

Pemodelan Waktu Hilangnya Penglihatan Penderita Retinopati Diabetik dengan Beberapa Model *Survival*

Jonathan Ryan Wilianto¹, Ruhiyat^{2*}, Hadi Sumarno³

^{1,2,3}Institut Pertanian Bogor, Jalan Raya Dramaga, Bogor, 16680

^{1,2,3}Departemen Matematika FMIPA IPB Bogor Indonesia

*e-mail: ruhiyat-mat@apps.ipb.ac.id

Diajukan: 28 September 2022, Diperbaiki: 12 Mei 2024, Diterima: 5 September 2024

Abstrak

Retinopati diabetik adalah suatu kondisi di mana pembuluh darah pada mata bengkak dan bocor yang disebabkan oleh kadar gula dalam darah yang terlalu tinggi. Penderita retinopati diabetik berpotensi kehilangan penglihatannya karena darah yang bocor ke dalam bola mata akan menghalangi cahaya untuk masuk ke retina. Model *Cox proportional hazard* (CPH) adalah suatu model *survival* semiparametrik yang mampu memodelkan pengaruh kovariat-kovariat terhadap waktu bertahan. Konsekuensi dari bentuk model CPH adalah asumsi *proportional hazard*, yaitu dua buah amatan akan memiliki perbandingan fungsi *hazard* yang selalu sama sepanjang waktu. Model *frailty* mampu memodelkan pengaruh acak tak termati yang memengaruhi waktu *survival* amatan. *Frailty* merupakan faktor risiko yang tidak teramati yang memengaruhi ketahanan amatan. Model Cox dengan *frailty* adalah gabungan dari model CPH dan model *frailty*. Kovariat-kovariat yang secara signifikan memengaruhi waktu bertahannya penglihatan penderita adalah jenis laser yang digunakan, kelompok risiko, dan bola mata yang dioperasi. Dengan menggunakan *frailty* yang menyebar Gamma, diperoleh bukti yang kuat bahwa pengaruh *frailty* pada waktu bertahannya penglihatan penderita adalah signifikan. Model Cox dengan *frailty* ternyata mampu menjelaskan waktu ketahanan dengan lebih baik daripada model CPH. Hal ini terlihat dari nilai *Akaike information criteria* dari model Cox dengan *frailty* yang lebih besar daripada model CPH.

Kata Kunci: *Akaike information criteria*, model Cox dengan *frailty*, *proportional hazard*, retinopati diabetik.

Abstract

Diabetic Retinopathy is a condition where blood vessels in the eye swell and leak due to too high blood sugar level. Patients can lose their eyesight because the leaked blood prevents light from reaching the retina. The Cox proportional hazard (CPH) model is a semiparametric survival model that can model the effect of covariates to the survival time. The consequence of the CPH model form is the assumption of proportional hazard, that is, the hazard function ratio of two given observations will be always the same over time. The frailty model can model the unobserved random effect that influences the survival time. Frailty is an unobserved risk factor that influences the survival of the observation. The Cox with frailty model is a combination of the CPH model and the frailty model. Significant covariates for the survival time of eyesight are the type of laser used, the risk group, and the eyeball operated on. By using the Gamma frailty, we obtain strong evidence that the frailty does affect the eyesight survival time. The Cox with frailty model can explain the survival time better than the CPH model. This can be seen from the fact that it has higher Akaike information criteria score than the CPH model.

Keywords: *Akaike information criteria, Cox with frailty model, diabetic retinopathy, proportional hazard.*

1 **Pendahuluan**

Analisis *survival* adalah analisis terhadap peubah acak waktu sampai terjadinya suatu kejadian [1]. Model Kaplan Meier (KM) adalah model *survival* yang dapat digunakan untuk menduga fungsi *survival* empirik dari data yang tersensor. Untuk membuat sebuah dugaan fungsi *survival* dengan model KM, hanya diperlukan data waktu hingga kejadian dan keterangan kejadian tersebut (terjadi atau tersensor).

Model KM adalah model yang sangat sederhana sehingga model ini tidak mampu memperhitungkan peubah-peubah lain selain waktu hingga kejadian (*time-to-event*) yang diteliti. Pada model KM diasumsikan bahwa semua amatan memiliki waktu bertahan yang bebas stokastik identik (*independent and identically distributed*) [2]. Dengan kata lain, populasi diasumsikan homogen.

Dengan menggunakan model KM, waktu kematian seorang manusia dapat dimodelkan hanya dengan menggunakan peubah umur (beserta peubah indikator kejadian atau sensor) saja. Namun, ada banyak faktor lain selain umur yang memengaruhi sisa waktu hidup manusia. Sebagai contoh, [3] menunjukkan bahwa orang Amerika yang kaya memiliki umur yang lebih panjang dibandingkan dengan orang Amerika miskin. [4] menunjukkan bahwa orang Amerika yang memiliki gelar sarjana atau gelar yang lebih tinggi memiliki umur yang lebih panjang dibandingkan dengan orang Amerika yang tidak memiliki gelar sarjana. [5] menunjukkan bahwa orang yang duduk untuk waktu yang lama setiap hari (lebih dari 10.7 jam setiap hari) memiliki risiko kematian yang lebih tinggi, terutama untuk orang yang memiliki tingkat *moderate-to-vigorous-intensity physical activity* (MVPA) rendah atau sangat rendah. [5] juga menemukan bahwa melakukan setidaknya sebelas menit MVPA setiap hari dan duduk kurang dari 8.5 jam setiap hari memiliki tingkat risiko kematian yang tidak berbeda dengan orang-orang yang memiliki aktivitas fisik paling tinggi serta waktu duduk paling rendah.

Penelitian-penelitian tersebut menunjukkan bahwa ada banyak faktor selain umur yang memengaruhi waktu kematian manusia. Dengan model KM, analisis pengaruh kovariat masih dimungkinkan dengan melakukan pendugaan fungsi *survival* secara terpisah untuk masing-masing atribut. Namun demikian, semakin banyak pengaruh kovariat yang dianalisis, penggunaan model KM menjadi semakin tidak efisien karena data harus dibagi menjadi beberapa subdata yang lebih kecil. Untuk itu, diperlukan model lain yang mampu memperhitungkan faktor-faktor lain selain waktu hingga kejadian untuk mendapatkan dugaan fungsi *survival* yang lebih akurat.

Model *survival* yang mampu memperhitungkan faktor-faktor lain selain waktu hingga kejadian adalah model *Cox proportional hazard* (CPH). Model ini pertama kali diperkenalkan oleh [6]. Model CPH mampu memanfaatkan kovariat-kovariat lain untuk menduga fungsi *survival* yang

unik dari sebuah amatan. Hal tersebut dilakukan dengan cara memodifikasi fungsi *hazard* dari suatu amatan berdasarkan nilai kovariat-kovariatnya, yaitu dengan mengalikan fungsi *hazard* dasar dengan suatu proporsi. Model CPH akan memberikan dugaan fungsi *survival* yang berbeda apabila nilai kovariat-kovariat amatan berbeda. Penggunaan Model CPH diharapkan mampu memberikan dugaan fungsi *survival* yang lebih baik daripada Model KM.

Terdapat beberapa penelitian yang mengaplikasikan model CPH. [7] mendiskusikan model regresi Cox berstrata dan model regresi Cox yang diperluas dan menerapkannya pada data kanker paru-paru. [8] memodelkan waktu kelulusan mahasiswa Pascasarjana dengan model CPH yang diperluas. [9] membuat model campuran risiko taksebanding untuk memodelkan kegigihan mahasiswa pendidikan jarak jauh. [10] menggunakan model regresi Cox untuk menentukan premi asuransi jiwa individu.

Model *frailty* adalah model yang mampu memberikan dugaan fungsi *survival* yang unik bagi masing-masing amatan. Istilah *frailty* pertama kali diperkenalkan oleh [11]. Namun, usaha untuk memodelkan pengaruh acak dari kovariat tak teramati pertama kali dilakukan oleh [12]. [12] menggunakan istilah *longevity factor*, bukan *frailty*. Model *frailty* akan memodifikasi fungsi *hazard* dasar dengan cara mengalikan fungsi tersebut dengan suatu proporsi yang dinamakan *frailty*. *Frailty* adalah pengaruh acak yang tidak teramati yang memengaruhi ketahanan amatan. Pada penerapannya, sebaran dari *frailty* yang paling cocok akan diduga dengan menggunakan data amatan. Model CPH dan model *frailty* bisa digabungkan menjadi model Cox dengan *frailty*.

Pada tulisan ini, model CPH, model *frailty*, dan model Cox dengan *frailty* diterapkan untuk menduga fungsi *survival* dari waktu sampai hilangnya penglihatan dari penderita retinopati diabetik. Dengan pembuatan model CPH, dapat diketahui keberadaan kovariat-kovariat yang secara signifikan memengaruhi waktu *survival*. Dengan membuat model *frailty*, dapat diketahui apakah ada pengaruh acak tak teramati yang memengaruhi waktu *survival*. Pada penelitian ini, pengaruh acak tersebut mungkin adalah faktor genetik dari masing-masing individu penderita retinopati diabetik atau faktor lainnya yang secara signifikan memengaruhi waktu *survival* namun tidak tersedia pada gugus data (*dataset*) yang digunakan. Dalam penelitian ini, juga ingin diketahui pengaruh dari masing-masing peubah bebas terhadap waktu ketahanan penglihatan pasien. Untuk itu dapat dibuat beberapa model KM. Selain itu, pengaruh tersebut juga dapat terlihat pada model CPH dan model Cox dengan *frailty*.

2 Metode Penelitian

Data yang digunakan pada penelitian ini adalah data *diabetic* yang tersedia pada salah satu *package* di R, yaitu *package survival*. Data tersebut merupakan hasil penelitian yang bernama

Diabetic Retinopathy Study. [13] menyebutkan bahwa penelitian tersebut dimulai pada tahun 1971 di Amerika Serikat dengan tujuan untuk mempelajari efektivitas dari penggunaan *laser photocoagulation* (fotokoagulasi laser) untuk memperlambat laju kebutaan pada penderita retinopati diabetik. Dari tahun 1972 sampai 1975 sebanyak 1742 pasien terdaftar dalam penelitian ini.

