

# Pemodelan *Mixture Survival* Studi Kasus HIV/AIDS di Klinik VCT/CST RSUP Dr. Kariadi Semarang

Sigit Ari Saputro<sup>1</sup>, Soenarnatalina Melaniani<sup>1</sup>, Arief Wibowo<sup>1</sup>,  
Bambang Wijanarko<sup>2</sup>, dan Muchlis Achsan Sofro<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Departemen Biostatistika dan Kependudukan FKM UNAIR

Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Airlangga

<sup>2</sup> Jurusan Statistika Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

Institut Teknologi Sepuluh Nopember Surabaya

<sup>3</sup> RSUP Dr. Kariadi Semarang

Alamat korespondensi:

Sigit Ari Saputro

Departemen Biostatistika dan Kependudukan FKM UNAIR

Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Airlangga

Kampus C Unair Mulyorejo Surabaya 60115

## ABSTRACT

*A cohort study HIV/AIDS was conducted in Kariadi hospital and used simple random sampling method. The objective were to determine which factors are associated with survival time of HIV/AIDS. Factors that influence with survival time of HIV/AIDS patient's included age, gender, education level, working status, marital status, antiretroviral therapy, CD4 counts, opportunistic infections, functional status, stadium and adherence. This research employed Mixture Survival analysis with cox regression of proportional hazard. This model consist of two distribution of survival. They are higher risk sub population and lower risk sub population of HIV infection. The result of cox proportional hazard regression mixture analysis by its population at risk classification shows that the resulting model for each component risk is different based on percentage of survival time. Analysis of multivariate Cox proportional hazards models were constructed for each to evaluate trends in the RR of HIV related death. Multivariate cox regression in higher status risk group resulted that education level (HR = 1.826, CI: 1.048–3.182), CD4 counts (HR = 0.995, CI: 0.991–0.999), functional status (HR = 3.063, CI: 1.670–5.617) and adherence (HR = 0.235, CI: 0.127–0.436) have significant with survival time. The other non risk group represented age (HR = 0.903, CI: 0.825–0.988), marital status (HR = 0.031, CI: 0.002–0.575), CD4 counts (HR = 0.992, CI: 0.986–0.999), opportunistic infections (HR = 7.734, CI: 1.477–40.503) and adherence (HR = 0.247, CI: 0.098–0.625) have significant with survival time. Estimation mixture Weibull parameter shows model contribution that 96,37% survival time from higher risk sub population. Further research is needed to determine the other survival modeling why such disparities of subpopulation hazard proportion.*

**Keywords:** HIV/AIDS, mixture survival, cox proportional hazard

## ABSTRAK

Sebuah studi kohort dilakukan rumah sakit Kariadi dan menggunakan metode simple random sampling. Tujuannya adalah untuk menentukan faktor-faktor yang berhubungan dengan waktu kelangsungan hidup HIV/AIDS. Faktor-faktor yang memengaruhi dengan waktu kelangsungan hidup HIV/AIDS termasuk usia, jenis kelamin, tingkat pendidikan, status kerja, status perkawinan, ART, jumlah CD4, infeksi oportunistik, status fungsional, stadion pasien dan kepatuhan. Penelitian ini menggunakan analisis survival Campuran dengan cox regresi hazard proporsional. Model ini terdiri dari dua distribusi bertahan hidup. Mereka adalah sub populasi berisiko tinggi dan sub populasi berisiko rendah terhadap infeksi HIV. Hasil cox proportional hazard regresi campuran analisis dengan populasinya di klasifikasi risiko menunjukkan bahwa model yang dihasilkan untuk setiap risiko komponen berbeda berdasarkan persentase waktu hidup. Analisis multivariat Cox proportional hazards model dibangun untuk masing-masing untuk mengevaluasi tren di RR kematian terkait HIV. Multivariat regresi cox dalam kelompok risiko status yang lebih tinggi menghasilkan bahwa tingkat pendidikan (HR = 1,826, CI: 1,048–3,182), jumlah CD4 (HR = 0,995, CI: 0,991–0,999), status fungsional (HR = 3,063, CI: 1,670–5,617) dan kepatuhan (HR = 0,235, CI: 0,127–0,436) memiliki signifikan dengan waktu kelangsungan hidup. Kelompok nonrisk lainnya diwakili usia (HR = 0,903, CI: 0,825–0,988), status perkawinan (HR = 0,031, CI: 0,002–0,575), jumlah CD4 (HR = 0,992, CI: 0,986–0,999), infeksi oportunistik (HR = 7,734, CI: 1,477–40,503) dan kepatuhan (HR = 0,247, CI: 0,098–0,625) memiliki

