

PEMODELAN KETAHANAN HIDUP PASIEN PENDERITA HIV DENGAN REGRESI COX PROPORTIONAL HAZARD

HIV PATIENT LIFE SURVIVAL MODELING WITH THE COX PROPORTIONAL HAZARD REGRESSION

Siska Resti S^{1*}, Silvia Rosita²

^{1,2}Program Studi Aktuaria, Fakultas Sains, Teknologi dan Pendidikan, Universitas Tamansiswa Padang

¹siskaresti@unitas-pdg.ac.id, ²silvia.rosita.sr@gmail.com

*Email Korespondensi: siskaresti@unitas-pdg.ac.id

Abstract

The purpose of this study was to model the survival time of HIV patients using cox proportional hazard regression and find out the factors that significantly affect the survival time of ODHA undergoing ART to entering the AIDS stage. The study population was all HIV patients at the Dharmais Cancer Hospital, Jakarta. The research sample based on purposive sampling technique was HIV patients on antiretroviral therapy. The results showed that the factors that affected the survival time of patients undergoing antiretroviral therapy until they entered the AIDS stage were initial CD4 status, clinical stage, mode of transmission, gender, education, age and working status. Patients infected with HIV through injecting needles (drug users), did not finish junior high school (graduated elementary school or did not attend school) and were working when starting ART have the highest risk of failure (hazard) compared to other categories

Keywords: *HIV Patients, Survival Time, Cox Proportional Hazard Regression*

Abstrak

Tujuan penelitian ini adalah untuk memodelkan data masa ketahanan pasien HIV dengan *regresi cox proportional hazard* dan mengetahui faktor-faktor yang signifikan mempengaruhi waktu ketahanan ODHA menjalani ART hingga masuk stadium AIDS. Populasi penelitian merupakan seluruh pasien HIV Rumah Sakit Kanker Dharmais Jakarta. Sampel penelitian berdasarkan teknik *purposive sampling* adalah pasien HIV dengan terapi antiretroviral. Hasil penelitian menunjukkan bahwa Faktor-faktor yang mempengaruhi waktu ketahanan pasien menjalani terapi Antiretroviral hingga masuk stadium AIDS adalah status CD4 awal, stadium klinis, cara penularan, jenis kelamin, pendidikan, umur dan status bekerja. Pasien yang terinfeksi HIV melalui cara penularan jarum suntik (pengguna napza), tidak tamat SMP (tamat SD atau tidak sekolah) dan bekerja saat memulai ART memiliki resiko kegagalan (hazard) paling tinggi dibandingkan kategori lainnya.

Kata kunci: *pasien HIV, Masa Ketahanan Hidup, Regresi Cox Proportional Hazard.*

1. Pendahuluan

Human immunodeficiency virus (HIV) adalah virus penyebab aquired immuno deficiency syndrome (AIDS) yang menyerang sel-sel tertentu dalam sistem kekebalan tubuh manusia yang disebut sel CD4. Menurut kriteria CDC (Centers for Disease Control) Amerika, seseorang yang telah terinfeksi HIV (ODHA) akan masuk dalam stadium AIDS bila nilai CD4 nya kurang dari 200 sel/mm³. Dalam laporannya UNAIDS menyebutkan bahwa hingga akhir tahun 2010 diperkirakan ada 31,6 Juta – 35,2 Juta orang di dunia hidup dengan HIV dan 1,8 Juta orang diantaranya meninggal karena AIDS.

Sampai saat ini, belum ditemukan obat penyembuhan secara total bagi penderita HIV. Walaupun demikian, telah ditemukan jenis pengobatan untuk menekan replikasi HIV yaitu terapi antiretroviral (ARV). ARV mampu meningkatkan nilai hitung sel CD4 sehingga mempengaruhi ketahanan hidup pasien. UNAIDS (2010) memperkirakan sejak tahun 1995 sebanyak 2,5 Juta kematian di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah dapat dicegah setelah diperkenalkannya terapi ARV (ART).

IDI dan PDUI (2006) menjelaskan bahwa pemberian ART pada kadar yang lebih tinggi pada ambang CD4 yang lebih tinggi maka sistem imunitas akan pulih lebih baik sehingga akan meningkatkan

kualitas hidup ODHA. Morgan et al. (2002), tanpa ART rata-rata lamanya perkembangan infeksi HIV menjadi AIDS ialah sembilan sampai sepuluh tahun, dan rata-rata waktu hidup setelah mengalami AIDS hanya sekitar 9,2 bulan. Namun demikian, laju perkembangan penyakit ini pada setiap orang sangat bervariasi, yaitu dari dua minggu sampai 20 tahun. Banyak faktor yang mempengaruhinya (Clericy et al. 1996).

Muninggar (2001) dalam penelitiannya menyimpulkan bahwa penderita HIV dengan ART, berumur lebih dari 29 tahun, terinfeksi HIV melalui hubungan sex, belum menikah, bukan pelajar dan pendidikan terakhir perguruan tinggi mempunyai peluang terbesar masuk ke tingkat defisiensi imun berat (stadium AIDS). Sementara Mills et al. (2011) dalam penelitiannya menggunakan metode regresi cox hazard proporsional menyimpulkan bahwa waktu memulai ART, umur, jenis kelamin, status awal CD4, dan stadium klinis merupakan faktor-faktor yang mempengaruhi ketahanan hidup penderita HIV. Berdasarkan penelitian-penelitian tersebut, diketahui bahwa terdapat perbedaan signifikansi faktor-faktor yang berhubungan dengan waktu ketahanan ART pada ODHA berdasarkan metode yang digunakan.

Data masa ART merupakan salah satu contoh data yang mengandung data tersensor. Seringkali saat pengambilan data pasien masih dalam masa terapi dan belum masuk ke dalam stadium AIDS hingga penelitian berakhir. Hal ini mengakibatkan ketidaklengkapan data waktu ketahanan pasien (lamanya perkembangan infeksi HIV menjadi AIDS). Data seperti ini mengandung informasi tak lengkap (tersensor). Data dengan peubah respon tak lengkap biasanya dianalisis dengan analisis survival. Dalam analisis survival, data tidak dikelompokkan, tetapi diolah sebagaimana data itu ada termasuk data tersensor.

Masa ART dapat dikelompokkan menjadi 2 kategori. Masa terapi yang memiliki indikator 'terminated' terdiri dari masa terapi kurang dari atau sama dengan 2 tahun (nilai $y = 0$) dan masa terapi lebih dari 2 tahun (nilai $y = 1$). Untuk masa terapi yang memiliki indikator tersensor tidak diikutsertakan dalam analisis. Dengan demikian akan ada sebagian data yang tidak digunakan dalam analisis dari data yang ada.