Data *diabetic* terdiri atas 394 baris/observasi dan 8 kolom/peubah yang merupakan hasil amatan dari 197 orang penderita retinopati diabetik dengan risiko tinggi (tingkat risiko dihitung berdasarkan definisi dari *Diabetic Retinopathy Study*). Data tersebut adalah hasil sampling 50% dari pasien-pasien berisiko tinggi. Setiap orang menderita retinopati diabetik pada kedua bola mata sehingga terdapat 394 observasi. Adapun peubah bebas-peubah bebas yang terdapat pada data ini disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1. Daftar peubah yang terdapat pada data *diabetic*

Peubah	Keterangan
<i>id</i>	nomor identifikasi dari pasien
<i>laser</i>	jenis laser yang dipakai, yaitu xenon atau argon
<i>age</i>	umur saat diagnosis
<i>eye</i>	mata kiri atau mata kanan
<i>trt</i>	0 artinya tidak diberikan pengobatan, 1 artinya dioperasi dengan laser
<i>risk</i>	kelompok risiko, bernilai 6-12
<i>time</i>	waktu sampai kejadian atau sensor (bulan)
<i>status</i>	0 artinya sensor, 1 artinya kehilangan penglihatan

Tabel 1 menunjukkan peubah-peubah yang ada pada data *diabetic*. Hanya ada dua jenis laser yang digunakan pada operasi, yaitu laser argon atau laser xenon. Semua pasien menderita retinopati diabetik pada kedua bola mata. Namun, hanya salah satu bola mata pasien yang dioperasi sementara bola mata lainnya tidak diberikan pengobatan dalam bentuk apapun. Bola mata yang dipilih untuk dioperasi dipilih secara acak.

Semua pasien berkunjung kembali setiap tiga bulan setelah operasi dilakukan untuk melakukan tes penglihatan yang mengukur ketajaman penglihatan dari masing-masing bola mata. Penglihatan dinyatakan hilang untuk sebuah bola mata apabila pasien memiliki ketajaman penglihatan di bawah 5/200 pada dua kali kunjungan beturut-turut. Dengan demikian, waktu sampai terjadinya kejadian adalah setidaknya 6 bulan. Waktu *survival* yang diberikan adalah waktu sesungguhnya kejadian terjadi dikurangi dengan 6.5 bulan. Data yang tersensor bisa terjadi karena hilangnya kontak dengan pasien, pasien meninggal, atau karena penglihatan pasien belum hilang sampai periode pengamatan selesai.

Pada data *diabetic*, setiap mata tetap memiliki informasi jenis laser yang digunakan bahkan meskipun mata tersebut tidak dioperasi. Sebagai contoh, apabila seorang pasien menerima pengobatan operasi dengan laser xenon pada mata kanannya, maka pada mata kirinya juga akan tetap tertulis laser xenon walaupun mata kirinya tidak dioperasi. Hal ini sangat aneh karena apabila sebuah bola mata tidak dioperasi maka informasi mengenai jenis laser tidak bermakna. Oleh sebab itu, data jenis laser untuk bola mata yang tidak dioperasi diganti menjadi “Tidak Ada” supaya informasi yang diberikan lebih tepat dan bermakna.

Agar pembuatan model KM dapat dilakukan dengan lebih sederhana, sebuah peubah baru, yaitu *riskc*, ditambahkan. Peubah *riskc* ini bernilai “R” apabila peubah *risk* bernilai kurang dari atau sama dengan 9 dan bernilai “T” apabila peubah *risk* bernilai lebih daripada 9. Jadi, tidak perlu untuk membuat enam dugaan fungsi *survival* yang berbeda (Ada enam amatan yang berbeda dari peubah *risk*, yaitu 6, 8, 9, 10, 11, 12).

Langkah-langkah yang dilakukan pada penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Mengambil data *diabetic* pada *package survival*.
2. Menambahkan peubah baru dan memodifikasi peubah yang tersedia.
3. Membuat dan menginterpretasikan model KM dari waktu *survival* penglihatan penderita retinopati diabetik.
4. Membuat dan menginterpretasikan model CPH dari waktu *survival* penglihatan penderita retinopati diabetik.
5. Membuat dan menginterpretasikan model *frailty* dari waktu *survival* penglihatan penderita retinopati diabetik.
6. Membuat dan menginterpretasikan model Cox dengan *frailty* dari waktu *survival* penglihatan penderita retinopati diabetik.
7. Menghitung AIC dari model CPH, model *frailty*, dan model Cox dengan *frailty*.
8. Menentukan model terbaik dari ketiga model yang tersedia.

Semua hal berikut dilakukan dengan perangkat lunak RStudio 4.0.3.

1. Penambahan peubah baru dan modifikasi peubah lama.
2. Pembuatan model-model KM.
3. Pendugaan parameter model CPH, model *frailty*, dan model Cox dengan *frailty*.
4. Penghitungan AIC dari model-model yang telah dibuat.

2.1 Data Tersensor

Menurut [1], data tersensor adalah data dari suatu observasi yang tidak dapat ditentukan dengan pasti berapa lama waktu bertahannya. Secara umum ada tiga jenis sensor, yaitu:

1. Sensor kanan: Data disebut tersensor kanan apabila waktu bertahan yang sesungguhnya adalah lebih daripada yang teramati.
2. Sensor kiri: Data disebut tersensor kiri apabila waktu bertahan yang sesungguhnya adalah kurang daripada yang teramati.
3. Sensor interval: Data disebut tersensor interval apabila waktu bertahan yang sesungguhnya ada di dalam interval tertentu yang diketahui. [14] menggunakan istilah *doubly censored* untuk data yang tersensor seperti ini. Sensor kiri dan sensor kanan adalah kasus khusus dari sensor interval.

2.2 Uji Log Rank

Menurut [1], uji log *rank* digunakan untuk membandingkan beberapa fungsi *survival*. Masing-masing fungsi *survival* dapat diduga menggunakan penduga Kaplan Meier. Misalkan terdapat $k \geq 2$ fungsi *survival* yang ingin dibandingkan, yaitu S_1, S_2, \dots, S_k . Uji log *rank* memiliki hipotesis nol dan hipotesis alternatif sebagai berikut:

H_0 : Semua fungsi *survival* adalah identik.

H_1 : Ada setidaknya sepasang fungsi *survival* yang tidak identik.

Statistik uji log *rank* adalah

$$X^2 \approx \sum_{j=1}^k \frac{(\sum O_{jt} - \sum E_{jt})^2}{\sum E_{jt}} \quad (1)$$

dengan $\sum O_{jt}$ adalah banyaknya kejadian yang teramati di grup j pada waktu t dan $\sum E_{jt}$ adalah nilai harapan dari banyaknya kejadian di grup j pada waktu t . Statistik uji pada Persamaan (1) akan menyebar khi-kuadrat dengan derajat bebas $k - 1$.

2.3 Model Survival Kaplan Meier

[15] memperkenalkan model KM pada tahun 1958 dan model ini merupakan kemajuan besar bagi analisis *survival* untuk data yang tersensor. Model KM dibentuk dengan terlebih dahulu membagi waktu menjadi banyak interval berdasarkan waktu kematian, yang diamati dari data kemudian menduga peluang *survival* satu per satu untuk setiap interval. Dugaan fungsi *survival* dari model KM adalah perkalian dari peluang-peluang yang besesuaian. Oleh sebab itu, model KM sering disebut juga dengan model *Product Limit*.

Dugaan fungsi *survival* dari model KM didapatkan dengan cara berikut. Misalkan dari data hasil pengamatan, didapati bahwa ada sebanyak n kejadian dan masing-masing kejadian terjadi di waktu t_1, t_2, \dots, t_n . Misalkan urutan dari waktu terjadinya kejadian adalah $t_{(1)}, t_{(2)}, \dots, t_{(m)}$ dengan $m \leq n$ karena ada kemungkinan waktu kejadian dari dua atau lebih individu adalah sama. Oleh sebab itu, dugaan fungsi *survival* pada waktu t diberikan oleh Persamaan (2) berikut:

$$\hat{S}(t) = \prod_{t_{(r)} \leq t} \frac{d_{t_{(r)}}}{n_{t_{(r)}}}, \quad t \geq 0 \quad (2)$$

dengan $d_{t_{(r)}}$ adalah banyaknya amatan yang mengalami kejadian tepat pada waktu $t_{(r)}$ dan $n_{t_{(r)}}$ adalah banyaknya individu yang terpapar risiko sesaat sebelum $t_{(r)}$, yaitu individu-individu yang belum mengalami kejadian dan belum tersensor tepat pada waktu $t_{(r)}$.

2.4 Model Cox *Proportional Hazard*

Pada model CPH, fungsi *hazard* dari setiap amatan tidaklah sama, melainkan bergantung pada nilai dari kovariat-kovariat dari masing-masing amatan [1]. Misalkan digunakan sebanyak p kovariat, yaitu (X_1, X_2, \dots, X_p) , maka bentuk umum dari fungsi *hazard* pada model CPH diberikan oleh Persamaan (3) berikut:

$$h(t) = h_0(t)e^{\sum_{j=1}^p \beta_j X_j}, \quad t \geq 0 \quad (3)$$

dengan t adalah waktu, $\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_p$ berturut-turut adalah parameter dari kovariat X_1, X_2, \dots, X_p yang akan diduga dengan metode *partial likelihood*, dan $h_0(t)$ adalah fungsi *hazard* dasar (*baseline hazard function*).