signifikan dengan waktu kelangsungan hidup. Parameter Weibull campuran estimasi menunjukkan kontribusi model yang 96,37% waktu kelangsungan hidup dari sub populasi berisiko tinggi. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menentukan pemodelan hidup lain mengapa perbedaan seperti subpopulasi proporsi bahaya.

**Kata kunci:** HIV/AIDS, survival campuran, cox proportional hazard

## PENDAHULUAN

*Mixture survival* merupakan pengembangan lebih lanjut dari pemodelan data survival. Beberapa konsep *mixture survival* telah dikembangkan oleh Ando (2004) yang meneliti *Kernel Mixture Survival* pada data kanker hati. Zhang (2008) telah mengembangkan *Mixture Survival* dengan pendekatan EM (*Expectation and Maximation*) pada data pasien transplantasi hati (Grambsch, 2007).

Epidemi HIV secara global masih merupakan masalah kesehatan masyarakat yang serius. Saat ini hampir 35 juta penduduk dunia menderita penyakit HIV, 1,7 juta penduduk dunia di antaranya meninggal akibat AIDS. Terdapat 14,8 juta penduduk dunia yang sebenarnya dapat mengakses pengobatan tetapi hanya sebesar 8 juta penduduk saja yang mendapatkan pengobatan antiretroviral (ARV). Pengobatan ini dibutuhkan bagi penderita untuk memperlambat tingkat kematian pasien HIV/AIDS. Di kawasan Asia sendiri terdapat 4.8 juta penderita dengan jumlah penderita tertinggi secara berurutan terdapat di China, Thailand dan Indonesia (UNAIDS, 2012).

Kelangsungan hidup pasien HIV/AIDS dapat dipengaruhi oleh faktor *host* (pejamu), *agent* dan *environment* (lingkungan) (Timmreck, 2004). Di antara ketiga faktor tersebut faktor *host* merupakan faktor yang paling banyak memengaruhi kelangsungan hidup pasien HIV/AIDS. Faktor pejamu yang melekat pada setiap pasien dan mengikuti riwayat alamiah penyakit memungkinkan dilakukan analisis survival. Kondisi sosiodemografi pasien HIV yang meliputi umur, sex, status perkawinan, pendidikan, pekerjaan dan pendapatan mempunyai interaksi yang cukup kuat terhadap survival pasien. Penanganan pasien pada stadium berbeda pada pasien AIDS dengan pemberian obat ARV diketahui dapat memperpanjang usia harapan hidup pasien HIV/AIDS. Stadium pasien dan infeksi oportunistik sebagai akibat dari

berkembangnya penyakit HIV juga menentukan kelangsungan hidup pasien (Kalichman, 2011).

Pengembangan model *mixture survival* pada data kelangsungan hidup pasien HIV/AIDS ini merupakan gabungan dari analisis regresi *cox proportional hazard* yang kemudian dianalisis lebih lanjut. Model ini dikembangkan dengan tujuan untuk menganalisis kajian *cox proportional hazard* pada dua distribusi yang berbeda berdasarkan variabel prediktornya.

Analisis *mixture model* akan diaplikasikan pada kasus survival pasien HIV/AIDS dengan mengacu pada konsep dasar segitiga epidemiologi pada kasus riwayat alamiah penyakit menular yang dikemukakan oleh Gordon (1948). (Timmreck, 2004) Variabel yang digunakan untuk menyusun pemodelan *mixture survival* ini dibatasi pada variabel pejamu (*host*) dan lingkungan (*environment*). Sedangkan variabel agen yakni virus HIV merupakan variabel yang dikendalikan dalam model *mixture survival*. Hal ini juga dikarenakan variabel agen penyakit berupa pemeriksaan virologi belum rutin dilakukan dalam pengobatan kasus yang terjadi pada pasien HIV/AIDS.