Penelitian ini akan memodelkan data masa ketahanan pasien HIV dengan regresi cox proportional hazard dan mengetahui faktor-faktor yang signifikan mempengaruhi waktu ketahanan ODHA menjalani ART hingga masuk stadium AIDS.

2. Kajian Pustaka

Analisis survival adalah suatu analisis statistika yang memperhatikan waktu bertahannya sesuatu, yang disebut sebagai waktu ketahanan (*survival time*). Waktu ketahanan adalah jangka waktu dari awal pengamatan sampai terjadinya suatu peristiwa yang berupa kegagalan, kematian, respon dan lain-lain (Lee, 1992). Waktu ketahanan peserta BPJS kesehatan merupakan jangka waktu bertahannya peserta untuk tidak mengalami tunggakan pembayaran iuran. Dalam

analisis survival ada tiga elemen yang penting untuk diperhatikan:

- Waktu awal (*time origin*), yaitu waktu pada saat terjadinya kejadian awal, seperti waktu seseorang divonis menderita kanker, waktu seseorang mendaftar menjadi peserta BPJS dan lain-lain.
- Waktu kegagalan (*failure time*), yaitu waktu pada saat terjadinya kejadian akhir, seperti kematian, respon dari perlakuan, lamanya terjadinya tunggakan sejak awal menjadi anggota dan lain-lain.
- Skala waktu sebagai satuan pengukuran

Perbedaan analisis survival dengan analisis lainnya adanya data tersensor. Data dikatakan tersensor jika pengamatan waktu survival hanya sebagian, tidak sampai *failure time*. Penyebab terjadinya data tersensor antara lain; *Loss to follow up*, terjadi bila objek pindah, meninggal atau menolak untuk berpartisipasi; *Drop out*, terjadi bila perlakuan dihentikan karena alasan tertentu dan *Termination*, terjadi bila masa penelitian berakhir sementara obyek yang diobservasi belum mencapai *failure event*.

Sensoring

Ada tiga jenis sensoring yaitu:

- Waktu penelitian ditentukan dalam selang waktu tertentu, sehingga individu-individu yang tidak mengalami kegagalan dalam selang waktu tersebut tidak dapat ditentukan waktu hidupnya secara pasti.
- Dalam suatu penelitian telah ditetapkan proporsi kegagalan yang diamati, misal penelitian berjalan sampai 80% individu gagal.
- Dalam percobaan klinis biasanya periode penelitian ditentukan sedangkan pasien datang pada waktu yang berbeda-beda sehingga ada pasien yang tidak dapat diamati secara penuh.

Sensoring jenis 1 dan 2 sering disebut *singly censored data* sedangkan jenis 3 sering disebut *progressively censored data* atau *random censoring* (Lee 1992). Secara lebih rinci, tipe-tipe sensoring dibagi dalam dua jenis, yaitu:

1. Sensoring titik (*point censoring*)

Sensoring titik adalah salah satu jenis sensor terhadap obyek yang diamati mulai dari waktu T_0 sampai T_1 , selama itu obyek dapat dimonitor secara kontinu dan waktu kejadian dapat diamati dengan baik.

2. Sensor Selang

Sensor selang adalah salah satu jenis sensor terhadap suatu obyek yang diamati mulai dari waktu T_0 sampai T_1 dan selama itu obyek diamati pada titik-titik tertentu sehingga individu yang diamati tidak dapat

dimonitor secara kontinu. Pada beberapa aplikasi, waktu terjadinya kejadian akhir tidak diketahui secara pasti, namun hanya dalam selang waktu tertentu. Pengamatan waktu kejadian (*event*) dilakukan secara periodik, misalkan setiap satu tahun sekali.

Sebagai contoh, delapan wanita yang berusia 50 tahun yang berada dalam masa *post-menopausal*, mulai memeriksakan dirinya satu tahun sekali untuk kemungkinan berkembangnya kanker payudara (*yearly mammograms*). Waktu kegagalannya adalah saat mulai terdeteksi kanker payudara pada wanita tersebut. Pemeriksaan dilakukan selama sepuluh tahun. Interval yang menunjukkan saat wanita tersebut terdeteksi adanya kanker payudara adalah $(55,56], (58,59], (52,53], (59,60] \geq 60$. Sampai akhir pengamatan, belum terdeteksi adanya tumor pada empat wanita (Klein & Moeschberger, 1997).

Fungsi Survival dan Hazard

Jika T melambangkan waktu survival dan mempunyai fungsi kepekatan peluang $f(t)$, maka fungsi sebaran kumulatif dinyatakan sebagai:

$$F(t) = P(T \leq t) = \int_0^t f(t)dt$$

yang merupakan peluang kejadian gagal sebelum waktu t . Fungsi survival adalah fungsi yang menyatakan probabilitas suatu individu dapat bertahan hidup hingga atau lebih dari waktu t (mengalami kejadian sesudah waktu t) (Collett 2003), T melambangkan waktu survival yang merupakan peubah acak dan mempunyai fungsi sebaran peluang $f(y)$. Fungsi survival didefinisikan sebagai probabilitas bahwa waktu survival $\geq t$, sehingga,

$$S(t) = P(T \geq t) = 1 - F(t)$$

Fungsi *hazard* adalah fungsi yang menyatakan peluang individu mengalami kejadian pada waktu t dengan syarat bahwa individu itu telah bertahan hingga waktu t . Menurut Cox dan Oakes (1984), fungsinya didefinisikan sebagai berikut:

$$h(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P[t \leq T < t + \Delta t | T \geq t]}{\Delta t} = \frac{f(t)}{S(t)}$$

karena $f_T(t)$ merupakan turunan pertama dari $F_T(t)$ maka diperoleh $h(t) = \frac{f(t)}{S(t)}$. Dengan mengintegrasikan $h(t)$ diperoleh $H(t) = -\log [S(t)]$ yang disebut fungsi kumulatif hazard.

Model Hazard Proporsional Cox

Melalui analisis regresi dapat diketahui pengaruh dari beberapa karakteristik terhadap peubah respon. Dalam regresi *hazard* proporsional karakteristik-karakteristik ini disebut sebagai kovariat dan sebagai peubah responnya adalah waktu survival. Apabila ingin diketahui tingkat hazard dari individu dengan karakteristik tertentu (nilai peubah penjelas) Z , maka tingkat hazard dinyatakan dengan $h(t|Z)$. Dalam analisis survival, Z disebut kovariat.

Model Hazard proporsional atau lebih dikenal dengan regresi cox dapat dinyatakan sebagai perkalian dari $h_0(t)$ dan $\psi(\beta'Z)$ sebagai berikut:

$$h(t|Z) = h_0(t) \psi(\beta'Z) = h_0(t) \exp(\sum_{k=1}^p \beta_k Z_k)$$

$h_0(t)$ adalah fungsi hazard untuk setiap obyek dengan nilai dari semua variabel X adalah nol (*fungsi baseline hazard*). $Q = (\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_p)$ adalah vektor parameter. Z adalah kovariat tetap. $\psi(\beta'Z)$ adalah fungsi yang diketahui dengan t adalah waktu hingga suatu kejadian terjadi. Dari model Cox diatas dapat dijelaskan bahwa resiko kegagalan dari subjek yang diberi perlakuan akan sebesar $\exp(\beta)$ kali dari subjek yang tidak diberi perlakuan (Asuroh, 2005).