Metode pendugaan parameter yang disarankan oleh Cox adalah *partial likelihood* [16]. [1] menjelaskan metode ini sebagai berikut. Misalkan dari data hasil pengamatan didapati bahwa ada sebanyak n kejadian. Dari sebanyak n kejadian tersebut, ada r pengamatan yang merupakan kejadian yang sedang diteliti dan ada sebanyak $n - r$ kejadian sensor. Pertama-tama, waktu kejadian akan diurutkan menjadi t_1, t_2, \dots, t_r . Didefinisikan $\{R_i\}$ sebagai himpunan risiko pada waktu t_i , yaitu himpunan amatan yang belum mengalami kejadian maupun sensor sesaat sebelum t_i untuk $i = 1, 2, \dots, r$. Dengan kata lain, $\{R_i\}$ adalah himpunan amatan yang berisiko untuk mengalami kejadian pada waktu t_i . Peluang bahwa amatan yang mengalami kejadian pada waktu t_i akan mengalami kejadian pada waktu t_i dengan mempertimbangkan himpunan risiko pada waktu t_i diberikan oleh Persamaan (4) berikut:

$$L_i = \frac{h_i(t_i)}{\sum_{j \in \{R_i\}} h_j(t_i)}, \quad i = 1, 2, \dots, r \quad (4)$$

dengan h_i adalah fungsi *hazard* dari amatan yang mengalami kejadian pada waktu t_i . Total *Likelihood* dari model CPH diberikan oleh Persamaan (5) berikut:

$$L = \prod_{i=1}^r L_i. \quad (5)$$

Selanjutnya dicari nilai-nilai $\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_p$ yang memaksimumkan fungsi log *likelihood* dengan metode numerik. Fungsi *likelihood* yang digunakan adalah berdasarkan urutan dari

kejadian yang teramati, bukan sebaran bersama dari kejadian-kejadian tersebut. Individu-individu yang mengalami kejadian *withdrawal* atau secara umum *censorship* tidak “menyumbang” *likelihood* meskipun kehadirannya tetap memengaruhi hasil dugaan parameter karena mereka tetap masuk ke dalam himpunan risiko, yaitu himpunan individu yang berisiko pada saat tertentu. Oleh sebab itu, fungsi *likelihood* untuk model CPH adalah fungsi *partial likelihood*.

Bentuk dari $h_0(t)$, fungsi *hazard* dasar, tidak perlu diasumsikan untuk mendapatkan dugaan parameter-parameter $\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_p$ yang memaksimumkan L karena L tidak bergantung pada $h_0(t)$. Hal ini dikarenakan semua nilai *likelihood* L_1, L_2, \dots, L_r tidak bergantung pada $h_0(t)$.

2.5 Uji Nisbah Kemungkinan (*Likelihood Ratio Test*)

Uji nisbah kemungkinan digunakan untuk menguji seluruh hasil dugaan parameter $\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_p$ secara bersamaan [1]. Hipotesis dari uji ini adalah sebagai berikut:

$$H_0: \beta_1 = 0, \beta_2 = 0, \dots, \beta_p = 0.$$

$$H_1: \text{Ada } \beta_i \text{ yang memenuhi } \beta_i \neq 0.$$

Statistik ujinya diberikan oleh Persamaan (6) berikut:

$$\chi^2 = -2[\ln(L_0) - \ln(L_p)] \tag{6}$$

dengan L_0 adalah *likelihood* dari model tanpa peubah bebas dan L_p adalah *likelihood* dari model CPH yang dibuat. Statistik uji tersebut menyebar khi-kuadrat dengan derajat bebas p , yaitu selisih antara banyaknya parameter dari model tanpa peubah bebas dengan banyaknya parameter dari model CPH yang dibuat.

2.6 Uji Wald

Uji Wald digunakan untuk menguji masing-masing parameter secara terpisah [1]. Hipotesis dari uji Wald terhadap suatu parameter β_i adalah sebagai berikut:

$$H_0: \beta_i = 0.$$

$$H_1: \beta_i \neq 0.$$

Misalkan $SE(\hat{\beta}_i)$ adalah simpangan baku dari penduga *maximum likelihood* $\hat{\beta}_i$. Statistik uji untuk parameter β_i diberikan oleh Persamaan (7) berikut:

$$W_i = \left[\frac{\hat{\beta}_i}{SE(\hat{\beta}_i)} \right]^2. \tag{7}$$

Statistik uji tersebut menyebar khi-kuadrat dengan derajat bebas 1 (aproksimasi). Selain statistik uji ini, bisa juga digunakan statistik uji berupa hasil pendugaan parameter yang dibagi dengan simpangan bakunya tanpa dikuadratkan. Statistik uji yang kedua ini secara asimtotik menyebar normal baku. Fungsi yang tersedia di *package survival* menggunakan statistik uji yang kedua.

2.7 Asumsi *Hazard* Proporsional

Misalkan ada sebuah amatan, yakni amatan A, yang nilai dari kovariat-kovariatnya adalah $x_{1A}, x_{2A}, \dots, x_{pA}$. Misalkan juga ada amatan lain, yakni amatan B, dengan nilai dari kovariat-kovariatnya adalah $x_{1B}, x_{2B}, \dots, x_{pB}$. Didefinisikan *hazard ratio* antara amatan A dan amatan B adalah perbandingan antara fungsi *hazard* dari amatan A dengan fungsi *hazard* dari amatan B [1]. Di bawah model CPH, *hazard ratio* antara amatan A dan amatan B diberikan oleh Persamaan (8) berikut:

$$\frac{h_A(t)}{h_B(t)} = \frac{h_0(t)e^{\sum_{j=1}^p \beta_j x_{jA}}}{h_0(t)e^{\sum_{j=1}^p \beta_j x_{jB}}} = e^{\sum_{j=1}^p \beta_j (x_{jA} - x_{jB})}. \quad (8)$$

Nilai tersebut tidak bergantung pada t sehingga *hazard ratio* dari setiap dua amatan adalah konstan terhadap waktu.

Menurut [1], ada tiga pendekatan yang dapat dilakukan untuk mengetahui apakah asumsi *hazard* proporsional masuk akal untuk digunakan dalam model, yaitu:

1. Pendekatan grafis dengan *log-log survival plot* atau dengan *expected vs observed survival plot*.
2. Pengujian hipotesis dengan menggunakan Schoenfeld *residuals*.
3. Pembuatan model Cox tanpa asumsi *hazard* proporsional dan membandingkannya dengan model CPH dengan menggunakan uji nisbah kemungkinan.

2.8 Uji Schoenfeld *Residuals*

Penggunaan uji statistik memiliki keunggulan dibandingkan dengan uji grafis karena objektif dan menghasilkan *p-value*. [1] menyarankan untuk menggunakan uji grafis sekaligus uji statistik untuk mendapatkan gambaran yang menyeluruh terhadap model. Uji Schoenfeld *residuals* diperkenalkan pada tahun 1982. Uji yang digunakan pada penelitian ini adalah variasi dari uji tersebut, yaitu uji yang diperkenalkan oleh [17].

Pertama-tama, model CPH harus dibuat terlebih dahulu. Kemudian, masing-masing kovariat dapat diuji satu per satu dengan cara menghitung Schoenfeld *residuals* [1]. Misalkan amatan ke- i mengalami kejadian pada waktu t_i . Schoenfeld *residuals* untuk kovariat ke- j dan amatan ke- i didefinisikan sebagai selisih antara amatan nilai kovariat ke- j untuk individu tersebut dengan rataan terboboti dari nilai-nilai kovariat ke- j dan diberikan oleh Persamaan (9) berikut:

$$r_{ji} = x_{ji} - \frac{\sum_{l \in \{R_{t_i}\}} x_{jl} h_l(t_i)}{\sum_{l \in \{R_{t_i}\}} h_l(t_i)}. \quad (9)$$

Bobot yang digunakan adalah *hazard* dari semua orang yang termasuk ke dalam himpunan risiko pada waktu t_i .

Schoenfeld *residuals* hanya dihitung untuk amatan yang mengalami kejadian saja. Data tersensor tidak memiliki Schoenfeld *residuals*. Namun, mereka masih masuk ke dalam penghitungan karena masih masuk ke dalam himpunan risiko. Setiap amatan yang mengalami kejadian kemudian diberikan *rank* berdasarkan waktu kematiannya. Individu yang meninggal pertama kali mendapatkan *rank* 1, individu yang meninggal kedua diberikan *rank* 2, dan seterusnya. Kemudian, dihitung korelasi antara *rank* amatan dengan nilai Schoenfeld *residuals*-nya.

Uji Schoenfeld *residuals* memiliki hipotesis sebagai berikut:

H_0 : Schoenfeld *residuals* tidak berkorelasi dengan urutan waktu kematian.

H_1 : Schoenfeld *residuals* berkorelasi dengan urutan waktu kematian.

Apabila korelasi yang didapatkan signifikan maka ada cukup bukti bahwa kovariat ke- j tidak memenuhi asumsi *hazard* proporsional dan perlu dibuat model Cox yang diperluas atau model Cox berstrata.

2.9 Model *Frailty*

Model *frailty* dibuat berdasarkan gagasan bahwa setiap amatan memiliki tingkat kerentanan (*frailty*) yang berbeda dan amatan dengan *frailty* yang lebih tinggi secara umum mengalami kejadian lebih cepat daripada amatan dengan *frailty* rendah [2]. Model *frailty* berguna karena tidak semua peubah bebas yang memengaruhi risiko dari sebuah amatan mampu dimasukkan. Model CPH mampu memberikan informasi mengenai variabilitas yang disebabkan oleh faktor risiko yang teramati, sedangkan model *frailty* memberikan informasi yang sama dari kovariat yang tidak teramati.

Untuk kesederhanaan, *frailty* diasumsikan tidak bergantung pada waktu [2]. Asumsi ini belum tentu sesuai dengan kenyataan karena individu bisa mengalami adaptasi (*frailty* berkurang) dan debilitasi (*frailty* bertambah) karena terpapar *stress* [18].

