Analisis Regresi Cox *Extended* pada Pasien Kusta di Kecamatan Brondong Kabupaten Lamongan

Nurfain dan Santi Wulan Purnami
Jurusan Statistika, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Institut Teknologi Sepuluh Nopember (ITS)
Jl. Arief Rahman Hakim, Surabaya 60111 Indonesia
e-mail: sobatmuda.fain@gmail.com, dan santi_wp@statistika.its.ac.id

***Abstrak*—Kusta merupakan salah satu penyakit yang tergolong menular dan masih belum sepenuhnya mampu dikendalikan pemerintah. Penyakit kusta terbagi menjadi dua tipe kusta yaitu Pausi Bacillary (PB) dan Multi Bacillary (MB). Penelitian mengenai kejadian kusta dengan mengiden-tifikasi laju perbaikan klinisnya dapat menggunakan analisis survival dengan memodelkan faktor-faktor yang diduga berpengaruh terhadap probabilitas perbaikan klinis pasien kusta. Metode yang dapat digunakan pada analisis survival yaitu model Cox Proportional Hazard yang terbatas pada hazard ratio yang konstan. Tetapi jika hazard ratio tidak konstan maka perlu digunakan metode alternatif yaitu salah satunya dengan regresi Cox Extended. Berdasarkan hasil analisis, setelah hari ke-190 untuk tipe PB dan ke-370 untuk tipe MB ternyata didapatkan probabilitas pasien kusta di kecamatan Brondong, lamongan yang mengalami perbaikan klinis cukup besar. Dengan kata lain, setelah hari tersebut sudah banyak pasien yang mengalami perbaikan klinis dan dinyatakan Release From Treatment (RF). Variabel yang tidak memenuhi asumsi Proportional Hazard adalah status pasien. Kemudian variabel yang signifikan mempengaruhi laju perbaikan klinis pasien kusta adalah tipe kusta dan keteraturan berobat. Pasien kusta yang menderita tipe MB cenderung mengalami perbaikan klinis 0,001 kali lebih kecil dibandingkan tipe PB. Sementara itu, pasien kusta yang teratur berobat cenderung mengalami perbaikan klinis 11,667 kali lebih besar dibandingkan yang tidak teratur berobat.**

***Kata Kunci*—Analisis Survival, Perbaikan Klinis, Pasien Kusta, Regresi Cox Extended**

I. PENDAHULUAN

DEWASA ini, masyarakat Indonesia masih menghadapi beberapa permasalahan dibidang kesehatan terutama masalah yang berkenaan dengan penyakit menular baru. Salah satu penyakt menular yang sampai saat ini belum sepe-nuhnya dapat dikendalikan adalah penyakit kusta karena dari tahun ke tahun masih ditemukan sejumlah penderita baru kusta di Indonesia [1]. Penyakit kusta disebut juga sebagai penyakit Lepra atau penyakit Hansen disebabkan oleh *Mycobacterium leprae*. Kuman kusta memiliki masa inkubasi 2-5 tahun bahkan juga dapat memakan waktu lebih dari 5 tahun. Penanganan kasus yang buruk dapat menyebabkan kusta menjadi progresif, menyebabkan kerusakan permanen pada kulit, saraf, anggota gerak, dan mata [2].

Penelitian mengenai kejadian kusta telah banyak dilakukan di Indonesia akan tetapi tidak banyak yang mempertimbangkan aspek perbaikan klinis. Padahal sangat penting pula untuk mengetahui laju perbaikan klinis pasien yang telah mengidap kusta mengingat bahwa masih banyak ditemukannya penderita kusta ditiap tahunnya. Pada tahun 2011-2013 terdapat 14 provinsi (42,4%) termasuk dalam beban kusta tinggi. Dan Hampir seluruh provinsi di bagian timur Indonesia merupakan daerah dengan beban kusta tinggi [3]. Kabupaten Lamongan adalah salah satu daerah *endemis* kusta di pantai utara Jawa Timur dengan prevalensi sebesar 4,25 per 10.000 penduduk, merupakan peringkat kelima setelah Sampang, Sumenep, Tuban dan Lumajang dengan jumlah penderita terdaftar sebanyak 537 orang [4].

Salah satu metode statistika yang dapat digunakan untuk mengetahui faktor-faktor yang mempengaruhi laju perbaikan klinis pasien kusta adalah analisis *survival* dengan model regresi Cox *Proportional Hazard*. Namun model ini memiliki asumsi yang mengharuskan probabilitas terjadinya *event* konstan sepanjang waktu. Jika asumsi ini tidak terpenuhi maka diperlukan alternatif metode salah satunya adalah regresi Cox *Extended* yang merupakan model Cox yang melibatkan variabel bergantung waktu [5]. Pernah dilakukan penelitian untuk membandingkan metode regresi Cox *Proportional Hazard* dengan regresi Cox *Extended* pada aplikasi waktu ketahanan pengguna narkoba. Dan didapatkan hasil bahwa model Cox *Extended* lebih baik daripada model Cox *Proportional Hazard* [6]. Berdasarkan permasalahan tersebut maka pada penelitian kali ini digunakan metode regresi Cox *Extended* untuk memodelkan laju perbaikan klinis pasien kusta di kecamatan Brondong kabupaten Lamongan.