Model Cox Proporsional Hazard

Melalui analisis regresi dapat diketahui pengaruh dari beberapa karakteristik terhadap peubah respon. Dalam regresi proporsional hazard karakteristik-karakteristik ini disebut sebagai kovariat dan sebagai peubah responnya adalah waktu survival. Apabila ingin diketahui tingkat hazard dari individu dengan karakteristik tertentu (nilai peubah penjelas) Z , maka tingkat hazard dinyatakan dengan $h(t|Z)$. Dalam analisis survival, Z disebut kovariat.

Model proporsional hazard (regresi cox) dapat dinyatakan sebagai perkalian dari $h_0(t)$ dan $\psi(\beta'Z)$ sebagai berikut:

$$h(t|Z) = h_0(t) \psi(\beta'Z) = h_0(t) \exp(\sum_{k=1}^p \beta_k Z_k)$$

$h_0(t)$ adalah fungsi hazard untuk setiap obyek dengan nilai dari semua variabel X adalah nol (*fungsi baseline hazard*). $Q = (\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_p)$ adalah vektor parameter. Z adalah kovariat tetap. $\psi(\beta'Z)$ adalah fungsi yang diketahui dengan t adalah waktu hingga suatu kejadian terjadi.

Model regresi cox disebut juga model proporsional hazard. Jika dua individu dengan kovariat Z dan Z^* dengan $h(t|Z)$ dan $h(t|Z^*)$ adalah fungsi hazard masing-masingnya. Maka rasio tingkat *hazard*-nya atau hazard relatif antara individu pertama dan individu kedua adalah:

$$\frac{h(t|Z)}{h(t|Z^*)} = \frac{h \exp(\beta'Z)}{h_0 \exp(\beta'Z^*)} = \exp[\beta'(Z - Z^*)] = \text{konstanta}$$

Klein & Moeschberger (1997) menyatakan jika rasio pada persamaan diatas bernilai 3 pada titik waktu tertentu, maka rasio gagal dari individu pertama tiga kali lebih besar daripada individu kedua.

Pemeriksaan Asumsi Proporsional

Regresi hazard proporsional memiliki asumsi yang cukup kuat. Asumsi metode ini yaitu memiliki hazard yang bersifat proporsional antara satu individu dan individu lainnya. Salah satu cara untuk melihat pengaruh kovariat yang ada pada metode hazard proporsional dan nonproporsional adalah menggunakan pendekatan grafik. Cara yang dilakukan

dengan membuat plot *Log Minus Log* (LML) dari fungsi ketahanan hidup dan hanya dapat digunakan untuk data/peubah kategorik. Untuk menginterpretasikan plot LML dengan cara melihat dua garis yang ada pada plot LML (Kleinbaum & Klein, 2005).

Plot LML memiliki pola tidak sama apabila:

- Setiap garis (strata) terjadi perpotongan atau berimpit berarti ada interaksi kovariat terhadap waktu atau memiliki kovariat bergantung terhadap waktu.
- Setiap garis (strata) harus paralel/sejajar berarti tidak ada interaksi kovariat terhadap waktu atau memiliki kovariat tidak bergantung terhadap waktu.

Rasio Hazard (Hazard Rate)

Model regresi Cox disebut juga model *hazard* proporsional. Jika dua individu dengan kovariat Z dan Z* dengan $h(t|Z)$ dan $h(t|Z^*)$ adalah fungsi hazard masing-masingnya. Maka rasio tingkat hazard-nya atau hazard relatif antara individu pertama dan individu kedua adalah:

$$\frac{h(t|Z)}{h(t|Z^*)} = \frac{h_0 \exp(\beta'Z)}{h_0 \exp(\beta'Z^*)} = \exp[\beta'(Z - Z^*)] = \text{konstanta}$$

Klein J & Moeschberger (1997) menyatakan bahwa Tingkat *hazard* dari dua fungsi tersebut bersifat proporsional dan tidak tergantung waktu. Jika rasio pada persamaan diatas bernilai 3 pada titik waktu tertentu, maka rasio gagal dari individu pertama tiga kali lebih besar daripada individu kedua. Pendugaan nilai parameter $\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_p$ dapat dicari melalui fungsi likelihood parsial yang didasarkan pada probabilitas bersyarat. Apabila x_j adalah banyak waktu event ke-j, dengan $x_1 < x_2 < \dots < x_D$. D adalah banyaknya waktu event yang berbeda. $Z_{(j)k}$ adalah kovariat ke-k dari individu dengan waktu event t_j .

$R(x_j)$ himpunan semua individu yang tetap dalam pengamatan sesaat sebelum waktu event x_j (Cox & Oakes 1984), maka fungsi likelihood untuk semua waktu event adalah:

$$L(\beta) = \prod_{j=1}^D \frac{\exp(\sum_{k=1}^p \beta_k Z_{(j)k})}{\sum_{m \in R(x_j)} \exp(\sum_{k=1}^p \beta_k Z_{(m)k})}$$

Misalkan $LL(\beta) = \ln(L(\beta))$. Syarat perlu untuk mendapatkan nilai dugaan β yang memaksimumkan $LL(\beta)$ adalah diferensial $LL(\beta)$ terhadap β_k bernilai nol, untuk $k = 1, 2, \dots, p$, atau $\frac{\partial LL(\beta)}{\partial \beta_k} = 0$. Dengan menyelesaikan p buah persamaan ini, maka akan dapat diperoleh nilai-nilai dugaan β_k , $k = 1, 2, \dots, p$ yang memaksimumkan $LL(\beta)$ maupun $L(\beta)$ (Klein J & Moeschberger R, 1997).

Pengujian Hipotesis

$LL(\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_{k-1})$ adalah nilai log likelihood untuk model dengan k-1 peubah penjelas. $LL(\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_k)$ adalah nilai log likelihood untuk model dengan k buah peubah penjelas. Pengujian hipotesis $H_0: \beta_k = 0$ pada setiap langkah pengujian ke-k, menggunakan statistik uji likelihood rasio:

$$X^2 = -2 [LL(\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_{k-1}) - LL(\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_k)]$$

yang berdistribusi khi-kuadrat dengan derajat bebas 1, di bawah H_0 . Apabila nilai χ^2 lebih besar dari nilai tabel distribusi khi-kuadrat, menunjukkan bahwa peubah ke-k yang masuk dalam model signifikan (Lee 1992). Sebuah uji alternatif untuk melihat signifikansi koefisien regresi dapat juga dilakukan dengan menggunakan uji Wald (Lee, 1992). Dalam analisis ini,

statistik uji yang digunakan adalah: $W_j = \left[\frac{\hat{\beta}_j}{SE(\hat{\beta}_j)} \right]^2$ di

bawah hipotesis nol bahwa $\beta_j = 0$, Wald mengikuti sebaran normal baku. Oleh karena itu pada pengujian dua sisi hipotesis nol akan ditolak jika $|Wald| > Z_{\alpha/2}$.