Model *frailty* memodifikasi fungsi *hazard* dasar sedemikian sehingga setiap individu memiliki fungsi *hazard* masing-masing. Fungsi *hazard* bersyarat dari suatu individu amatan diberikan oleh Persamaan (10) berikut:

$$\lambda(t|Z) = Z\lambda_0(t), \quad t \geq 0. \quad (10)$$

dengan Z adalah peubah acak yang merepresentasikan *frailty* dan λ_0 adalah fungsi *hazard* dasar. Fungsi *survival* dari individu amatan diberikan oleh Persamaan (11) berikut:

$$S(t|Z) = e^{-Z\Lambda_0(t)}, \quad t \geq 0. \quad (11)$$

dengan $\Lambda_0(t) = \int_0^t \lambda_0(u) du$, $t \geq 0$. Fungsi *survival* dari populasi, sering disebut juga fungsi *survival* marginal, adalah nilai harapan dari fungsi *survival* individu dan dirumuskan oleh Persamaan (12) berikut:

$$S(t) = \int_0^\infty S(t|Z) f_Z(z) dz = E[S(t|Z)] = E[e^{-Z\Lambda_0(t)}] = L(\Lambda_0(t)) \quad (12)$$

dengan L adalah transformasi Laplace dari peubah acak Z . Nilai harapan dan ragam dari Z berturut-turut diberikan oleh Persamaan (13) dan (14) berikut:

$$E(Z) = -L'(0), \quad (13)$$

dan

$$Var(Z) = L''(0) - (L'(0))^2. \quad (14)$$

Sebaran kontinu yang realisasinya selalu bernilai positif dan sering digunakan sebagai sebaran dari *frailty* adalah sebaran Gamma. Sebaran ini dipilih karena bentuk hasil dari transformasi Laplacanya sederhana. Menurut [2], tidak ada alasan biologis untuk memilih sebaran Gamma. [19] mencoba untuk merasionalisasi sebaran Gamma untuk model *frailty* satu peubah. Mereka menunjukkan bahwa dengan beberapa asumsi, sebaran dari *frailty* individu-individu yang belum mengalami kejadian akan konvergen ke sebaran Gamma seiring dengan berjalannya waktu. Pada penelitian ini, digunakan *frailty* yang menyebar Gamma. *Frailty* harus memiliki nilai harapan 1 sehingga hanya ragamnya saja yang perlu diduga. Apabila $Z \sim \text{Gamma}(k, \lambda)$ dengan $k = \lambda$ dan ragam $\sigma^2 = \frac{1}{\lambda}$, maka fungsi *survival*, fungsi kepekatan peluang, dan fungsi *hazard* populasi berturut-turut diberikan oleh Persamaan (15), (16), dan (17) berikut:

$$S(t) = (1 + \sigma^2 \Lambda_0(t))^{-\frac{1}{\sigma^2}}, \quad (15)$$

$$f(t) = \frac{\lambda_0(t)}{(1 + \sigma^2 \Lambda_0(t))^{\frac{1}{\sigma^2} + 1}}, \quad (16)$$

dan

$$\lambda(t) = \frac{\lambda_0(t)}{1 + \sigma^2 \Lambda_0(t)}. \quad (17)$$

2.10 Model Cox dengan *Frailty*

Menurut [20], bentuk dari model Cox dengan *frailty* secara umum diberikan oleh Persamaan (18) berikut:

$$h(t) = Zh_0(t) e^{\sum_{i=1}^p \beta_i X_i} \quad (18)$$

dengan Z adalah peubah acak yang merepresentasikan *frailty*, h_0 adalah fungsi *hazard* dasar, X_i adalah kovariat ke- i , dan β_i adalah kovariat yang bersesuaian. Menurut [2], ada dua metode utama

yang digunakan untuk menduga ragam σ^2 , yaitu algoritma *expectation-maximization* dan metode *penalized partial likelihood*. Perangkat lunak R menduga ragam tersebut dengan metode *penalized partial likelihood* [20]. Untuk *frailty* yang menyebar Gamma, metode tersebut memberikan hasil yang sama dengan algoritma *expectation-maximization* [21].

2.11 Algoritma *Expectation-Maximization*

Algoritma *expectation-maximization* (EM) adalah metode yang dapat digunakan untuk menduga parameter-parameter dari model Cox dengan *frailty* [2]. Algoritma EM terdiri atas dua langkah, yaitu langkah *expectation* dan langkah *maximization*. Langkah awal adalah menduga nilai dari *frailty* berdasarkan data yang tersedia. Langkah *maximization* menggunakan dugaan *frailty* untuk menduga parameter-parameter model. Langkah *expectation* menggunakan dugaan parameter-parameter model untuk menduga *frailty*. Langkah *expectation* dan langkah *maximization* akan dilakukan berulang-ulang sampai mencapai hasil yang konvergen.

Likelihood dari model Cox dengan *frailty* diberikan oleh Persamaan (19) berikut:

$$L(\boldsymbol{\beta}, \sigma^2 | \mathbf{Z}) = L_1(\boldsymbol{\beta} | \mathbf{Z}) L_2(\sigma^2 | \mathbf{Z}) \quad (19)$$

dengan $\mathbf{Z} = (\mathbf{Z}_1, \mathbf{Z}_2, \dots, \mathbf{Z}_n)$ adalah vektor *frailty* serta $L_1(\boldsymbol{\beta} | \mathbf{Z})$ dan $L_2(\sigma^2 | \mathbf{Z})$ berturut-turut diberikan oleh Persamaan (20) dan (21) berikut:

$$L_1(\boldsymbol{\beta} | \mathbf{Z}) = \prod_{i=1}^n (Z_i \mu_0(t_i) e^{\boldsymbol{\beta}' X_i})^{\delta_i} e^{-Z_i \Lambda_0(t_i) e^{\boldsymbol{\beta}' X_i}} \quad (20)$$

dan

$$L_2(\sigma^2 | \mathbf{Z}) = \prod_{i=1}^n f(Z_i; \sigma^2) \quad (21)$$

dengan δ_i adalah fungsi indikator untuk amatan ke- i yang bernilai 1 apabila amatan tersebut mengalami kejadian dan bernilai 0 apabila amatan tersebut mengalami sensor. *Partial likelihood* dari parameter model Cox dengan *frailty* diberikan oleh Persamaan (22) berikut:

$$L(\boldsymbol{\beta} | \mathbf{Z}) = \prod_{i=1}^n \left(\frac{e^{\boldsymbol{\beta}' X_i + \log(Z_i)}}{\sum_{j \in R(t_i)} Z_j e^{\boldsymbol{\beta}' X_j}} \right)^{\delta_i} \quad (22)$$

Nilai dari *frailty* Z_i dan logaritma *frailty* $\log(Z_i)$ disesuaikan berkali-kali dengan nilai harapannya pada iterasi ke- k , yaitu berturut-turut $E_{(k)}(Z_i)$ dan $E_{(k)}(\log(Z_i))$. Logaritma dari *partial likelihood* adalah sebagai berikut:

$$\log(L(\boldsymbol{\beta}, \sigma^2)) = \sum_{i=1}^n \delta_i \left[\boldsymbol{\beta}' X_i + E_{(k)}(\log(Z_i)) - \log \left(\sum_{j \in R(t_i)} Z_j e^{\boldsymbol{\beta}' X_j} \right) \right] \quad (23)$$

Dari Persamaan (23), dapat diperoleh dugaan $\boldsymbol{\beta}_{(k)}$ yang akan memaksimumkan logaritma *partial likelihood*. Dugaan bagi $\sigma_{(k)}^2$ didapatkan dengan memaksimumkan $L_2(\sigma^2|\mathbf{Z})$ dan dengan mengganti nilai-nilai *frailty* dengan nilai dugaannya pada iterasi ke- k . Setelah mendapatkan $\boldsymbol{\beta}_{(k)}$ dan $\sigma_{(k)}^2$, nilai dugaan selanjutnya bagi *frailty*, yaitu $E_{(k+1)}(Z_i)$, dapat diperoleh dengan menggunakan rumus yang diberikan oleh Persamaan (24) berikut:

$$E_{(k+1)}(Z_i) = \frac{1/\sigma_{(k)}^2 + \delta_i}{1/\sigma_{(k)}^2 + M_{(k)}(t_i)e^{\boldsymbol{\beta}'_{(k)}X_i}} \quad (24)$$

dengan $M_{(k)}(t_i)$ adalah dugaan fungsi *hazard* kumulatif nonparametrik yang didapatkan berdasarkan dugaan parameter $\boldsymbol{\beta}_{(k)}$ dan $\sigma_{(k)}^2$.

2.12 Concordance

[22] mendefinisikan *concordance* sebagai berikut. Diberikan sepasang amatan waktu *survival* (X_i^t, Y_i^t) dengan $i = 1, 2, \dots, n$. Diasumsikan bahwa setiap pasangan tersebut bebas stokastik identik dan sebaran bersama dari kedua peubah tersebut memiliki sebaran marginal yang kontinu sehingga tidak ada seri di antara X_i^t dan di antara Y_i^t . Barisan waktu sensor (X_i^c, Y_i^c) juga diasumsikan menyebar identik dan saling bebas dengan (X_i^t, Y_i^t) . Observasi terdiri atas $X_i = \min(X_i^t, X_i^c)$ dan $Y_i = \min(Y_i^t, Y_i^c)$ bersama dengan indikator mengenai apakah masing-masing X_i dan Y_i merupakan kejadian atau sensor.

Didefinisikan $\tilde{X}_i = X_i^t$ jika $X_i^t < X_i^c$, dan $\tilde{X}_i = \infty$ jika selainnya. \tilde{X}_i dapat diinterpretasikan sebagai nilai terbesar dari X_i^t yang konsisten dengan observasi yang dimiliki. $X_i^t < X_i$ adalah ekuivalen dengan $X_i^t < X_i^c, X_j^t, X_j^c$. Artinya X_i^t teramati lebih kecil dibandingkan X_j^t . \tilde{Y}_i didefinisikan dengan cara yang sama.