II. TINJAUAN PUSTAKA

A. Analisis Survival

Analisis *survival* merupakan suatu metode statistika dimana *outcome* variabel yang diperhatikan adalah waktu hingga terjadinya suatu kejadian *(event)* atau sering disebut waktu *survival* [5]. Berikut adalah tiga faktor yang harus diperhatikan dalam menentukan waktu *survival* [7].

1. Waktu awal *(time origin/starting point)* suatu kejadian,
2. *Event* dari keseluruhan kejadian harus jelas, dan
3. Skala pengukuran sebagai bagian dari waktu harus jelas

Bila waktu *survival* tidak diketahui secara pasti, maka data tersebut termasuk data tersensor. Penyebab terjadinya data tersensor, antara lain: *termination of the study, lost of follow up,*

dan *withdraws from the study*. Dalam prakteknya, ada 3 jenis tipe data tersensor, yakni sensor kanan, kiri, dan interval.

B. Fungsi Survival dan Fungsi Hazard

Pada analisis *survival* terdapat dua macam fungsi utama yaitu fungsi *survival* dan fungsi hazard. Fungsi *survival* merupakan suatu kuantitas dasar yang digunakan untuk menggambarkan fenomena waktu kejadian. Fungsi *survival* dapat dinotasikan dengan $S(t)$, yaitu peluang suatu individu bertahan hidup lebih dari waktu *t* [8].

$$S(t) = P(T > t) = \int_t^{\infty} f(t)dt \qquad (1)$$

Fungsi hazard dinotasikan dengan $h(t)$ dan didefinisikan sebagai kelajuan suatu individu untuk mengalami *event* pada interval waktu *t* sampai $(t + \Delta t)$ apabila diketahui individu tersebut belum mengalami *event* sampai dengan waktu *t* [5].

$$h(t) = \lim_{\Delta t \to 0} \frac{P(t \le T < t + \Delta t \,|T \ge t)}{\Delta t} \qquad (2)$$

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

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

C. Kurva Survival Kaplan-Meier dan Uji Log Rank

Kurva *survival* Kaplan-Meier adalah suatu kurva yang menggambarkan hubungan antara estimasi fungsi *survival* pada waktu *t* dengan waktu *survival*-nya [5]. Jika probabilitas dari Kaplan-Meier dinotasikan dengan $\hat{S}(t_i)$ maka persamaan umum Kaplan-Meier adalah sebagai berikut

$$\hat{S}(t_i) = \prod_{i=1}^{j} \widehat{Pr}\left[T > t_{(i)} | T \ge t_{(i)}\right] \qquad (4)$$

Uji *Log-Rank* digunakan untuk membandingkan apakah ada perbedaan antara kurva *survival* Kaplan-Meier [5]. Berikut adalah hipotesis untuk Uji *Log-Rank*.

H_0 : Tidak ada perbedaan kurva *survival* Kaplan-Meier antar kelompok yang berbeda.

H_1 : Minimal terdapat satu perbedaan kurva *survival* Kaplan-Meier antar kelompok yang berbeda.

Statistik uji pada uji *log rank* adalah

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^{G} \frac{(O_i - E_i)^2}{E_i} \qquad (5)$$

dengan,

O_i : nilai observasi individu kelompok ke-i

E_i : nilai ekspektasi individu kelompok ke-i

G : banyak kelompok

Hipotesis H_0 akan ditolak jika $\chi^2 > \chi 2$ (α,G-1) atau p-*value* < α.

D. Pengujian Asumsi Proportional Hazard

Asumsi *Proportional Hazard* (PH) dapat diartikan sebagai suatu keadaan *Hazard Ratio* (HR) bersifat konstan terhadap waktu. Hal ini menyatakan bahwa resiko suatu individu proporsional terhadap individu lainnya, dimana konstan secara proporsional adalah independen terhadap waktu [5]. Asumsi PH tersebut dapat diuji dengan pendekatan sebagai berikut.

1. Pendekatan Grafik

Metode grafik yang paling populer digunakan untuk menguji asumsi PH yaitu menggunakan plot "log-log" *survival* dan *plot observed versus expected*. Suatu model 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. Pendekatan *Goodness-of-Fit* (GOF)

Metode penaksiran GOF menggunakan uji statistik dalam memeriksa asumsi proporsional suatu peubah sehingga lebih objektif dibandingkan dengan metode grafik. GOF memiliki beberapa macam uji statistik, salah satunya Schoenfeld *residuals*. Berikut adalah langkah-langkah pengujian GOF dengan uji statistik Schoenfeld *residuals* [9].

a) Menentukan Schoenfeld *residuals* dari kovariat ke-j untuk individu ke-i dengan menggunakan rumus sebagai berikut.

$$PR_{ji} = \delta_i \left[x_{ji} - \frac{\sum_{l \in R(t_i)} x_{ji} \exp(\boldsymbol{\beta}' \boldsymbol{x_l})}{\sum_{l \in R(t_i)} \exp(\boldsymbol{\beta}' \boldsymbol{x_l})} \right] \quad j = 1,2, \ldots P \text{ (objek)} \qquad (6)$$

dengan,

x_{ji} = nilai dari kovariat ke- j untuk individu ke-i

$R(t_i)$ = jumlah objek yang memiliki resiko pada saat t_i

δ_i = bernilai 0 jika tersensor, dan 1 jika terjadi *event*

b) Mengurutkan waktu *survival* dari yang terkecil hingga terbesar.