Uji Kesesuaian Model

Pengujian kesesuaian model (*goodness of fit*) bertujuan untuk mengetahui apakah model regresi Cox proporsional hazard sesuai dan cocok digunakan pada kasus penelitian ini. Kesesuaian model ini dapat ditunjukkan oleh nilai R-square yang menjelaskan seberapa besar proporsi variasi dalam peubah respon dapat dijelaskan oleh peubah bebas secara bersamaan (Hosmer *et al.* 2008).

$$R_{p,e}^2 = 1 - \left\{ \exp \left[\frac{2}{m} (L_0 - L_p) \right] \right\}$$

$$R_{p,y}^2 = \frac{R_{p,e}^2}{R_{p,e}^2 + \frac{\pi^2}{6} (1 - R_{p,e}^2)}$$

dengan m adalah jumlah observasi yang mengalami event, L_0 adalah Log partial likelihood pada saat model tanpa peubah, L_p adalah Log Partial Likelihood pada model fit dengan p peubah.

Pendugaan Fungsi Ketahanan

Pendugaan fungsi ketahanan dalam regresi Cox menggunakan penduga Breslow. Fungsi daya tahan terapi Antiretroviral penderita HIV t dengan peubah penjelas X adalah

$$\hat{S}(t, X) = \hat{S}(t) \exp(\hat{\beta}X)$$

dengan

$$\hat{S}(t) = \exp \left[- \sum_{c \leq t} \frac{d_j}{\sum_{k \in R(c)} \exp(\hat{\beta} X_k)} \right]$$

sedangkan d_j jumlah kegagalan pada r_j dan $R(r_j)$ adalah himpunan individu-individu yang masih bertahan hingga r_j .

3. Metode Penelitian

Jenis penelitian ini adalah penelitian kuantitatif. Kasiram (2008) menjelaskan "penelitian kuantitatif merupakan suatu proses menemukan pengetahuan yang menggunakan data berupa angka sebagai alat menganalisis keterangan mengenai apa yang ingin diketahui. Pada penelitian ini peneliti mengaplikasikan data primer dari pasien HIV dengan terapi antiretroviral Rumah Sakit Kanker Dharmais berupa data lama masa terapi dan identitas pasien. Selain itu, peneliti juga menggunakan metode pengkajian literatur dalam bentuk buku tentang teori yang relevan untuk mengetahui faktor yang mempengaruhi masa ketahanan hidup pasien HIV dan pemodelan regresi cox proportional hazard.

Instrumen penelitian berupa data primer. Data yang digunakan adalah data sekunder yang diperoleh dari Poliklinik HIV Rumah Sakit Kanker Dharmais (RSKD), Jakarta. Data merupakan hasil tes laboratorium penderita HIV dan dilengkapi dengan data demografi pasien pada saat melakukan pendaftaran ART. Populasi penelitian merupakan seluruh penderita HIV yang menjalani pengobatan ART di RSKD dalam periode 2005 hingga 2011. Sampel penelitian adalah penderita HIV yang telah memenuhi syarat ART berdasarkan kriteria WHO (CD4 Awal ≤ 350 sel/mm³) sebanyak 902 orang

Variabel Penelitian

Peubah respon yang digunakan dalam penelitian ini adalah waktu ketahanan ART pasien yang merupakan lamanya perkembangan infeksi HIV pasien menjadi AIDS. Pemilihan peubah penjelas dalam penelitian didasarkan pada ketersediaan data pasien yang menjalani ART di poliklinik HIV RSKD yang diduga mempengaruhi waktu ketahanan ART.

Pada saat awal kedatangan ODHA di sarana kesehatan perlu dilakukan penggalian riwayat penyakit. Riwayat penyakit ODHA berdasarkan pedoman pelaksanaan ART bagi ODHA Dewasa Kementerian Kesehatan RI (2011) yaitu:

1. Kategori cara penularan. Yaitu hubungan seksual, jarum suntik dan tidak diketahui.
2. Riwayat terapi ARV yang pelu diketahui adalah:
 - a. Pengobatan ARV yang sedang atau pernah didapat.
 - b. Jenis ARV dan berapa lama.
 - c. Pemahaman tentang ARV dan kesiapannya bila belum pernah.
3. Status fungsional penderita HIV dapat diklasifikasikan sebagai berikut:
 - a. Kerja; Mampu bekerja atau ke sekolah atau melakukan pekerjaan rumah tangga
 - b. Ambulatori; Mampu bergerak (terbatas) tapi tidak mampu bekerja
 - c. Terbaring; Tidak mampu bergerak dan bekerja

4. Kategori pendidikan pasien saat sebelum memulai ART:
 - a. Tidak tamat SMP, terdiri dari pasien yang tidak sekolah dan pendidikan terakhir SD
 - b. Tamat SMP, pendidikan terakhir SMP dan sederajat
 - c. Tamat SMA, pendidikan terakhir SMA dan sederajat
 - d. Tamat Perguruan Tinggi, terdiri pasien dengan pendidikan terakhir akademi dan universitas.

5. Status bekerja

Bekerja adalah kegiatan melakukan pekerjaan dengan maksud memperoleh atau membantu memperoleh penghasilan atau keuntungan selama paling sedikit satu jam dalam seminggu yang lalu. Bekerja selama satu jam tersebut harus dilakukan berturut-turut dan tidak boleh terputus (BPS 2004).