Untuk setiap pasangan (i, j) dengan $i < j$, didefinisikan $L_{ij} = 1$ jika $\tilde{X}_i < X_j$, $L_{ij} = -1$ jika $\tilde{X}_j < X_i$, dan $L_{ij} = 0$ jika selainnya. M_{ij} didefinisikan dengan cara yang sama tetapi untuk peubah Y . Didefinisikan fungsi *scoring* $\psi_{ij} = L_{ij}M_{ij}$ sehingga ψ_{ij} bernilai 1 jika urutan dari X_i^t dan X_j^t teramati sama dengan urutan dari Y_i^t dan Y_j^t . ψ_{ij} bernilai -1 jika urutan dari X_i^t dan X_j^t teramati berbeda dengan urutan dari Y_i^t dan Y_j^t . ψ_{ij} bernilai 0 untuk semua kasus lainnya. Nilai rata-rata dari ψ_{ij} untuk semua pasangan (i, j) adalah *concordance* τ dengan rumus yang diberikan oleh Persamaan (25) berikut:

$$\tau = \binom{n}{2}^{-1} \sum_{\forall i < j} \psi_{ij}. \quad (25)$$

2.13 Akaike Information Criteria

Menurut [23], nilai *Akaike Information Criteria* (AIC) didefinisikan dengan rumus yang diberikan oleh Persamaan (26) berikut:

$$AIC = 2K - 2l(\hat{\theta}), \quad (26)$$

dengan K adalah derajat bebas model dan $l(\hat{\theta})$ adalah log *likelihood*. Model terbaik adalah model yang memiliki nilai AIC paling kecil.

3 Hasil dan Pembahasan

3.1 Model Kaplan Meier

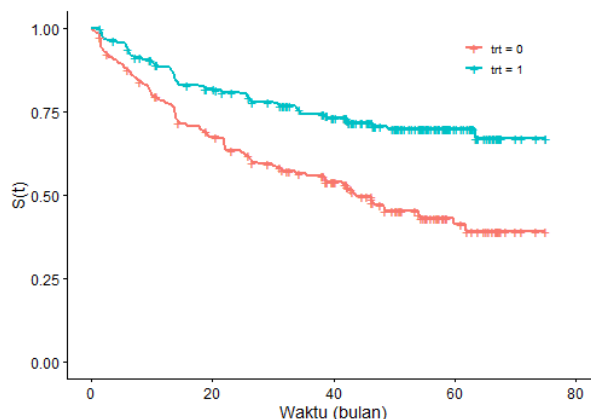
Pembuatan model KM dilakukan untuk mendapatkan gambaran kasar mengenai bagaimana peubah-peubah pada data saling terkait. Ada beberapa pertanyaan yang ingin dijawab, yaitu:

1. Apakah pengobatan dengan operasi sungguh-sungguh memengaruhi ketahanan penglihatan pasien?
2. Apakah penggunaan kedua jenis laser memang tidak berbeda secara signifikan ataukah ada laser yang lebih ampuh daripada yang lain?
3. Apakah mata kiri dan mata kanan memiliki ketahanan yang sama ataukah penglihatan salah satu mata secara signifikan lebih tahan lama dibandingkan dengan mata yang lain?
4. Apakah mata yang berisiko lebih tinggi lebih cepat kehilangan penglihatan dibandingkan dengan mata yang berisiko lebih rendah?

Untuk menjawab pertanyaan-pertanyaan tersebut data dibagi menjadi beberapa subdata, dugaan fungsi *survival* dibuat dengan model KM untuk masing-masing subdata, dan uji log *rank* dilakukan terhadap fungsi *survival* yang bersesuaian.

3.1.1 Model Kaplan Meier – Operasi ($trt = 1$) atau Tidak Operasi ($trt = 0$)

Data dibagi menjadi dua subdata berdasarkan peubah *trt*. Peubah *trt* menunjukkan apakah bola mata yang bersesuaian dioperasi atau tidak dioperasi. Nilai $trt = 0$ berarti bahwa bola mata tersebut tidak dioperasi dan tidak diberikan pengobatan apapun dan nilai $trt = 1$ berarti bahwa bola mata tersebut dioperasi. Dugaan fungsi *survival* model KM dari kedua subdata kemudian digambarkan pada *plot* yang sama pada Gambar 1.



Gambar 1. Model Kaplan Meier untuk mata yang dioperasi dan yang tidak dioperasi

Pada Gambar 1, grafik berwarna merah merupakan dugaan fungsi *survival* dari mata yang tidak dioperasi ($trt = 0$) sedangkan grafik berwarna biru merupakan dugaan fungsi *survival* dari mata yang dioperasi laser ($trt = 1$). Dapat dilihat bahwa grafik berwarna biru secara konsisten berada di atas grafik berwarna merah. Hal ini menunjukkan bahwa penglihatan bola mata yang dioperasi lebih tahan dibandingkan bola mata yang tidak dioperasi. Uji log *rank* dapat digunakan untuk menunjukkan apakah perbedaan di antara kedua dugaan fungsi *survival* tersebut memang signifikan. Hasil uji log *rank* kemudian disajikan pada Tabel 2.

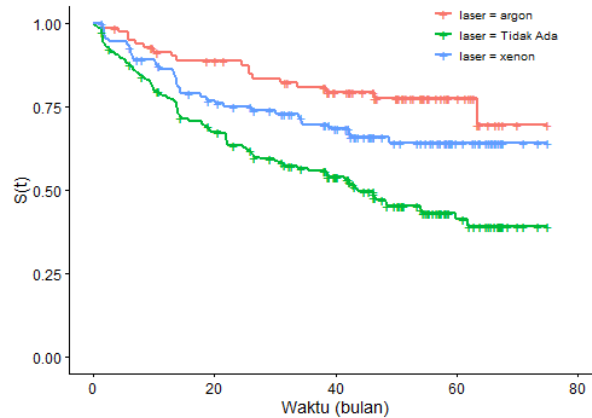
Tabel 2. Hasil uji log *rank* terhadap model Kaplan Meier bagi bola mata yang dioperasi dan bola mata yang tidak dioperasi

Statistik Uji	Derajat Kebebasan	<i>p-value</i>
22.2	1	0.000

Tabel 2 menunjukkan bahwa uji log *rank* menghasilkan *p-value* yang bernilai sangat kecil. Dengan demikian, kita memiliki bukti yang sangat kuat bahwa kedua dugaan fungsi *survival* memang berbeda. Artinya, operasi memengaruhi ketahanan penglihatan bola mata penderita retinopati diabetik.

3.1.2 Model Kaplan Meier – Laser Argon atau Xenon

Data dibagi menjadi tiga subdata, yaitu bola mata yang dioperasi dengan laser argon, laser xenon, dan tidak dioperasi dengan laser apapun. Hasil dugaan fungsi *survival* dari masing-masing subdata ditunjukkan oleh Gambar 2.



Gambar 2 Model Kaplan Meier bagi mata yang dioperasi dengan laser argon, laser xenon, dan tidak dioperasi

Pada Gambar 2, grafik berwarna merah adalah dugaan fungsi *survival* untuk bola mata yang dioperasi dengan laser argon, grafik berwarna biru adalah dugaan fungsi *survival* untuk bola mata yang dioperasi dengan laser xenon, dan grafik berwarna hijau adalah dugaan fungsi *survival* untuk bola mata yang tidak dioperasi. Terlihat bahwa grafik berwarna merah secara konsisten berada di atas grafik berwarna biru. Hal ini mengindikasikan bahwa operasi dengan laser argon lebih sukses memperlambat laju rusaknya bola mata daripada laser xenon. Dapat dilihat juga bahwa grafik berwarna hijau ada di bawah grafik berwarna merah dan grafik berwarna biru. Hal ini sesuai dengan amatan sebelumnya bahwa bola mata yang tidak dioperasi lebih cepat kehilangan penglihatan dibandingkan dengan bola mata yang dioperasi.

Berdasarkan penelitian sebelumnya, tidak ada perbedaan secara signifikan antara laser argon atau xenon terhadap *neovascularisation* (neovaskularisasi) dan ketajaman penglihatan penderita retinopati diabetik. Namun, laser xenon sedikit lebih efektif dibandingkan dengan laser argon [24]. Perbedaan antara dugaan fungsi *survival* model KM untuk bola mata yang dioperasi dengan laser argon dan laser xenon dapat diuji dengan menggunakan uji log *rank*. Hasilnya disajikan pada Tabel 3.

Tabel 3. Hasil uji log *rank* terhadap model Kaplan Meier bagi bola mata yang dioperasi dengan laser argon dan dengan laser xenon

Statistik Uji	Derajat Kebebasan	<i>p-value</i>
3	1	0.09

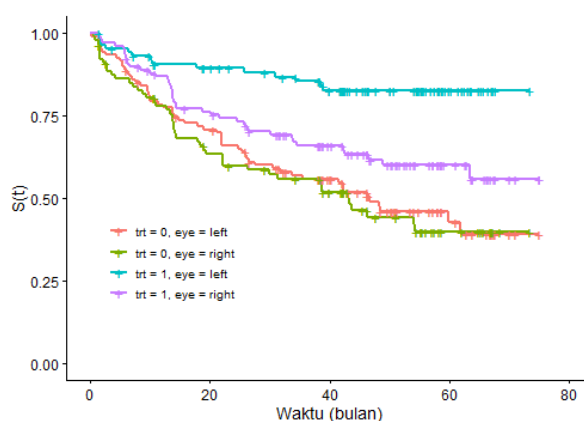
Tabel 3 menunjukkan bahwa perbedaan antara kedua fungsi *survival* adalah signifikan pada taraf signifikansi 10%. Artinya, laser argon sedikit lebih efektif dibandingkan dengan laser xenon. Namun, metode operasi yang digunakan pada penelitian ini tidak sama dengan yang dilakukan

oleh [24]. Perbedaan dari hasil yang didapatkan mungkin disebabkan oleh perbedaan metode pada saat operasi.

3.1.3 Model Kaplan Meier – Mata Kiri dan Mata Kanan

Data dibagi menjadi empat subdata berdasarkan peubah *trt* dan *eye*. Selanjutnya, dibuat dugaan fungsi *survival* KM untuk masing-masing subdata. Masing-masing dugaan fungsi *survival* kemudian digambarkan pada *plot* yang sama pada Gambar 3.