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

$$r = \frac{\sum_{i=1}^{n} (PR_{ji} - \overline{PR}_{ji})(RT_i - \overline{RT_i})}{\sqrt{\sum_{i=1}^{n} (PR_{ji} - \overline{PR}_{ji})^2} \sqrt{\sum_{i=1}^{n} (RT_i - \overline{RT_i})^2}} \qquad (7)$$

dengan,

PR_{ji} : residual Schoenfeld

RT_i : waktu *survival* terurut individu ke-i

d) Menguji korelasi antara Schoenfeld *residuals* dan waktu *survival* yang telah diurutkan dengan hipotesis ,

H_0 $= \rho = 0$

H_1 $= \rho \neq 0$

Tolak H_0 jika nilai p-*value* < α yang berarti terdapat korelasi antara schoenfeld *residuals* dengan waktu *survival* atau dengan kata lain asumsi PH tidak terpenuhi.

E. Regresi Cox Extended

Salah satu metode yang dapat digunakan jika terdapat variabel prediktor yang bergantung pada waktu adalah menggunakan regresi Cox *Extended* [5]. Variabel prediktor yang bergantung terhadap waktu tersebut harus diinteraksikan dengan fungsi waktu $g(t)$. Fungsi waktu yang digunakan bisa menggunakan *t*, *ln t* dan fungsi lain yang mengandung *t*.

Model Cox *Extended* hanya menyediakan satu koefisien untuk setiap peubah *time-dependent* pada model tersebut yang berarti koefisien berlaku untuk setiap t dari $x_j(t)$ selama masa penelitian [5]. Bentuk umum model Cox *Extended* adalah sebagai berikut.

$$h(t, x(t)) = h_0(t) \exp\left[\sum_{i=1}^{p} \beta_j x_{ji} + \sum_{j=1}^{q} \delta_j x_j g_j(t) \right] \qquad (8)$$

dengan $g_j(t)$ merupakan fungsi terhadap waktu dan penting sekali untuk menentukan bentuk yang tepat dari $g_j(t)$.

Setelah model *Extended* didapatkan maka selanjutnya di estimasi parameternya dengan menggunakan metode *Maximum likelihood.* Persamaan fungsi *likelihood*-nya sebagai berikut ini [10].

$$\ln L(\boldsymbol{\beta}) = \sum_{i=1}^{n} d_i \left\{ \boldsymbol{\beta}' \boldsymbol{x}_i(t_i) - \ln \sum_{l \in R(t_{(i)})} \exp\left(\boldsymbol{\beta}' \boldsymbol{x}_l(t_i)\right) \right\} \quad (9)$$

Untuk memperoleh estimasi parameter maka fungsi *likelihood* diatas harus dicari turun pertamanya. Oleh Karena didapatkan hasil yang implisit maka persamaan diatas dimaksimukan dengan metode *Newton-Rhapson.*

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. Cara untuk membandingkan sejumlah kemungkinan model dengan AIC adalah sebagai berikut [10].

$$AIC = -2log\hat{L} + \alpha q \quad (10)$$

L adalah nilai *likelihood* dan q adalah jumlah parameter β pada setiap model yang terbentuk. Sedangkan α merupakan sebuah nilai konstanta yang ditetapkan.

Model Cox *Extended* 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.

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

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.*

$$\hat{S}(t,X) = \left[\hat{S}_0(t)\right]^{e^{\sum_{j=1}^{p} \hat{\beta}_j x_i}} \quad (12)$$

dengan $\hat{S}_0(t)$ adalah fungsi *baseline survival*. Di dalam perhitungannya, nilai kovariat yang dimasukkan dalam rumus adalah mean atau median dari nilai kovariat tersebut [5].

G. Penyakit Kusta

Penyakit kusta adalah penyakit infeksi kronis pada manusia, yang menyerang syaraf dan kulit. Kusta dapat didiagnosis dan diobati tanpa menimbulkan cacat kulit jika ditentukan sedini mungkin serta diobati sedini dan secara tepat. Bila dibiarkan begitu saja tanpa diobati, maka akan menyebabkan cacat-cacat jasmani yang berat. Kusta sering menyebabkan tekanan batin penderita dan keluarganya, sampai-sampai menggangu kehidupan mereka secara serius [12].

Berdasarkan beberapa penelitian yang telah dilakukan sebelumnya, terdapat beberapa faktor yang saling berkaitan dengan penyakit kusta. Faktor-faktor yang diduga berhubungan tersebut antara lain Usia [12], Jenis kelamin [12][13], Tipe Kusta [3][12], Tingkat Cacat [14][15][1], Keteraturan Berobat [16][17], Status Pasien [18], Lama Pengobatan [12], dan Pengobatan Kusta [1].