## METODE PENELITIAN

Studi ini merupakan studi *non-reactive* atau *unobstrusive method*, yaitu studi yang tidak memerlukan respons dari responden, atau responden tidak ikut partisipasi aktif. Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan menggunakan rancang bangun kohort retrospektif.

Penelitian ini menggunakan sumber data sekunder dari data rekam medis pasien HIV/AIDS di klinik VCT/CST RSUP Dr. Kariadi Semarang dengan batasan data sampel waktu mulai pengobatan 1 Januari 2008 sampai 31 Desember 2011. Sampel pada penelitian ini adalah pasien HIV AIDS yang terpilih melalui metode pengambilan sampel *simple random sampling* berjumlah 100 pasien.

Jumlah variabel yang dianalisis dalam penelitian ini adalah 12 variabel yang didapatkan dari data sekunder berupa data rekam medis pasien HIV/AIDS. Unit observasi dalam analisis ini adalah semua populasi pasien HIV/AIDS yang didiagnosis HIV/AIDS pada 1 Januari 2008 sampai dengan Desember 2011 yang kemudian dilakukan observasi menurut waktu survival pasien mulai pasien berobat sampai dengan terjadinya *failure event* bulan April 2013.

## HASIL PENELITIAN

Pemodelan *mixture survival* bertujuan untuk membuat model *mixture survival* pada kelangsungan hidup pasien HIV/AIDS berdasarkan penyusun distribusi waktu survival menurut kelompok risiko penularannya. Distribusi waktu survival merupakan hasil pendugaan distribusi yang dilakukan terhadap waktu survival ( $t$ ) di mana pada penelitian ini adalah lama hidup (*survive*) pasien HIV/AIDS hingga terjadinya *failure event*. Model ini dapat menjelaskan waktu survival berdasarkan besarnya pengaruh variabel bebas pada setiap komponen penyusun *mixture survival* berupa kelompok risiko dan kelompok nonrisiko.

### Distribusi Komponen *Mixture Survival* Sub-Populasi Risiko

Hasil uji *Anderson Darling* menunjukkan subgroup populasi pada setiap kelompok risiko dilihat pada Tabel 1.

Hasil uji distribusi survival pada masing-masing komponen *mixture survival* diketahui

berdistribusi *Weibull* maka pendekatan distribusi *Weibull* dijadikan sebagai dasar pemodelan *mixture survival*. Pemodelan *mixture survival* yang dimaksud dalam penelitian ini adalah *mixture Weibull survival*.

### Pemodelan Regresi Survival

Uji asumsi *proportional hazard* pada variabel kategori dengan *Kaplan Meier* menyimpulkan bahwa semua variabel penelitian memenuhi asumsi regresi cox *proportional hazard*. Semua variabel yang diajukan dalam penelitian masuk dalam analisis pemodelan regresi survival multivariate. Hasil uji parsial pada tabel 2 dapat diketahui model terbaik dari persamaan regresi *cox proportional hazard* sebagai berikut.

$$\hat{h}_1(t) = \hat{h}_0(t) \exp(0,60231X_3 - 0,00522X_7 + 1,11941X_9 - 1,44691X_{11})$$

Hasil uji parsial pada tabel 3 dapat diketahui model terbaik waktu survival dari persamaan regresi *cox proportional hazard* sebagai berikut.

$$\hat{h}_1(t) = \hat{h}_0(t) \exp(-0,10234X_1 - 3,46335X_5 - 0,00768X_7 + 2,04565X_8 - 1,39839X_{11})$$

### Pemodelan *Mixture Survival*

Pemodelan disusun oleh model regresi cox *proportional hazard* yang didasarkan pada model komponen *mixture* regresi yang dibentuk oleh Hurn *et al.* (2000) dan regresi cox *proportional hazard* dengan pendekatan *Bayesian* oleh Sawyer

**Tabel 1.** Hasil uji distribusi waktu survival komponen *mixture survival* pada masing-masing sub populasi risiko HIV/AIDS