Pada Gambar 3, grafik berwarna biru adalah dugaan fungsi *survival* dari bola mata kiri yang dioperasi, grafik berwarna ungu adalah dugaan fungsi *survival* dari bola mata kanan yang dioperasi, grafik berwarna merah adalah dugaan fungsi *survival* dari bola mata kiri yang tidak dioperasi, dan grafik berwarna hijau adalah dugaan fungsi *survival* dari bola mata kanan yang tidak dioperasi. Dapat dilihat bahwa grafik berwarna biru ada di atas grafik berwarna ungu. Hal ini mengindikasikan bahwa bola mata kiri yang dioperasi lebih tahan lama dibandingkan dengan bola mata kanan yang dioperasi. Selain itu, grafik berwarna hijau dan grafik berwarna merah terlihat tidak jauh berbeda. Hal ini mengindikasikan bahwa apabila sebuah bola mata tidak dioperasi maka tidak penting apakah bola mata tersebut adalah bola mata kanan atau kiri, ketahanannya adalah sama. Selain itu, diperoleh juga hasil yang sebelumnya telah didapatkan. Grafik berwarna biru ada di atas grafik berwarna merah. Hal ini mengindikasikan bahwa bola mata kiri yang dioperasi lebih tahan lama dibandingkan yang tidak dioperasi. Grafik berwarna ungu ada di atas grafik berwarna hijau. Hal ini mengindikasikan hal yang sama untuk bola mata sebelah kanan. Kedua hal ini menunjukkan bahwa operasi memang efektif.



Gambar 3 Model Kaplan Meier bagi mata kiri dan mata kanan yang dioperasi dan yang tidak dioperasi

Uji log *rank* dilakukan sebanyak dua kali. Uji yang pertama dilakukan untuk menguji apakah bola mata kanan yang dioperasi memiliki fungsi *survival* yang berbeda dibandingkan dengan bola

mata kiri yang dioperasi (grafik berwarna ungu dan grafik berwarna biru). Uji yang kedua akan menguji apakah bola mata kanan yang tidak dioperasi memiliki fungsi *survival* yang berbeda dibandingkan dengan bola mata kiri yang tidak dioperasi (grafik berwarna hijau dan grafik berwarna merah). Hasil uji log *rank* akan diberikan pada Tabel 4.

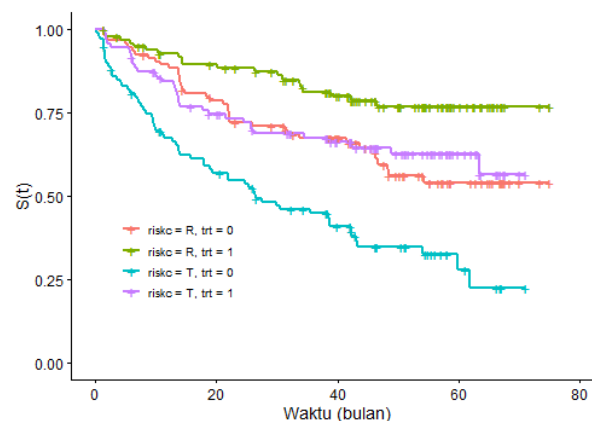
Tabel 4. Hasil uji log *rank* terhadap model Kaplan Meier mata kanan dan kiri yang dioperasi serta mata kanan dan kiri yang tidak dioperasi

Uji	Statistik uji	Derajat kebebasan	<i>p-value</i>
Kanan dioperasi dan kiri dioperasi	9.5	1	0.002
Kanan tidak dioperasi dan kiri tidak dioperasi	0.2	1	0.6

Tabel 4 memberikan hasil yang sesuai dengan dugaan secara visual. Fungsi *survival* mata yang dioperasi memang berbeda untuk mata kanan dan mata kiri. Namun, hal ini tidak berlaku apabila operasi tidak dilakukan. Mata kanan dan mata kiri yang tidak dioperasi memiliki fungsi ketahanan yang identik.

3.1.4 Model Kaplan Meier – Tingkat Risiko

Data dibagi menjadi empat subdata berdasarkan peubah *riskc* dan peubah *trt*. Selanjutnya, dugaan fungsi *survival* model KM dari masing-masing subdata dibuat dan digambarkan pada *plot* yang sama pada Gambar 4.



Gambar 4 Model Kaplan Meier bagi mata yang berisiko rendah dan tinggi yang dioperasi dan yang tidak dioperasi

Pada Gambar 4, grafik berwarna hijau adalah dugaan fungsi *survival* model KM untuk bola mata yang berisiko “R” dan dioperasi, grafik berwarna ungu adalah dugaan fungsi *survival* model KM untuk bola mata yang berisiko “T” dan dioperasi, grafik berwarna merah adalah dugaan fungsi *survival* model KM untuk bola mata yang berisiko “R” dan tidak dioperasi, serta grafik berwarna biru adalah dugaan fungsi *survival* model KM untuk bola mata yang berisiko “T” dan tidak

dioperasi. Dapat dilihat bahwa grafik berwarna hijau ada di atas grafik berwarna merah dan grafik berwarna ungu ada di atas grafik berwarna biru. Hal ini mengindikasikan bahwa operasi laser efektif mengobati penyakit retinopati diabetik baik untuk bola mata yang berisiko “R” maupun yang berisiko “T”. Hal yang sudah dilihat dari hasil analisis sebelumnya. Dapat juga dilihat bahwa grafik berwarna ungu ada di bawah grafik berwarna hijau dan grafik berwarna biru ada di bawah grafik berwarna merah. Hal ini mengindikasikan bahwa bola mata yang dinyatakan berisiko tinggi memang secara umum lebih cepat kehilangan penglihatan.

Hal yang menarik adalah bahwa bola mata berisiko tinggi yang dioperasi punya fungsi *survival* yang mirip dengan bola mata berisiko rendah yang tidak dioperasi (grafik berwarna ungu dan grafik berwarna merah). Kemudian, dilakukan uji log *rank* untuk menjawab pertanyaan-pertanyaan berikut:

1. Apakah bola mata berisiko rendah yang dioperasi memiliki fungsi *survival* yang berbeda dengan yang tidak dioperasi? (grafik berwarna hijau dan grafik berwarna merah).
2. Apakah bola mata berisiko tinggi yang dioperasi memiliki fungsi *survival* yang berbeda dengan yang tidak dioperasi? (grafik berwarna ungu dan grafik berwarna biru).
3. Apakah bola mata berisiko tinggi yang dioperasi memiliki fungsi *survival* yang sama dengan bola mata berisiko rendah yang tidak dioperasi? (grafik berwarna ungu dan grafik berwarna merah).

Hasil uji log *rank* ditunjukkan pada Tabel 5.

Tabel 5. Hasil uji log *rank* terhadap model Kaplan Meier berdasarkan tingkat risiko dan operasi

Uji	Statistik uji	Derajat kebebasan	<i>p-value</i>
Risiko rendah dioperasi dan risiko rendah tidak dioperasi	5.9	1	0.020
Risiko tinggi dioperasi dan risiko tinggi tidak dioperasi	15.1	1	0.000
Risiko tinggi dioperasi dan risiko rendah tidak dioperasi.	0.1	1	0.800

Tabel 5 menunjukkan bahwa uji log *rank* memberikan hasil yang sejalan dengan dugaan. Dari hasil uji yang pertama, ternyata memang bola mata berisiko rendah akan menjadi makin tahan apabila dioperasi. Dari hasil uji yang kedua, ternyata memang bola mata yang berisiko tinggi akan secara signifikan menjadi makin tahan apabila dioperasi. Dari hasil uji yang ketiga, ternyata bola mata yang berisiko tinggi dan dioperasi memiliki fungsi *survival* yang tidak berbeda nyata dengan bola mata berisiko rendah yang tidak dioperasi.

Setelah dibuat beberapa model *survival* KM, diperoleh beberapa informasi yang penting dan berarti seperti berikut:

1. Operasi yang dilakukan terlihat ampuh untuk memperpanjang waktu penglihatan dari bola mata, baik itu bola mata kiri maupun bola mata kanan.

2. Hasil operasi ternyata sedikit berbeda untuk kedua jenis laser yang digunakan. Laser argon terlihat sedikit lebih ampuh dibandingkan dengan laser xenon.
3. Tingkat risiko ternyata bermakna. Bola mata yang berisiko tinggi terlihat lebih cepat kehilangan penglihatan dibandingkan bola mata yang berisiko rendah.

Selanjutnya, dibuat beberapa model *survival* yang lebih canggih dibandingkan model KM, yaitu model CPH, model *frailty*, dan model Cox dengan *frailty*. Tentu saja diharapkan bahwa model-model ini tidak memberikan hasil yang berlawanan dengan informasi yang diberikan oleh model KM. Pada subbab-subbab berikutnya, dapat dilihat bahwa hasil yang diperoleh dari ketiga model ini sejalan dengan hasil dari model KM.

3.2 Model Cox Proportional Hazard

Model CPH awal adalah sebagai berikut:

$$h(t, \mathbf{X}) = h_0(t)e^{\sum_{i=1}^5 \beta_i X_i}, \quad t \geq 0 \tag{27}$$

dengan $X_1 = \text{laser} - \text{argon}$, $X_2 = \text{laser} - \text{xenon}$, $X_3 = \text{age}$, $X_4 = \text{risk}$, dan $X_5 = \text{eye}$. Parameter-parameter pada Persamaan (27) diduga dengan metode *maximum partial likelihood*. Hasil pendugaan parameter disajikan pada Tabel 6.

Tabel 6. Hasil pendugaan parameter-parameter pada model CPH awal

Peubah bebas	Keterangan	Dugaan parameter ($\hat{\beta}_i$)	Standard error	$e^{\hat{\beta}_i}$
X_1	<i>laser – argon</i>	-1.272	0.270	0.280
X_2	<i>laser – xenon</i>	-0.495	0.211	0.609
X_3	<i>age</i>	0.012	0.006	1.011
X_4	<i>risk</i>	0.150	0.057	1.162
X_5	<i>eye – right</i>	0.297	0.164	1.346

Pada Tabel 6, nilai koefisien yang positif menunjukkan bahwa semakin besar nilai dari peubah tersebut, semakin besar pula nilai fungsi *hazard* sementara nilai koefisien yang negatif menunjukkan bahwa semakin besar nilai dari peubah tersebut, semakin kecil nilai dari fungsi *hazard*. Sebagai contoh, nilai koefisien peubah *age* adalah $0.012 > 0$. Hal ini berarti semakin tua seseorang pada saat diagnosis, semakin cepat terjadinya kehilangan penglihatan. Interpretasi yang sama juga bisa diberikan untuk peubah *risk*.