Tabel 1 Peubah-peubah penjelas yang diamati

Peubah	Keterangan
X1	CD4 Absolut Awal
X2	Stadium Klinis
X3	Cara Penularan
X4	Riwayat ART
X5	Status Fungsional
X6	Umur
X7	Jenis Kelamin
X8	Pendidikan
X9	Status Bekerja

Teknik Analisis Data

Data yang akan dianalisis dalam penelitian ini berdasarkan data sekunder. Data tersebut dianalisis dengan analisis survival menggunakan model *regresi cox proportional hazard*. Kemudian data tersebut diolah dengan menggunakan software SPSS dan Minitab. Berdasarkan analisis yang dilakukan, peneliti dapat menentukan model *survival time* data masa ketahanan pasien HIV dengan *regresi cox proportional hazard* dan mengetahui faktor-faktor yang signifikan mempengaruhi waktu ketahanan ODHA menjalani ART hingga masuk stadium AIDS:

- a. Pembentukan model regresi cox proporsional hazard untuk melihat pengaruh peubah penjelas terhadap data waktu ketahanan peserta BPJS kesehatan secara simultan. Menurut Cox dan Qakes (1984), tingkat hazard untuk suatu individu ke-*i* adalah:

$$h(t | Z) = h_0(t) \exp(Q'Z)$$
- b. Penyeleksian peubah penjelas yang masuk ke dalam model agar diperoleh model terbaik menggunakan prosedur *stepwise*.
- c. Pengujian parameter model (β_i) secara simultan untuk mengetahui faktor-faktor yang signifikan mempengaruhi data waktu ketahanan peserta BPJS kesehatan. Pengujian secara keseluruhan dilakukan dengan

- menggunakan *likelihood ratio test* (persamaan 1). Pengujian parameter β_j secara parsial dilakukan dengan uji Wald (persamaan 2).
- Pemeriksaan asumsi proporsional dengan membuat plot log minus log dari fungsi survival.
 - Melakukan pengujian tingkat kesesuaian (*goodness of fit*) model cox proporsional hazard yang ditunjukkan oleh nilai R-square.
 - Melakukan interpretasi koefisien pada model cox proporsional hazard dengan menggunakan rasio hazard atau hazard relatif.
 - Penerapan model cox dalam menduga factor resiko yang mempengaruhi data waktu ketahanan peserta BPJS kesehatan hingga terjadinya tunggakan pembayaran.

4. Hasil Penelitian Dan Pembahasan

Persentase tertinggi pasien yang telah memenuhi syarat ART (46,1%) merupakan pasien dengan tingkat defisiensi imun rendah ($CD4 < 200$ sel/mm³) dan beratnya keadaan klinis (Stadium 3 dan 4) saat memulai ART (*lihat* tabel 2). Hal ini akan mempengaruhi lamanya proses perbaikan imunologis maupun klinis pasien (Kemenkes RI 2011). Hanya sebanyak 58 pasien (6,4%) yang memulai ART lebih dini yaitu saat tingkat defisiensi imun sedang ($CD4$ awal 200-350 sel/mm³) dan stadium klinis ringan (Stadium klinis 1 dan 2).

Tabel 2 Distribusi pasien Berdasarkan Status CD4 awal dan Stadium Klinis.

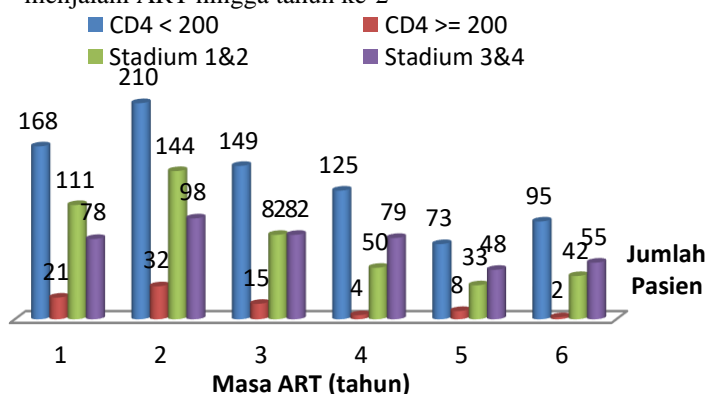
Stadium Klinis	CD4 Awal		Total
	CD4 < 200	CD4 ≥ 200	
Stadium 1 dan 2	404(44,8)	58(6,4)	462(51,2)
Stadium 3 dan 4	416(46,1)	24(2,7)	440(48,8)
Total	820(90,9)	82(9,1)	902(100)

Tabel 3 menunjukkan, pasien yang menjalani terapi terkonsentrasi pada populasi kunci yang berasal dari cara penularan jarum suntik pada saat memulai ART sebanyak 519 pasien (57,5%). Namun sebanyak 266 pasien (51,2%) dari 519 pasien yang terinfeksi HIV melalui jarum suntik tidak masuk stadium AIDS hingga penelitian berakhir. Sebanyak 612 pasien (67,8%) masih mampu bergerak dan bekerja normal saat memulai ART dan hanya 57 pasien yang yang memulai terapi dalam kondisi terbaring (tidak mampu bergerak dan bekerja). Namun, persentase tertinggi (6,7%) pasien dengan status fungsional baring, tidak masuk stadium AIDS hingga penelitian berakhir. Hal ini menunjukkan efektifitas terapi dalam menghambat laju perkembangan infeksi HIV.

Tabel 3 Distribusi Status Akhir Pasien Berdasarkan Karakteristik Riwayat Penyakit

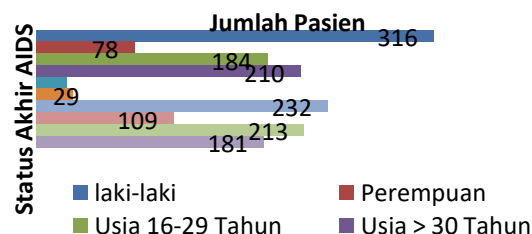
Peubah	Status CD4 Akhir (Stadium AIDS)		Total
	Ya	Tidak	
Cara Penularan			
Hubungan Seks	16(29,4)	195(38,4)	311(34,5)
Jarum Suntik	53(64,2)	266(52,4)	519(57,5)
Tidak Diketahui	25 (6,3)	47(9,3)	72(8)
Status Fungsional			
Kerja	272(69)	340(66,9)	612(67,8)
Ambulatori	99(25,1)	134(26,4)	233(25,8)
Terbaring	23(5,8)	34(6,7)	57(6,3)

Gambar 1 menunjukkan bahwa jumlah tertinggi pasien (210 orang) dengan tingkat defisiensi imun rendah saat memulai ART ($CD4$ awal kurang dari 200 sel/mm³) dengan beratnya stadium klinis (3 dan 4) saat memulai ART (98 orang) cenderung hanya mampu bertahan menjalani ART hingga tahun ke-2



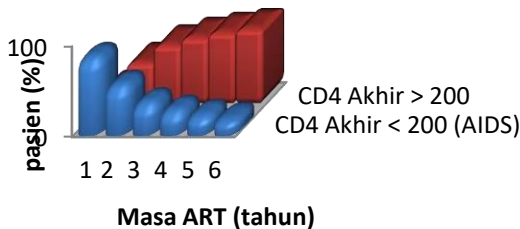
Gambar 1 Distribusi lamanya pasien menjalani ART hingga tahun ke-x berdasarkan status CD4 awal dan stadium Klinis

Kelompok umur lebih dari 30 tahun (210 orang), laki-laki (316 orang), pendidikan akhir SMA (232 orang) dan bekerja saat sebelum memulai ART (213 orang) berdasarkan Gambar 3 merupakan kategori pasien dengan jumlah tertinggi masuk stadium AIDS setelah ART.