III. METODOLOGI PENELITIAN

A. Sumber Data

Data dalam penelitian ini merupakan data sekunder yang didapatkan dari hasil rekap medis pasien kusta di Puskesmas Brondong pada tahun 2012-2015 dengan jumlah data sebanyak 133 data.

B. Variabel Penelitian

Variabel utama yang digunakan dalam penelitian ini adalah sebagai berikut.

Tabel 1.
Variabel Penelitian

Variabel	Nama Variabel	Deskripsi
T	Waktu Survival	Waktu pertama kali pasien kusta menja-lani pengobatan hingga keluar dari *treat-ment*
d	Status tersensor waktu *survival*	0 = *Out Of Control* (OOC) yaitu menun-jukkan tidak tuntas berobat 1 = *Release From Treatment* (RFT) yaitu menunjukkan tuntas berobat
X_1	Usia (Tahun)	Usia pasien saat pertama kali melakukan pengobatan
X_2	Jenis Kelamin	0 = Laki-laki 1 = Perempuan
X_3	Tipe Kusta	0 = PB 1 = MB
X_4	Tingkat Cacat	0 = Cacat tingkat 0 1 = Cacat tingkat 1 2 = Cacat tingkat 2
X_5	Keteraturan Berobat	0 = Tidak teratur 1 = Teratur
X_6	Status Pasien	0 = Kontak (K) 1 = Sukarela (S) 2 = Anak Sekolah (AS)

Skema *survival* pada penelitian kali ini adalah sebagai berikut.

1. *Event* yang diteliti pada penelitian ini adalah kondisi pada saat pasien dinyatakan RFT atau tuntas berobat.
2. Skala pengukuran penelitian ini adalah dalam satuan hari.
3. Tipe sensor kanan dalam penelitian ini adalah kondisi saat pasien dinyatakan OOC atau tidak tuntas berobat disebab-kan berhenti , pindah pengobatan atau tersebab lainnya.

C. Tahapan Analisis Data

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

1. Mendeskripsikan karakteristik waktu *survival* pasien kusta dengan kurva *Survival* Kaplan-Meier sebanyak variabel prediktor kemudian melakukan Uji *Log-Rank* pada kurva *Survival* Kaplan-Meier.
2. Menentukan faktor-faktor yang mempengaruhi laju perbaikan klinis pasien kusta berdasarkan model Cox *Extended*. Langkah-langkahnya 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 kusta menggunakan kurva *Adjusted Survival* dari model Cox *Extended* terbaik.

IV. ANALISIS DAN PEMBAHASAN

A. *Karakteristik Umum Pasien Kusta*

Pada bagian ini akan membahas tentang karakteristik umum pasien kusta yang ditinjau berdasarkan status tersensor waktu *survival* pasien kusta. Pada Tabel 2 berikut ini disajikan karakteristik dari waktu *survival* dan usia pasien kusta.

Tabel 2.
Karakteristik Waktu *Survival* (T) dan Usia Pasien Kusta Berdasarkan Status Tersensor

Status Tersensor	Waktu *Survival* (hari)			Usia Pasien (tahun)		
	N (Orang)	Mean MB	Mean PB	Mean	Min	Max
Tersensor (OOC)	21	97,31	79,38	41,57	9	90
Tidak Tersensor (RFT)	112	390,70	199,98	32,62	4	75
Total	133					

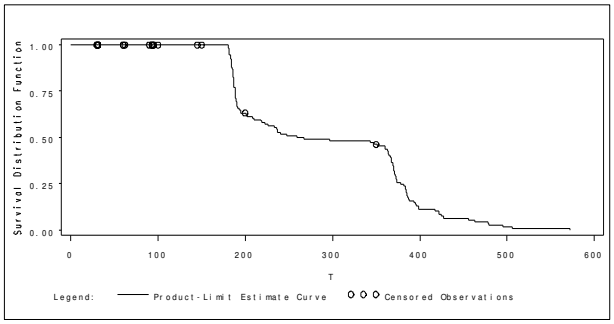
Sedangkan pada Tabel 3 berikut ini disajikan karakteristik faktor jenis kelamin, tipe kusta, tingkat cacat, keteraturan berobat, dan status pasien terhadap status tersensor waktu *survival* pasien kusta.

Tabel 3.
Karakteristik Pasien Kusta Berdasarkan Status Tersensor

Variabel		OOC (orang)	RFT (orang)	Total (orang)
Jenis Kelamin	Laki-Laki	15	66	81
	Perempuan	6	46	52
Tipe Kusta	MB	13	54	67
	PB	8	58	66
Tingkat Cacat	Tingkat 0	14	85	99
	Tingkat 1	0	5	5
	Tingkat 2	7	22	29
Keteraturan Berobat	Teratur	0	80	80
	Tidak Teratur	21	32	53
Status Pasien	Anak Sekolah	1	8	9
	Kontak	9	53	62
	Sukarela	11	51	62

B. *Kurva Kaplan-Meier dan Uji Log Rank*

Karakteristik waktu *survival* pasien kusta dapat dianalisis dengan menggunakan kurva *survival* Kaplan-Meier. Pada Gambar 1 ditampilkan kurva *survival* Kaplan-Meier dari 133 pasien kusta di kecamatan Brondong kabupaten Lamongan.