Peubah *laser – argon*, *laser – xenon*, dan *eye – right* adalah peubah-peubah kategorik yang hanya bisa bernilai 1 apabila benar dan bernilai 0 apabila salah. Peubah *laser – argon* memiliki nilai parameter -1.272 sehingga *hazard ratio* dari peubah tersebut adalah 0.280. Hal ini berarti *hazard* dari seseorang yang dioperasi dengan laser argon adalah 0.280 kali dari *hazard* orang yang tidak dioperasi dengan laser apapun apabila semua nilai kovariat lainnya sama. Dengan demikian,

model menilai bahwa operasi dengan laser argon meningkatkan peluang *survival* dari amatan. Interpretasi yang sama dapat diberikan untuk peubah *eye – right*. Mata kanan memiliki nilai dugaan parameter 0.297 sehingga mata kanan memiliki *hazard* 1.346 kali dari mata kiri apabila semua nilai kovariat yang lain adalah sama. Selanjutnya, semua peubah bebas diuji secara bersamaan dengan uji nisbah kemungkinan. Hasilnya disajikan pada Tabel 7.

Tabel 7. Hasil uji nisbah kemungkinan terhadap model CPH awal

Statistik uji	Derajat kebebasan	<i>p-value</i>
40.17	5	0.000

Tabel 7 menunjukkan bahwa nilai *p-value* yang didapatkan sangat kecil. Dengan demikian, diperoleh bukti yang sangat kuat bahwa minimal ada satu peubah bebas yang diduga signifikan menduga waktu sampai terjadinya kejadian hilangnya penglihatan penderita retinopati diabetik. Selanjutnya, masing-masing peubah bebas diuji secara terpisah dengan menggunakan uji Wald. Hasil uji tersebut disajikan pada Tabel 8.

Tabel 8. Hasil uji Wald terhadap masing-masing peubah bebas pada model CPH awal

Peubah bebas	Keterangan	Statistik uji	<i>p-value</i>
X_1	<i>laser – argon</i>	-5.447	0.000
X_2	<i>laser – xenon</i>	-2.374	0.018
X_3	<i>age</i>	0.455	0.649
X_4	<i>risk</i>	2.501	0.012
X_5	<i>eye – right</i>	2.040	0.041

Tabel 8 menunjukkan bahwa peubah *laser*, *risk*, dan *eye* signifikan menduga waktu ketahanan penglihatan penderita sementara peubah bebas *age* tidak signifikan. Hal ini menunjukkan bahwa umur pada saat diagnosis tidak memengaruhi ketahanan penglihatan bola mata pasien. Dengan demikian, peubah bebas *age* tidak digunakan pada model CPH yang final. Model CPH yang final adalah sebagai berikut:

$$h(t, \mathbf{X}) = h_0(t)e^{\sum_{i=1}^4 \beta_i X_i}, \quad t \geq 0 \quad (28)$$

dengan $X_1 = \textit{laser – argon}$, $X_2 = \textit{laser – xenon}$, $X_3 = \textit{risk}$ dan $X_4 = \textit{eye – right}$. Nilai dugaan parameter-parameter pada Persamaan (28) beserta *standard error* masing-masing disajikan pada Tabel 9.

Tabel 9. Hasil pendugaan parameter-parameter pada model CPH yang final

Peubah bebas	Keterangan	Dugaan parameter ($\hat{\beta}_i$)	<i>Standard error</i>	$e^{\hat{\beta}_i}$
X_1	<i>laser – argon</i>	-1.109	0.244	0.330
X_2	<i>laser – xenon</i>	-0.631	0.183	0.532

Peubah bebas	Keterangan	Dugaan parameter ($\hat{\beta}_i$)	Standard error	$e^{\hat{\beta}_i}$
X_3	<i>risk</i>	0.143	0.060	1.154
X_4	<i>eye – right</i>	0.330	0.145	1.392

Model ini memiliki *log likelihood* sebesar -849.613 dan *concordance* 0.638. Tabel 9 menunjukkan bahwa hasil pendugaan parameter terhadap model CPH yang *final* sedikit berbeda dengan model CPH yang sebelumnya. Namun, tidak ada parameter yang sebelumnya bernilai positif berubah menjadi bernilai negatif atau sebaliknya sehingga interpretasi dari masing-masing parameter tetap sama. Laser argon memang sedikit lebih ampuh dibandingkan dengan laser xenon. Hal ini dapat dilihat dari fakta bahwa nilai mutlak dari parameter peubah *laser – argon* lebih besar dibandingkan dengan nilai mutlak dari parameter peubah *laser – xenon*. Dapat dilihat juga bahwa peubah *risk* memiliki dugaan parameter yang bernilai positif. Hal ini menunjukkan bahwa semakin tinggi tingkat risiko sebuah bola mata, semakin cepat bola mata tersebut akan kehilangan penglihatan. Sementara itu, peubah *eye – right* juga memiliki nilai dugaan parameter yang positif. Hal ini menunjukkan bahwa bola mata kanan lebih cepat kehilangan penglihatan dibandingkan dengan bola mata kiri. Selanjutnya, perlu dilakukan uji nisbah kemungkinan terhadap model CPH yang *final*. Hasil uji tersebut disajikan pada Tabel 10.

Tabel 10. Hasil uji nisbah kemungkinan terhadap model CPH yang final

Statistik uji	Derajat kebebasan	<i>p-value</i>
36.75	4	0.000

Tabel 10 menunjukkan bahwa uji nisbah kemungkinan menghasilkan *p-value* yang sangat kecil. Artinya, diperoleh bukti yang sangat kuat bahwa minimal ada satu peubah bebas dari model yang secara signifikan menduga waktu ketahanan penglihatan penderita retinopati diabetik. Setelah melalui uji ini, masing-masing parameter diuji dengan uji Wald. Hasil uji tersebut disajikan pada Tabel 11.

Tabel 11. Hasil uji Wald terhadap masing-masing peubah bebas pada model CPH yang final

Peubah bebas	Keterangan	Statistik uji	<i>p-value</i>
X_1	<i>laser – argon</i>	-4.553	0.000
X_2	<i>laser – xenon</i>	-3.443	0.001
X_3	<i>risk</i>	2.394	0.017
X_4	<i>eye – right</i>	2.285	0.022

Tabel 11 menunjukkan bahwa semua peubah bebas dari model CPH yang *final* memiliki *p-value* yang kecil. Artinya, semua peubah bebas dari model tersebut berhasil melalui uji Wald.

Dengan demikian, hanya perlu diuji terpenuhinya asumsi *hazard* proporsional dengan uji Schoenfeld *residuals*. Hasil uji tersebut disajikan pada Tabel 12.

Tabel 12. Hasil uji Schoenfeld *residuals* terhadap masing-masing peubah bebas pada model CPH yang final

Peubah bebas	Keterangan	Statistik uji	Derajat kebebasan	<i>p-value</i>
X_1	<i>laser</i>	1.095	2	0.58
X_2	<i>risk</i>	0.835	1	0.36
X_3	<i>eye</i>	0.006	1	0.94

Tabel 12 menunjukkan bahwa semua peubah bebas memiliki *p-value* yang tidak signifikan. Hipotesis nol tidak dapat ditolak. Artinya, masing-masing peubah bebas sudah memenuhi asumsi *hazard* proporsional. Dengan demikian, tidak perlu dibuat model Cox yang diperluas ataupun model Cox berstrata.

Model CPH telah membuat hubungan antara kovariat-kovariat dengan waktu *survival*. Hal ini adalah sesuatu yang tidak dapat dilakukan oleh model KM dengan baik. Selanjutnya, dimodelkan pengaruh dari kovariat tak teramati terhadap waktu *survival* penglihatan bola mata penderita retinopati diabetik. Untuk melakukan hal ini, digunakan model *frailty*.

3.3 Model *Frailty*

Bentuk model *frailty* terhadap waktu ketahanan penglihatan penderita retinopati diabetik secara umum diberikan oleh Persamaan (29) berikut:

$$h(t) = Zh_0(t), \quad t \geq 0 \quad (29)$$

dengan Z adalah peubah acak *frailty* yang menyebar Gamma dengan nilai harapan 1 dan h_0 adalah fungsi *hazard* dasar. Nilai dugaan ragam dari Z adalah 0.555 sehingga $Z \sim \text{Gamma}$ dengan $k = \frac{1}{0.555}$ dan $\theta = 0.555$. *Log likelihood* dari model ini adalah -803.47 dan *concordance* 0.863. Model ini diuji dengan uji nisbah kemungkinan dan hasilnya disajikan pada Tabel 13.

Tabel 13. Hasil uji nisbah kemungkinan terhadap model *frailty*

Statistik uji	Derajat kebebasan	<i>p-value</i>
78	62.8	0.000

Tabel 13 menunjukkan bahwa *p-value* dari uji nisbah kemungkinan sangat kecil sehingga diperoleh bukti yang sangat kuat bahwa pengaruh acak memang ada dan memengaruhi waktu ketahanan penglihatan penderita retinopati diabetik. Berdasarkan Tabel 13, populasi yang dimiliki memang heterogen. Setelah diketahui keberadaan dari pengaruh acak tak teramati yang memengaruhi waktu *survival*, tentu menarik untuk menggabungkan pengaruh acak tak teramati

dengan kovariat-kovariat teramati yang dimiliki. Hal ini dapat dilakukan dengan membuat model Cox dengan *frailty*.

3.4 Model Cox dengan *Frailty*

Bentuk model Cox dengan *frailty* secara umum diberikan oleh Persamaan (30) berikut:

$$h(t) = Zh_0(t) e^{\sum_{i=1}^4 \beta_i X_i}, \quad t \geq 0 \tag{30}$$

dengan Z adalah peubah acak *frailty* yang menyebar Gamma dengan nilai harapan 1, h_0 adalah fungsi *hazard* dasar, dan $X_i, i = 1,2,3,4$ sesuai definisi pada model CPH yang *final*. Nilai dari setiap parameter kemudian diduga dengan metode *maximum penalized partial likelihood* dan hasilnya disajikan pada Tabel 14.