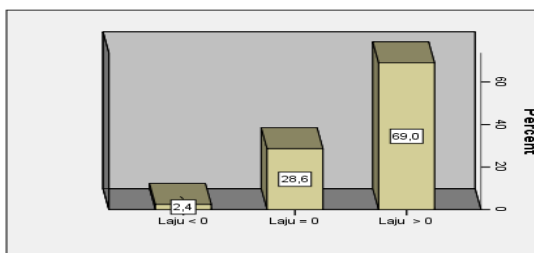
Gambar 2 Distribusi lamanya pasien menjalani ART hingga tahun ke-x berdasarkan jenis kelamin, umur, pendidikan dan status bekerja

Persentase tertinggi pasien yang telah menjalani ART hanya bertahan menjalani terapi selama 1 tahun hingga akhirnya masuk stadium AIDS. Hal ini mengindikasikan cepatnya laju perkembangan HIV menjadi AIDS pada pasien. Namun, pasien dengan CD4 Akhir bebas AIDS (Persentase tertinggi) mampu bertahan menjalani pengobatan ART hingga tahun ke-6 (Gambar 3).



Gambar 3 Persentase lamanya pasien menjalani ART hingga tahun ke-x berdasarkan status CD4 Akhir.

Berdasarkan gambar 4, Persentase tertinggi pasien yang menjalani ART (69%) mengalami kenaikan CD4 perbulan yang mengindikasikan keberhasilan terapi memperbaiki imunitas pasien. Namun, terdapat 28,6% pasien yang telah menjalani ART tidak mengalami perubahan status CD4 awal hingga penelitian berakhir dan 2,4% lainnya justru mengalami penurunan CD4 setelah ART.



Gambar 4 Laju perubahan CD4 pasien ART per Bulan

Gambar 4.3 dan 4.4 menunjukkan bahwa efektifitas ART dalam memperbaiki imunitas dan menekan laju perkembangan infeksi HIV menjadi AIDS pada masing-masing pasien sangat bervariasi. Banyak faktor yang mempengaruhinya (Clericy *et al.* 1996). Untuk mempelajari pengaruh faktor-faktor ini terhadap waktu ketahanan ART penderita HIV selanjutnya dilakukan analisis survival.

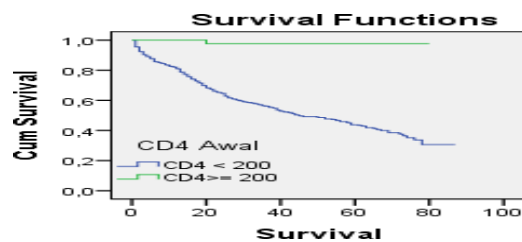
Tabel 3 Distribusi status akhir pasien berdasarkan CD4 awal dan stadium klinis

Peubah		Frekuensi	Status Akhir AIDS (%)
CD4 Awal	CD4 < 200	393	99,7
	CD4 ≥ 200	1	0,3
Stadium Klinis	Stadium 1&2	210	53,3
	Stadium 3&4	184	46,7

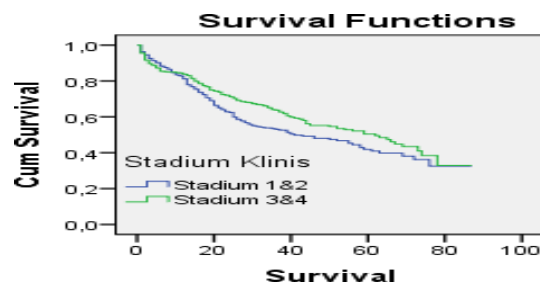
Berdasarkan Tabel 3, sebanyak 99,7% pasien yang menjalani ART telah masuk stadium AIDS sebelum melakukan terapi (CD4 < 200), Sehingga peubah CD4 awal menjadi tidak nyata. Beratnya stadium klinis pasien saat memulai ART

mempengaruhi lamanya proses perbaikan kondisi klinis pasien (Kemenkes 2011). Namun, berdasarkan Tabel 4.3 persentase tertinggi pasien yang masuk stadium AIDS setelah ART adalah pasien dengan stadium klinis awal ringan saat sebelum ART (stadium 1 dan 2). Sehingga stadium klinis menjadi tidak nyata.

Dalam analisis survival, T adalah gagal bayar. Dalam analisis survival, T adalah waktu ketahanan ART pasien (lama perkembangan infeksi HIV hingga AIDS) dengan variabel indikator (sensor). δ_i , menyatakan apakah pada saat pengambilan data pasien telah masuk stadium AIDS atau CD4 Akhir < 200 sel/mm³ ($\delta_i = 1$) atau belum ($\delta_i = 0$). Jenis sensor pada variabel ini adalah sensor acak.



Gambar 5a Survival Time Berdasarkan CD4 Awal



Gambar 5b Survival Time Berdasarkan Stadium Klinis

Gambar 5a menunjukkan, daya tahan pasien yang memulai terapi ARV saat CD4 awal lebih dari atau samadengan 200 sel/mm³ lebih tinggi dibanding CD4 awal kurang dari 200 sel/mm³ (stadium AIDS). Maka, Semakin dini terapi dilakukan proses perbaikan imunitas pasien akan lebih baik karena proses replikasi HIV dalam darah dapat segera ditekan. Gambar 4 memberikan informasi yang menguatkan bahwa pasien dengan daya tahan tinggi menjalani terapi memiliki peluang

masuk stadium AIDS lebih kecil.

Beratnya stadium klinis awal pasien saat memulai ART berkorelasi positif dengan lamanya masa terapi. Pasien dengan stadium klinis awal yang berat (stadium 3 dan 4) memiliki daya tahan yang lebih tinggi menjalani terapi dibanding stadium 1 dan 2 (Gambar 5b). Hal ini mengindikasikan efektifitas terapi dalam memperbaiki gejala klinis pasien.

Model Regresi Cox Proporsional Hazard

Analisis regresi cox proporsional hazard dilakukan dengan memasukkan semua peubah penjelas ke dalam model. Pengujian parameter secara simultan dengan uji G didapatkan nilai statistik uji khi-kuadrat sebesar 88,519 dengan nilai $p = 0.000$. Dengan demikian disimpulkan bahwa H_0 ditolak. Pengujian parameter secara parsial dilakukan dengan uji wald, hasil ini memberikan informasi bahwa peubah yang berpengaruh nyata pada taraf alpha 10% adalah CD4 awal, stadium klinis, cara penularan, umur, jenis kelamin, pendidikan, dan status bekerja.