Gambar 1. Kurva *Survival* Kaplan-Meier Pasien Kusta

Kurva pada Gambar 1 menunjukkan bahwa pada hari ke-0 hingga hari ke-152, kurva *survival* dalam kondisi konstan. Artinya bahwa selama rentang waktu tersebut laju perbaikan klinis pasien kusta masih sangat kecil. Berbeda halnya ketika hari ke-190 hingga hari ke-370 dst terlihat kurva *survival* turun cepat. Hal ini menunjukkan bahwa pada rentang waktu tersebut telah banyak pasien kusta yang mengalami perbaikan klinis. Sehingga pasien kusta baik tipe PB maupun MB yang tuntas berobat bisa dinyatakan *Release From Treatment* (RFT).

Selanjutnya, untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan waktu *survival* pasien kusta di Puskesmas Brondong digunakan Uji *Log-Rank* dengan hasil sebagai berikut.

Tabel 4.
Pengujian Kurva *Survival* dengan Uji *Log-Rank*

Variabel	*Log-Rank*	df	*P-value*
Usia	7,4099	1	0,0065
Jenis Kelamin	0,1044	1	0,7466
Tipe Kusta	126,076	1	< 0,0001
Tingkat Cacat	6,9747	2	0,0306
Keteraturan Berobat	27,561	1	< 0,0001
Status Pasien	10,049	2	0,0066

Berdasarkan Tabel 4 menunjukkan bahwa pada taraf signifikasi 5%, variabel jenis kelamin memiliki nilai p-*value* > 0,05. Sehingga didapatkan keputusan gagal tolak H_0 yang berarti tidak ada perbedaan waktu *survival* antar kategorinya pada variabel jenis kelamin. Sedangkan variabel usia, tipe kusta, tingkat cacat, keteraturan berobat, dan status pasien memiliki nilai p-*value* < 0.05. Sehingga didapatkan keputusan tolak H_0 yang berarti ada perbedaan waktu *survival* antar kategorinya pada kelima variabel tersebut.

C. *Pengujian 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 statistik dengan uji *Goodness-Of-Fit* (GOF).

Tabel 5.
Pengujian Asumsi *Proportional Hazard* Dengan GOF

Variabel	Korelasi Residual	P-value
Usia	-0,07067	0,4590
Jenis Kelamin	0,15262	0,1082
Tipe Kusta	-0,06522	0,4945
Tingkat Cacat	-0,02507	0,7930
Keteraturan Berobat	0,01491	0,8760
Status Pasien	-0,27664	0,0032

Berdasarkan Tabel 5 jika dibandingkan nilai P-*value* dengan α sebesar 0,05, maka variabel usia, jenis kelamin, tipe kusta, tingkat cacat, dan keteraturan berobat memiliki nilai p-*value* >α (0,05). Sehingga didapatkan keputusan gagal tolak H_0 yang berarti kelima variabel tersebut memenuhi uji asumsi PH. Sedangkan variabel status pasien memiliki p-*value* < α (0,0032 <0,05). Sehingga didapatkan keputusan tolak H_0 yang berarti variabel status pasien tidak memenuhi uji asumsi PH. Untuk itu digunakan metode regresi Cox *Extended* sebagai alternatif metode.

D. *Estimasi Parameter Model Cox Extended*

Model *Cox Extended* dengan menggunakan fungsi waktu $(g_j(t))$ yaitu menginteraksikan variabel status pasien yang

tidak memenuhi asumsi *Proportional Hazard* dengan fungsi waktu yang pada penelitian kali ini digunakan $\ln(T)$. Estimasi parameter model *Cox Extended* dengan fungsi waktu $\ln(T)$ adalah sebagai berikut.

Tabel 6.
Estimasi Parameter Model Cox *Extended* dengan fungsi waktu

Variabel	Estimasi Parameter	Chi-Square	*P-value*
Usia	0,0095	1,9995	0,1574
Jenis Kelamin (1)	0,0440	0,0421	0,8373
Tipe Kusta (1)	-7,4369	45,5138	<,0001
Tingkat Cacat (1)	0,2824	0,2820	0,5954
Tingkat Cacat (2)	-0,1158	0,1804	0,6711
Keteraturan Berobat (1)	2,5022	53,5887	<.0001
Status Pasien (1)	-1,4503	0,1735	0,6770
Status Pasien (2)	-3,4884	0,2757	0,5996
Status Pasien x log t	0,3203	0,2649	0,6067
Likelihood Ratio		220,6898	<,0001

Pada Tabel 6, dapat dilihat bahwa variabel usia, jenis kelamin, tingkat cacat, dan status pasien memiliki nilai p-*value* >α (0,05). Sehingga didapatkan keputusan gagal tolak H_0 yang berarti keempat variabel tersebut tidak signifikan mempengaruhi laju perbaikan kusta. Dengan begitu variabel yang signifikan ialah variabel tipe kusta dan keteraturan berobat dengan nilai p-*value* < α (0,05).