Tabel 14. Hasil pendugaan parameter-parameter pada model Cox dengan *frailty*

Peubah bebas	Keterangan	Dugaan parameter	Standard error
X_1	<i>laser – argon</i>	-1.429	0.275
X_2	<i>laser – xenon</i>	-0.752	0.216
X_3	<i>risk</i>	0.165	0.073
X_4	<i>eye – right</i>	0.461	0.179

Ragam *frailty* pada model Cox dengan *frailty* bernilai 1.03 dan nilai ini ternyata lebih besar dibandingkan dengan ragam *frailty* pada model *frailty*, yaitu 0.555. Tabel 14 menunjukkan bahwa hasil pendugaan parameter-parameter sedikit berbeda dengan model CPH. Namun, tidak ada perubahan berupa parameter yang sebelumnya bernilai positif menjadi bernilai negatif atau sebaliknya. Peubah *laser – argon* tetap memiliki nilai mutlak yang lebih besar dibandingkan peubah *laser – xenon*. Hal ini menunjukkan bahwa penggunaan laser argon pada operasi pengobatan retinopati diabetik lebih ampuh daripada penggunaan laser xenon. Peubah *eye – right* memiliki nilai parameter yang positif, hal ini menunjukkan bahwa mata kanan lebih cepat mengalami kejadian dibandingkan dengan mata kiri. Peubah *risk* juga memiliki nilai yang positif sehingga semakin tinggi risiko suatu bola mata, semakin cepat pula bola mata tersebut akan kehilangan penglihatan. Model Cox dengan *frailty* kemudian diuji dengan uji nisbah kemungkinan untuk mengetahui keberadaan peubah bebas-peubah bebas yang signifikan dan hasilnya disajikan pada Tabel 15.

Tabel 15. Hasil uji nisbah kemungkinan terhadap model Cox dengan *frailty*

Statistik uji	Derajat kebebasan	<i>p-value</i>
242	97.7	0.000

Tabel 15 menunjukkan bahwa model Cox dengan *frailty* berhasil melalui uji nisbah kemungkinan. Dengan demikian, terdapat setidaknya satu peubah bebas pada model yang signifikan menduga waktu ketahanan penglihatan mata pasien.

Ketiga model *survival* yang telah dibuat, yaitu model CPH, model *frailty*, dan model Cox dengan *frailty* terbukti dapat memodelkan waktu hilangnya penglihatan penderita retinopati diabetik. Namun, menarik juga untuk mengetahui model yang mana yang paling cocok dengan data. Untuk mendapatkan informasi ini, nilai AIC masing-masing model dapat dibandingkan. Model dengan nilai AIC terkecil adalah model terbaik bagi data.

3.5 Pemilihan Model Terbaik

Untuk memilih model yang paling baik bagi data, nilai AIC dari masing-masing model dibandingkan. Model dengan nilai AIC terkecil dinyatakan sebagai model yang paling cocok dengan data. Nilai AIC dari masing-masing model disajikan pada Tabel 16.

Tabel 16. Nilai AIC dari masing-masing model yang telah dibuat

Model	AIC
CPH	1707.2254
<i>Frailty</i>	1732.5400
Cox dengan <i>frailty</i>	1689.7968

Tabel 16 menunjukkan bahwa model Cox dengan *frailty* memiliki nilai AIC paling kecil di antara ketiga model. Dengan demikian, dapat diambil kesimpulan bahwa model Cox dengan *frailty* adalah model yang paling cocok dengan data.

4 Simpulan

Beberapa model *survival* bagi waktu hilangnya penglihatan penderita retinopati diabetik telah dibuat dan dievaluasi. Ada beberapa kovariat yang secara signifikan memengaruhi waktu ketahanan penglihatan atau waktu hingga terjadinya kehilangan penglihatan penderita retinopati diabetik yang dioperasi untuk data penderita berisiko tinggi dari *Diabetic Retinopathy Study*, yaitu: jenis laser yang digunakan saat operasi dan tingkat risiko dari mata tersebut. Selain itu, mata kanan dan mata kiri memiliki waktu ketahanan yang berbeda. Pengaruh acak juga ternyata memang ada dan memengaruhi waktu ketahanan mata pasien. Hal ini dibuktikan dengan melakukan uji statistik terhadap model *frailty*. Berdasarkan nilai AIC dari model-model yang telah dibuat, model Cox dengan *frailty* adalah model yang terbaik untuk menduga waktu ketahanan penglihatan penderita retinopati diabetik.

5 Daftar Pustaka

- [1] D. G. Kleinbaum and M. Klein, *Survival Analysis: A Self-Learning Text*, 3rd ed., New York: Springer Science+Business Media, LLC, 2012.
- [2] A. Wienke, *Frailty Models in Survival Analysis*, Boca Raton, Florida: Taylor and Francis Group, LLC, 2011.
- [3] R. Chetty, M. Stepner, S. Abraham, S. Lin, B. Scuderi, N. Turner, A. Bergeron and D. Cutler, "The Association Between Income and Life Expectancy in the United States, 2001-2014," *JAMA*, vol. 315, no. 16, pp. 1750-1766, April 2016.
- [4] A. Case and A. Deaton, "Life Expectancy in Adulthood is Falling for those without a BA Degree, but as Educational Gaps have Widened, Racial Gaps have Narrowed," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 118, no. 11, pp. 1-6, 2021.
- [5] U. Ekelund, J. Tarp, M. Fagerland, J. Johannessen, B. Hansen, B. Jefferis, P. Whincup, K. Diaz, S. Hooker, V. Howard, A. Chernofsky, M. Larson, N. Spartano, R. Vasani, I. Dohrn, M. Hagströmer, C. Edwardson, T. Yates, E. Shiroma, P. Dempsey, K. Wijndaele, S. A. Anderssen and I. M. Lee, "Joint Associations of Accelerometer Measured Physical Activity and Sedentary Time with all-Cause Mortality: a Harmonised Meta-Analysis in more than 44 000 Middle-Aged and Older Individuals," *British Journal of Sports Medicine*, vol. 54, no. 24, pp. 1499-1506, December 2020.
- [6] D. R. Cox, "Regression Models and Life-Tables," *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*, vol. 34, no. 2, pp. 187-202, January 1972.
- [7] N. Ata and M. T. Sözer, "Cox Regression Models with Nonproportional Hazards Applied to Lung Cancer Survival Data," *Hacettepe Journal of Mathematics and Statistics*, vol. 36, no. 2, pp. 157-167, February 2007.
- [8] Irmayani, I. M. Sumertajaya and Indahwati, "Modeling of On Time Graduation Duration on Graduate School Students of Bogor Agricultural University," *International Journal of Scientific & Engineering Research*, vol. 8, no. 7, pp. 1181-1185, July 2017.
- [9] D. J. Ratnaningsih, A. Saefuddin, A. Kurnia and I. W. Mangku, "Stratified-Extended Cox Model in Survival Modeling of Nonproportional Hazard," *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, vol. 299, pp. 1-18, 2019.
- [10] D. J. Sari, D. Lestari and S. Devila, "Pricing Life Insurance Premiums using Cox Regression Model," *AIP Conference Proceedings*, vol. 2168, no. 1, pp. 1-8, 2019.

-
- [11] J. W. Vaupel, K. G. Manton and E. Stallard, "The Impact of Heterogeneity in Individual Frailty on the Dynamics of Mortality," *Demography*, vol. 16, no. 3, pp. 439-454, August 1979.
- [12] R. E. Beard, "Appendix: Note on Some Mathematical Mortality Models," in *Ciba Foundation Symposium - The Lifespan of Animals (Colloquia on Ageing)*, John Wiley & Sons, Ltd, 1959, pp. 302-311.
- [13] W. J. Huster, R. Brookmeyer and S. G. Self, "Modelling Paired Survival Data with Covariates," *Biometrics*, vol. 45, no. 1, pp. 145-156, January 1989.
- [14] K. M. Leung, R. M. Elashoff and A. A. Afifi, "Censoring Issues in Survival Analysis," *Annual Review of Public Health*, vol. 18, no. 1, pp. 83-104, 1997.
- [15] E. L. Kaplan and P. Meier, "Nonparametric Estimation from Incomplete Observations," *Journal of the American Statistical Association*, vol. 53, no. 282, pp. 457-481, 1958.
- [16] D. R. Cox, "Partial Likelihood," *Biometrika*, vol. 62, no. 2, pp. 269-276, August 1975.
- [17] F. E. Harrell and K. L. Lee, "Verifying Assumptions of the Cox Proportional Hazards Model," in *Proceedings of the Eleventh Annual SAS Users' Group International Conference*, Cary, 1986.
- [18] A. A. Khazaeli, L. Xiu and J. W. Curtsinger, "Stress Experiments as a Means of Investigating Age-Specific Mortality in *Drosophila Melanogaster*," *Experimental Gerontology*, vol. 30, no. 2, pp. 177-184, 1995.
- [19] J. H. Abbring and G. J. Van Den Berg, "The Unobserved Heterogeneity Distribution in Duration Analysis," *Biometrika*, vol. 94, no. 1, pp. 87-99, 2007.
- [20] P. Barker and R. Henderson, "Small Sample Bias in the Gamma Frailty Model for Univariate Survival," *Lifetime Data Analysis*, vol. 11, no. 2, pp. 265-284, June 2005.
- [21] L. Duchateau and P. Janssen, *The Frailty Model*, New York: Springer Science+Business Media, LLC, 2008.
- [22] D. Oakes, "A Concordance Test for Independence in the Presence of Censoring," *Biometrics*, vol. 38, no. 2, pp. 451-455, 1982.
- [23] M. Snipes and D. C. Taylor, "Model Selection and Akaike Information Criteria: An Example from Wine Ratings and Prices," *Wine Economics and Policy*, vol. 3, no. 1, pp. 3-9, June 2014.

- [24] A. P. Plumb, A. V. Swan, A. H. Chignell and J. S. Shilling, "A Comparative Trial of Xenon Arc and Argon Laser Photocoagulation in the Treatment of Proliferative Diabetic Retinopathy," *British Journal of Ophthalmology*, vol. 66, no. 4, pp. 213-218, 1982.