Pemodelan dilakukan kembali untuk mendapatkan model survival yang lebih baik dengan menggunakan metode stepwise. Hasil analisis dengan melibatkan semua peubah penjelas dihasilkan nilai AIC terkecil (4840,03) yaitu model survival yang melibatkan 10 parameter dalam model dengan nilai $p = 0,000$ ($p < 0.10$). Sehingga model survival dengan melibatkan 10 parameter merupakan model terbaik. Tabel 4 memberikan informasi bahwa semua peubah signifikan. Hal ini didukung dengan jumlah data yang lebih banyak dari data yang digunakan dalam analisis regresi logistik.

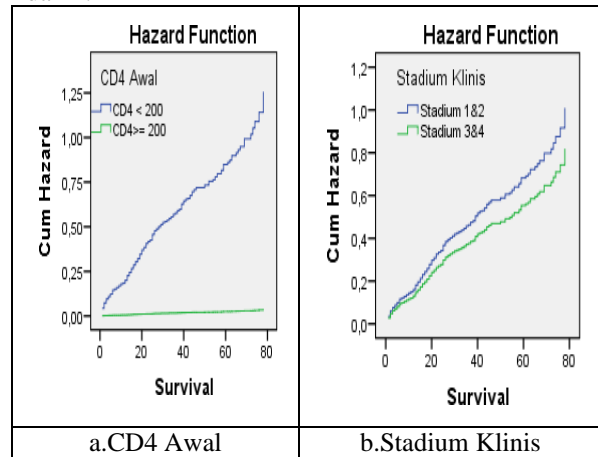
Berdasarkan peubah – peubah penjelas yang signifikan (lihat Tabel 4) terhadap peubah respon ($p < 0,10$) diketahui faktor-faktor yang mempengaruhi waktu ketahanan ART penderita HIV dan dugaan tingkat hazardnya. Pasien yang memulai ART saat CD4 Awal sangat rendah ($CD4 \text{ awal} < 200 \text{ sel/mm}^3$) memiliki resiko mengalami kegagalan ART sebesar 35,29 kali dari pasien dengan CD4 awal lebih tinggi ($CD4 \geq 200 \text{ sel/mm}^3$). Gambar 6a menunjukkan bahwa semakin rendah nilai CD4 awal pasien resiko masuk stadium AIDS semakin tinggi. Terlihat bahwa tingkat kegagalan yang paling tinggi adalah pada pasien dengan $CD4 < 200 \text{ sel/mm}^3$

Tabel 4 Hasil Analisis Survival Dengan Model Regresi Hazard Proporsional

Peubah	B	Sig.	Tingkat Hazard
CD4Awal	3,564	0,000	35,290
Stadium Klinis	0,205	0,050	1,227
Cara Penularan Seksual	-0,286	0,120	0,751
Jarum Suntik	0,469	0,005	1,598
Umur	0,188	0,078	1,206
Sex	0,522	0,000	1,686
Pendidikan		0,017	
Tidak Tamat SMP	0,503	0,028	1,654
Tamat SMP	0,351	0,102	1,421
Tamat SMA	0,338	0,004	1,402
Status Bekerja	0,282	0,009	1,326

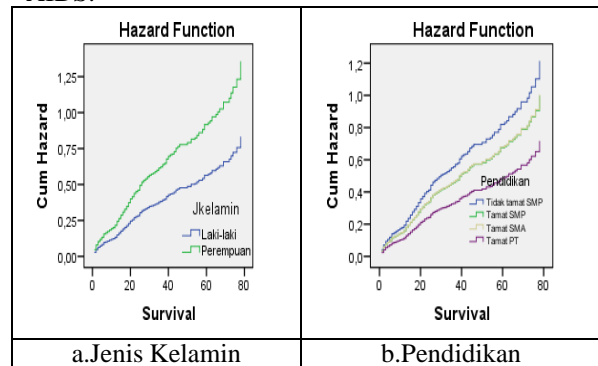
-2 log likelihood = 4820,034, nilai $p = 0,000$
 Sumber: Data Diolah, 2022.

Pasien dengan stadium klinis awal saat memulai ART tanpa gejala klinis (Stadium 1 dan 2) memiliki resiko mengalami kegagalan ART 1,23 kali dari pasien dengan stadium klinis awal dengan gejala klinis (Stadium 3 dan 4). Beratnya stadium klinis pasien saat memulai ART tidak berpengaruh terhadap resiko kegagalan ART menunjukkan efektifitas terapi dalam memperbaiki kondisi klinis pasien. Plot fungsi hazard (Gambar 6b) membuktikan bahwa tingkat kegagalan (hazard) yang paling rendah adalah kategori stadium klinis 3 dan 4.



Gambar 6 Plot fungsi hazard riwayat penyakit pasien

Resiko pasien perempuan masuk stadium AIDS setelah menjalani ART 1,68 kali dari pasien laki-laki. Gambar 7a menunjukkan bahwa tingkat kegagalan pasien menjalani ART yang paling tinggi adalah pada pasien perempuan. Peubah pendidikan signifikan mempengaruhi waktu ketahanan ART pasien. Resiko pasien dengan pendidikan terakhir tidak tamat SMP 1,65 kali dari pasien dengan pendidikan terakhir pendidikan tinggi. Tingkat kegagalan paling tinggi adalah pada kategori pendidikan tidak tamat SMP (Gambar 7b). Pasien dengan pendidikan terakhir perguruan tinggi memiliki resiko paling rendah untuk masuk stadium AIDS.



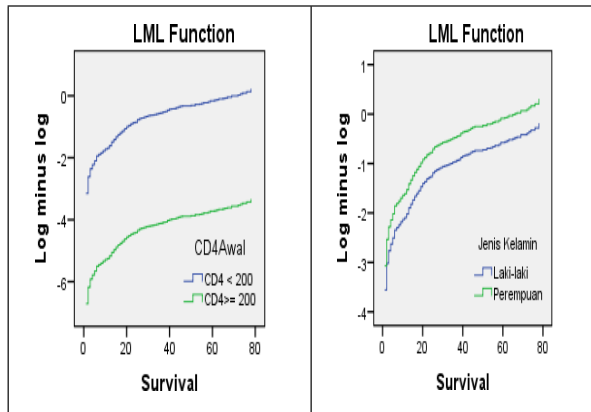
Gambar 7 Plot fungsi hazard demografi pasien

Peubah umur signifikan mempengaruhi waktu ketahanan ART pasien. Resiko pasien yang berusia di atas 30 tahun saat memulai ART gagal ART 1,2

kali dari pasien yang terkategori pemuda. Resiko pasien yang bekerja saat memulai ART 1,32 kali dari pasien yang tidak bekerja. Gambar 4.8c menunjukkan bahwa tingkat kegagalan yang paling tinggi adalah pada pasien yang bekerja.