Karena masih banyak variabel yang tidak signifikan, maka perlu dilakukan eliminasi *Backward* untuk menentukan model Cox *Extended* yang terbaik. Berikut adalah hasil eliminasi *backward.*

Tabel 7.
Hasil Eliminasi *Backward* dan Nilai AIC

Step	Model Yang Terbentuk	AIC
0	Semua variabel	640,383
1	Tanpa Jenis Kelamin	638,451
2	Tanpa jenis Kelamin, Tingkat Cacat	635,040
3	Tanpa Jenis Kelamin, Tingkat Cacat, Usia	634,548
4	Tanpa Jenis Kelamin, Tingkat Cacat, Usia, Status Pasien	634,275

Pada Tabel 7 terlihat bahwa nilai AIC terendah terdapat pada *step* ke-4 dengan nilai AIC sebesar 634,427. Sehingga dapat disimpulkan bahwa model Cox *Extended* terbaik untuk menggambarkan laju perbaikan klinis pasien kusta adalah model dengan variabel tipe kusta dan keteraturan berobat.

Selanjutnya setelah didapatkan model terbaik, maka dilakukan estimasi parameter terhadap model terbaik. Berikut adalah hasil estimasi parameter model *Cox Extended* terbaik.

Tabel 8.
Estimasi Parameter Model Cox *Extended* Terbaik

Variabel	Estimasi Parameter	Chi-Square	*P-value*
Tipe Kusta (1)	-7,1927	42,9058	<,0001
Keteraturan Berobat (1)	2,4565	54,8891	<,0001
Status Pasien x log t	0,0165	0,3615	0,5477
Likelihood Ratio		214.8934	<,0001

Berdasarkan hasil estimasi parameter pada Tabel 8, diperoleh model Cox *Extended* terbaik sebagai berikut.

$\hat{h}(t, \boldsymbol{x}(t)) = \hat{h}_0(t)$ exp(-7,1927 tipe kusta (1) + 2,4565 keteraturan berobat (1) + 0,0165 (status pasien x log *(T)*))

Pada Tabel 8, dapat dilihat bahwa ternyata variabel tipe kusta dan keteraturan berobat memiliki nilai p-*value*<α (0,05). Sehingga didapatkan kesimpulan bahwa variabel tipe kusta dan keteraturan berobat signifikan terhadap model. Dengan demikian kedua variabel tersebut merupakan variabel yang signifikan mempengaruhi laju perbaikan klinis pasien kusta.

Besarnya variabel-variabel tersebut dapat mempengaruhi laju perbaikan klinis pasien kusta dapat dilihat dari nilai *hazard ratio* masing-masing variabel. *Hazard ratio* untuk masing-masing variabel yang signifikan dapat dilihat pada Tabel 9 berikut ini.

Tabel 9.
Hazard Ratio Variabel Signifikan

Variabel	*Hazard Ratio* ($\widehat{\text{HR}}$)
Tipe Kusta (1)	0,001
Keteraturan Berobat (1)	11,66

Berdasarkan Tabel 9 dapat diketahui bahwa pasien kusta yang menderita tipe MB cenderung mengalami perbaikan klinis 0,001 kali lebih kecil dibandingkan pasien kusta tipe PB. Sementara itu, pasien kusta yang teratur menjalani pengobatan cenderung mengalami perbaikan klinis 11,66 kali lebih besar dibandingkan dengan pasien kusta yang tidak teratur berobat.

E. Kurva Adjusted Survival Pasien Kusta

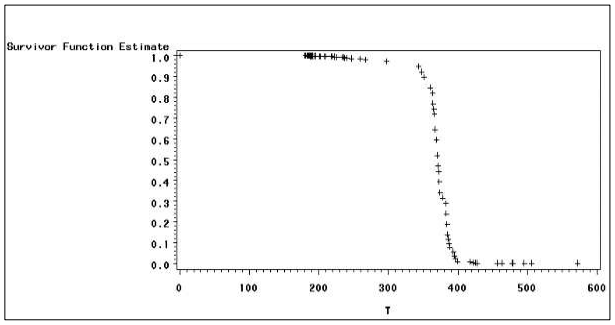
Setelah dilakukan pemodelan dengan menggunakan regresi Cox *Extended*, maka fungsi *survival* pasien kusta berdasarkan faktor yang signifikan mempengaruhi laju perbaikan klinis pasien kusta dapat diestimasi menggunakan kurva *Ajusted survival* sebagai berikut.

$\hat{S}(t) = \hat{S}_0(t)^{\exp(-7{,}8144 \text{ tipe kusta} + 17{,}3085 \text{ keteraturan berobat})}$

Median variabel tipe kusta dan keteraturan berobat masing-masing adalah 1 dan 1. Maka didapatkan fungsi kurva *Ajusted survival* sebagai berikut.

