2010). *Keperawatan Kardiovaskular*. Jakarta: Salemba Medika.
- [18] Sumiati. (2010). *Penanganan Stress Pada Penyakit Jantung Koroner*. Jakarta: CV. Trans Info Medika.