Pemeriksaan Asumsi Proporsional

Pemeriksaan asumsi proporsional hazard dilakukan menggunakan Plot LML data survival dan diperoleh hasil sebagai berikut:



Gambar 8. Fungsi log-minus-log

Plot LML data survival menunjukkan setiap strata masing-masing kovariat paralel terhadap waktu, berarti tidak ada interaksi kovariat dengan waktu atau kovariat tidak bergantung terhadap waktu. Hazard dalam peubah penjelas (kovariat) bersifat proporsional sehingga asumsi proporsional telah terpenuhi

Pemodelan Masa Ketahanan (Survival Time) Hidup Pasien HIV Dengan Regresi Cox Proportional Hazard

Berdasarkan peubah-peubah penjelas yang signifikan terhadap peubah respon dapat diketahui kombinasi karakteristik penderita HIV yang menjalani terapi antiretroviral dan dugaan peluang daya tahannya. Untuk setiap kombinasi karakteristik berdasarkan tabel 4 akan didapatkan model daya tahan penggunaan yang berbeda.

$$\hat{Q}(X) = 3,564 (X_{1(1)}) + 0,205 (X_{2(1)}) - 0,286 (X_{3(1)}) + 0,469 (X_{3(2)}) + 0,188 (X_{6(1)}) + 0,522 (X_{7(1)}) + 0,503 (X_{8(1)}) + 0,351 (X_{8(2)}) + 0,338 (X_{8(3)}) + 0,282 (X_{9(1)})$$

Ilustrasi penerapan model di atas dengan memisalkan tiga pasien yang menjalani ART. Deskripsi karakteristik masing-masing pasien dan perhitungan peluang daya tahan pasien untuk waktu 12 bulan disajikan pada Tabel 5.

Tabel 5 Peluang daya tahan menurut karekteristik

Pasien	Karaterisik	Peluang Daya Tahan
I	CD4 Awal < 200, Stadium Klinis 3 atau 4, Tertular HIV melalui jarum suntik, Non Pemuda (Usia > 30 Tahun), Laki-laki, Tamat Perguruan Tinggi, Bekerja	0,70
II	CD4 Awal < 200, Stadium Klinis 3 atau 4, Tertular HIV melalui cara lainnya, Pemuda, Laki-laki, Tamat Perguruan tinggi, Tidak Bekerja	0,87
III	CD4 Awal ≥ 200, Stadium Klinis 1 atau 2, Tertular HIV melalui jarum suntik, Pemuda, Laki-laki, Tamat Perguruan tinggi, Tidak Bekerja	0,99

Hasil analisis untuk dua kasus diatas menggambarkan bahwa Pasien ketiga mempunyai daya tahan lebih besar yaitu 0,99 dari pasien kedua yaitu sebesar 0,87 yang didasarkan pada perbedaan kategori karakteristik riwayat penyakit. Pasien pertama mempunyai daya tahan paling kecil yaitu 0,70 dari pasien lainnya didasarkan pada perbedaan kategori karakteristik demografi pasien.

5. Kesimpulan Dan Saran

Berdasarkan hasil pembahasan dapat disimpulkan bahwa semua peubah penjelas yang digunakan dalam model berpengaruh signifikan terhadap waktu ketahanan ART penderita HIV. Faktor-faktor yang mempengaruhi waktu ketahanan pasien menjalani terapi Antiretroviral hingga masuk stadium AIDS adalah status CD4 awal, stadium klinis, cara penularan, jenis kelamin, pendidikan, umur dan status bekerja. Pasien yang terinfeksi HIV melalui cara penularan jarum suntik (pengguna napza), tidak tamat SMP (tamat SD atau tidak sekolah) dan bekerja saat memulai ART memiliki resiko kegagalan (hazard) paling tinggi dibandingkan kategori lainnya. Hal ini mengindikasikan di samping efektifitas terapi, kondisi lingkungan dan riwayat perilaku pasien sebelum terinfeksi HIV berpengaruh kepada ketahanan pasien terhadap AIDS

Saran atas penelitian selanjutnya apabila tidak diinginkan adanya pengurangan jumlah kasus pada jenis data tak lengkap (yang mengandung data tersensor) akan lebih baik jika dianalisis dengan analisis survival. Penelitian selanjutnya disarankan untuk membandingkan hazard rate menggunakan analisis statistika lainnya seperti analisis regresi logistik.

Daftar Rujukan

- Asuroh S. 2005. *Pemodelan Masa Belajar Pada Usia Sekolah Dengan Menggunakan Survival Analysis*. [Tesis]. Bogor: Program Pascasarjana, Institut Pertanian Bogor.
- [BPS] Biro Pusat Statistik. Statistik. 1994. *Kesejahteraan Rakyat*. Jakarta.
- Clerici, M., Balotta, C., Meroni, L., Ferrario, E., Riva, C., Trabattoni, D., Ridolfo, A., Villa, M., Shearer, G.M., Moroni, M. and Galli, M. (1996). "Type 1 cytokine production and low prevalence of viral isolation correlate with long-term non progression in HIV infection". *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. **12** (11): 1053–1061
- Collet D. 2003. *Modelling Survival Data in Medical Research*. Second Edition. New York: Chapman & Hall.
- Cox RD, Oakes D. 1984. *Analysis of Survival Data*. New York: Chapman & Hall.
- Gharibvand, L. 2008. *A Step-by-Step Guide to survival Analisis*. University of California, Riverside.
- Hosmer DW, Lemeshow S, May S. 2008. *Applied Survival Analysis*. Canada : John Wiley & Sons Inc.
- Kleinbaum DG, Klein M. 2005. *Survival Analysis: A Self-Learning Text*. Second Edition. New York: Springer.
- Klein J, Moeschberger R. 1997. *Survival Analysis*. New York: Springer.
- Lee ET. 1992. *Statistical Methods for Survival Data Analysis*. Second Edition. New York: John Wiley & Sons, Inc.
- Leung KM, Elashoff RM, Afifi AA. 1997. *Censoring Issues in Survival Analysis*. *Annu. Rev. Public Health* 1997, 18: 83-104.
- Sudarman, Batara, A. S., & Haeruddin. (2021). Faktor yang Berhubungan dengan Kemampuan dan Kemauan Membayar Iuran BPJS Peserta Mandiri di Kelurahan Sanua Kecamatan Kendari Barat. *Promotif: Jurnal Kesehatan Masyarakat*, 11(1), 45–57.
<https://jurnal.unismuhpalu.ac.id/index.php/PJKM/article/view/1517>
- Vittinghoff E, Shiboski SC, Glidden DV, McCulloch CE. 2004. *Regression Methods in Biostatistics: Linear, Logistic, Survival, and Repeated Measures Models*. New York: Springer.
- Wulandari, A., Syah, N. A., & Ernawati, T. (2020). Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Kepatuhan Peserta Mandiri Dalam Pembayaran Iuran Program Jaminan Kesehatan Nasional di Kota Solok. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 9(1), 7.
<https://doi.org/10.25077/jka.v9i1.1219>