$\hat{S}(t) = \hat{S}_0(t)^{\exp(-7{,}8144\ (1) + 17{,}3085\ (1))}$

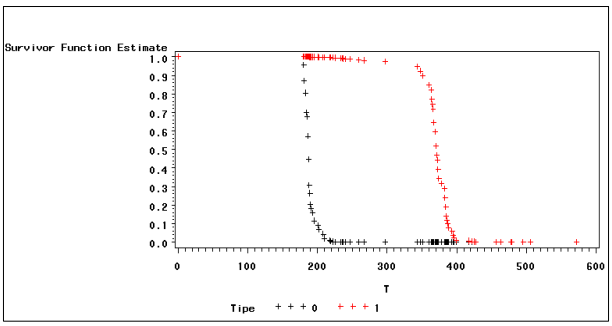
Sehingga didapatkan kurva *Adjusted survival* pasien kusta seperti pada Gambar 2 berikut ini.



Gambar 2. Kurva *Adjusted Survival* Pasien Kusta

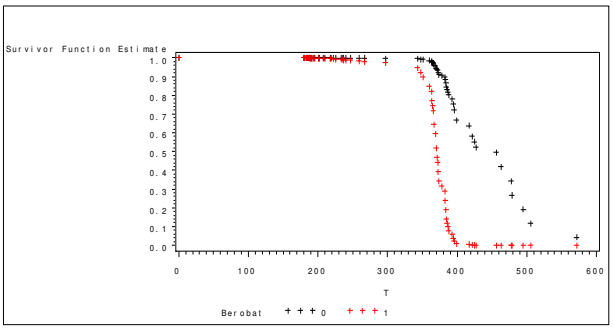
Kurva *Adjusted survival* pada Gambar 2 menunjukkan gambaran peluang pasien kusta dengan kriteria menderita tipe MB dan teratur menjalani pengobatan. Pada kurva tersebut terlihat bahwa pada hari ke-152 hingga sekitar hari ke-340 kurva *survival* turun lambat. Ini menandakan bahwa laju perbaikan klinis dengan kriteria tersebut masih cukup kecil. Berbeda halnya ketika sekitar rentang hari ke-340 hingga hari ke-380 kurva *survival* turun cepat. Ini menandakan bahwa laju perbai-

kan klinis pasien kusta dengan kriteria tersebut cukup besar. Dengan kata lain pada rentang waktu tersebut, telah banyak pasien kusta yang mengalami perbaikan klinis atau tuntas berobat sehingga RFT dari Puskesmas Brondong. Begitupun juga pada hari ke-400 dan seterusnya, terlihat kurva semakin mendekati peluang 0. Ini menandakan bahwa pasien kusta dengan kriteria tersebut semuanya mulai mengalami perbaikan klinis dan dinyatakan RFT dari Puskesmas Brondong.



Gambar 3. Kurva *Adjusted Survival* Pasien Kusta Berdasarkan Tipe Kusta

Gambar 3 menunjukkan bahwa kurva pasien tipe PB dan MB sejajar namun justru saling berjauhan. Ini memang menunjukkan adanya perbedaan masa pengobatan diantara kedua tipe tersebut. Hal ini juga menguatkan akan adanya perbedaan peluang mengalami perbaikan klinis dikedua tipe tersebut. Grafik kurva pasien kusta tipe PB berada di sebelah kiri pasien kusta tipe MB, secara umum mengambarkan bahwa peluang mengalami perbaikan klinis pasien kusta yang teratur menjalani pengobatan pada tipe PB lebih besar dibandingkan tipe MB. Hal ini sesuai dengan teori yang ada bahwa pada penderita PB yang berobat sejak dini dan teratur akan cepat sembuh tanpa menimbulkan cacat dibandingkan dengan tipe MB. Pengobatan pada tipe MB juga lebih lama dibandingkan tipe PB karena pada tipe MB mudah menular dan jumlah cacat yang diderita lebih banyak. Dengan demikian butuh adanya *treatment* yang lebih lama.



Gambar 4. Kurva *Adjusted Survival* Pasien Kusta Berdasarkan Keteraturan Berobat

Kemudian pada Gambar 4 menunjukkan bahwa kurva pasien kusta yang teratur berobat berada dibawah kurva pasien yang tidak teratur berobat. Secara umum hal ini menggambarkan bahwa pasien kusta yang teratur berobat akan memiliki peluang mengalami perbaikan klinis lebih besar dibandingkan pasien yang tidak teratur berobat. Hal ini sesuai dengan teori yang ada bahwa apabila penderita kusta tidak minum obat secara teratur, maka kuman kusta dapat menjadi aktif kembali, sehingga timbul gejala-gejala baru pada kulit dan syaraf yang dapat memperburuk keadaan hingga pada akhirnya dapat menimbulkan kecacatan. Untuk itu disinilah pentingnya pengobatan secara dini dan teratur. Karena tujuan pengobatan kusta dimaksudkan untuk membunuh kuman kusta dalam tubuh penderita sehingga diharapkan dapat memutuskan mata rantai penularan. Dengan hancurnya kuman maka sumber penularan dari penderita terutama tipe MB ke orang lain bisa terputus.

V. KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

Pasien kusta di kecamatan Brondong kabupaten Lamongan yang melakukan pengobatan di Puskesmas Brondong setelah hari ke-190 untuk pengobatan tipe PB dan setelah hari ke-370 untuk tipe MB memiliki laju perbaikan klinis yang cukup besar. Asumsi *Proportional Hazard* tidak terpenuhi pada variabel status pasien sehingga metode yang digunakan adalah metode regresi Cox *Extended.* Setelah dimodelkan faktor yang signifikan mempengaruhi laju perbaikan klinis pasien kusta adalah tipe kusta dan keteraturan berobat. Pasien kusta yang menderita tipe MB cenderung mengalami perbaikan klinis 0,001 kali lebih kecil dibandingkan tipe PB. Sementara itu, pasien kusta yang teratur berobat cenderung mengalami perbaikan klinis 11,667 kali lebih besar dibandingkan yang tidak teratur berobat. Dilihat dari kurva *Adjusted Survival,* pasien kusta tipe PB yang teratur berobat memiliki laju perbaikan klinis yang lebih besar dibandingkan dengan pasien tipe MB.

B. Saran

Saran yang dapat diberikan kepada pihak tenaga medis yang ada di Puskesmas Brondong yaitu mempertahankan dan meningkatkan kembali penanganan kepada kasus penderita kusta serta memperhatikan kembali faktor tipe kusta yang diderita dan keteraturan berobat pasien kusta. Sedangkan saran yang dapat diberikan kepada peneliti selanjutnya adalah melakukan *survey* terhadap faktor-faktor yang diduga mempengaruhi laju perbaikan klinis pasien kusta untuk mendapatkan variabel penelitian yang lebih banyak dan lebih baik.

DAFTAR PUSTAKA

[1] Departemen Kesehatan RI. 2007. *Buku Pedoman Nasional Pengendalian Penyakit Kusta*. Jakarta, Tidak Dipublikasikan.

[2] Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2014. *Profil Kesehatan Indonesia tahun 2013* Jakarta : Depkes RI

[3] Pusat Data dan Informasi Kementerian RI (Pusdatin). 2015. *Kusta.* Jakarta : Kementerian

[4] Dinas Kesehatan (Dinkes) Jawa Timur. 2008. *Laporan kusta tahun 2008. Dinkes Jatim*. Surabaya.

[5] Kleinbaum, D. G., & Klein, M. 2012. *Survival Analysis: A SelfLearning Text*. Ed ke-3. Gail M, Krickeberg K, Samet JM, Tsiatis A, Wong W, editor. New York (US).Springer.

[6] Lasmini, N. 2013. *Model Regresi Cox dengan Hazard Tak Proposional dan Aplikasinya pada Waktu Ketahanan Pengguna Narkoba.* Skripsi, Institut Pertanian Bogor

[7] Cox, D. 1972. *Regression Model and Life Table*. J *Roy Stat Soc B, 34 , 187-202.*.

[8] Klein, John P. & Moeschberger, Melvin L. 2003. *Survival Analysis Techniques for Censored and Truncated Data*. 2nd. ed. New York : Springer.

[9] Harrell, F., & Lee, K. (1986). *Procedings of the Eleventh Annual SASW User's Group Internationa*l. 823-828.

[10] Collet, D. 2003. *Modelling Survival Data in Medical Research*. 2nd. ed. Chapman & Hall/CRC

[11] Hosmer, D., Lameshow, S., & May, S. 2008. *Applied Sur-vival Analysis. Hokoben*. New Jersey: Wiley & Sons, Inc.

[12] Susanto, N. 2006. *Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Tingkat Kecacatan Penderita Kusta (Kajian di Kabupaten Sukoharjo).* Tesis. Yogyakarta : Ilmu-ilmu Kesehatan, UGM.

[13] Mahanani, N. 2013. *Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Perawatan Diri Kusta Pada Penderita Kusta di Puskesmas Kunduran Kecamatan Kunduran Kaputen Blora Tahun 2011*. Skripsi, Universitas Negeri Semarang.

[14] Wisnu., Hadilukito, G. 2003. *Kusta ; Pencegahan Cacat Kusta*, 2ed., Balai Penerbit FKUI, Jakarta. Pp. 83-93

[15] World Health Organization (WHO). 2013. *Weekly Epidemiological Record*. No.35. August 88 th 2013. 88rd: 365-380.

[16] Selum. Chatarina. dan U. Wahyuni. 2012. *Risiko Kecacatan pada Ketidakaturan Berobat Penderita Kusta di Kabupaten Pamekasan Provinsi Jawa Timur*. The Indonesian Journal of Public Health, Vol. 8, No. 3 Maret 2012 : 117-121.

[17] Mukminin, L. 2006. *Analisis Faktor Resiko Kecacatan pada Penderita Kusta di Provinsi Gorontalo*

[18] Nugraheni, D. 2005. *Beberapa Faktor yang Berhubungan dengan Praktik Penderita Kusta dalam Pencarian Pengobatan di Puskesmas Kunduran Kabupaten Blora.* Tesis, Semarang : Universitas Diponogero