Distribusi	Kolmogorov-Smirnov	Anderson Darling (An2)	Keputusan
<b>Kelompok Risiko</b>			
1. Weibull	0,10862	1,4597	Gagal Tolak H0
2. Log Logistik	0,10834	1,6946	Gagal Tolak H0
3. Lognormal	0,12006	1,8387	Gagal Tolak H0
<b>Kelompok Non Risiko</b>			
1. Weibull	0,17334	1,4272	Gagal Tolak H0
2. Log Logistik	0,20285	1,7775	Gagal Tolak H0
3. Lognormal	0,21356	2,0176	Gagal Tolak H0

(2004). Berdasarkan uji *goodness of fit Anderson Darling* diperoleh distribusi waktu survival pasien HIV/AIDS yang mengikuti distribusi *Weibull* sehingga pada estimasi parameter model *mixture* disusun berdasarkan asumsi distribusi *Weibull*. Model *mixture survival* dengan metode regresi *cox proportional hazard* dapat dituliskan sebagai persamaan:

$$p(x_i | \lambda, \theta) = \lambda(\exp(\hat{\beta}_{uX_{iu}})) + (1 - \lambda)(\exp(\hat{\beta}_{uX_{iu}}))$$

Nilai hasil estimasi parameter distribusi *mixture* yang dilakukan menggunakan pendekatan *Bayesian*. Untuk lebih jelasnya dapat dilihat dari tabel 4.

Interpretasi model di atas adalah bahwa distribusi waktu survival pada pasien HIV/AIDS di Klinik VCT/CST RSUP Dr. Kariadi Semarang yang disusun menurut kelompok risiko yaitu sebesar 96,37 persen untuk kelompok risiko dan 3,53 persen untuk kelompok nonrisiko.

Model persamaan *mixture* untuk *fungsi hazard* menurut kelompok risiko pada pasien HIV/AIDS di klinik VCT/CST RSUP Dr. Kariadi Semarang berdasarkan estimasi parameter distribusi *Weibull* waktu survival dapat dituliskan sebagai berikut.

$$H_{\text{mix}(t)} = 0,9637(H_{1(t)} + 0,03634(H_{2(t)}))$$

Persamaan fungsi *survival time* dengan pendekatan fungsi *hazard* secara lengkap dituliskan sebagai berikut:

$$H_{\text{mix}(t)} = 0,9637((\hat{h}_0(t)\exp(0,60231_3 - 0,00522X_7 + 1,11941X_9 + 1,44691X_{11})) + 0,03634((\hat{h}_0(t)\exp(-0,10234X_1 - 3,46335X_5 - 0,00768X_7 + 2,04565X_8 - 1,39839X_{11}))$$

**PEMBAHASAN**

Uji distribusi data survival dilakukan pada variabel dependen yang merupakan penyusun *mixture survival*. Dalam penelitian waktu survival pendugaan distribusi survival secara statistik dilakukan dengan uji *Anderson Darling* dan *Kolmogorov Smirnov*. Pada dasarnya kedua pendekatan ini akan menghasilkan hasil yang cukup berbeda, akan tetapi dalam penelitian ini diutamakan pendekatan dengan *Anderson Darling* karena dinilai lebih kuat. Penelitian sebelumnya menyatakan bahwa menguji distribusi waktu survival merupakan hal yang cukup sulit dilakukan. (Jusuf, 2013)

Tahap penyusunan model regresi survival selanjutnya dilakukan untuk mengetahui variabel prediktor yang berpengaruh terhadap waktu

**Tabel 2.** Koefisien variabel dalam model berdasarkan metode eliminasi *backward* subpopulasi berisiko HIV/AIDS

Var.	$\hat{\beta}$	se ( $\hat{\beta}$ )	$\chi^2$	Pr (> $\chi^2$ )	HR	95% CI
Pendidikan	0,60231	0,28324	4,5219	0,0335	1,826	1,048–3,182
Kadar CD4	-0,00522	0,00204	6,5677	0,0104	0,995	0,991–0,999
Status Fungsional	1,11941	0,30941	13,0890	0,0003	3,063	1,670–5,617
Kepatuhan	-1,44691	0,31505	21,0926	0,0001	0,235	0,127–0,436

**Tabel 3.** Koefisien variabel dalam model berdasarkan metode eliminasi *backward* subpopulasi tidak berisiko HIV/AIDS

Var.	$\hat{\beta}$	se ( $\hat{\beta}$ )	$\chi^2$	df	Pr (> $\chi^2$ )	HR	95% CI
Umur	- 0,10234	0,04581	4,9921	1	0,0255	0,903	0,825–0,988
Status Kawin	- 3,46335	1,48450	5,4429	1	0,0196	0,031	0,002–0,575
Kadar CD4	- 0,00758	0,00355	4,5689	1	0,0326	0,992	0,986–0,999
Infeksi Oportunistik	2,04565	0,84477	5,8639	1	0,0155	7,734	1,477–40,503
Kepatuhan	- 1,39839	0,47353	8,7207	1	0,0031	0,247	0,098–0,625

**Tabel 4.** Layout estimasi parameter distribusi *mixture survival* dengan pendekatan parameter distribusi Weibull

Node	Mean	SD	MC Error	2.5 %	Median	97.5%
Phi [1]	0.03634	0.08456	0.008738	0.002638	0.01869	0.2591
Phi [2]	0.9637	0.08456	0.008738	0.7409	0.9813	0.9974
Lambda [1]	0.1235	0.1359	0.01211	0.01022	0.08158	0.6223
Lambda [2]	0.7322	0.06318	0.002071	0.609	0.7317	0.8603
Gamma	0.1172	0.02797	8.418E-4	0.07006	0.1143	0.1779

survival pasien HIV/AIDS. Data yang digunakan adalah waktu survival pasien yang telah diukur dengan kriteria sensor kanan. Hal ini berarti bahwa yang digunakan terdiri dari data pasien yang sudah melakukan perawatan dari tahun 2008 hingga terjadinya waktu survival untuk *failure event*. Model regresi ini dilakukan dengan metode regresi *cox proportional hazard*.

Model *regresi cox proportional hazard* merupakan model yang kuat (*robust*) dalam analisis survival, sehingga model ini dikenal sangat luas dan mempunyai hasil yang mendekati model parametrik yang tepat. Misalnya apabila model parametrik diketahui merupakan model distribusi parametrik *weibull* maka hasil dengan olahan *regresi cox proportional hazard* juga akan menghasilkan estimasi yang sebanding. Pada penelitian ini model *regresi cox proportional hazard* disusun terlebih dahulu pemilihan variabel berdasarkan seleksi variabel secara bivariat. Analisis ini kemudian lebih dikenal dengan uji asumsi *proporsional hazard* dengan menggunakan metode *Kaplan Meier*. Alternatif uji yang lain adalah dengan menggunakan asumsi *log minus log survival* dan uji statistik *global test*.

Analisis survival sangat dimungkinkan dilakukan pengujian asumsi secara lengkap pada ketiga langkah diatas, akan tetapi pada penelitian ini hanya dipakai langkah kedua. Hal ini sesuai dengan pendapat Collet yang menyatakan bahwa asumsi *log minus log survival* merupakan plot yang paling stabil di antara asumsi lainnya. (Collet, 1994)

Kemungkinan lainnya adalah terdapat beberapa variabel yang memenuhi asumsi *proportional hazard* dan ada yang tidak memenuhi asumsi. Perlakuan pada variabel yang tidak memenuhi asumsi ini cenderung akan dipilih model survival lainnya seperti metode

*time dependent co-variate* maupun dengan model parametrik lainnya. (Kleinbaum, 2012)

Pemodelan regresi survival pada penelitian ini juga tidak dilakukan seleksi variabel secara bivariat dengan uji taraf signifikansi ( $p_{\text{value}} \leq 0,25$ ) dikarenakan dipilihnya metode eliminasi *Backward* dengan pendekatan uji *Wald* dan asumsi distribusi *Chi Square*. Sehingga penilaian model dinilai berdasarkan asumsi uji *goodness of fit* yang cocok dan cukup kuat yaitu: nilai *loglikelihood*, *AIC* dan *SIC*. Kendati demikian semua variabel masuk dalam analisis multivariat karena semua variabel dianggap memenuhi asumsi proporsional hazard dan set variabel dianggap sebagai prediktor yang cukup penting dalam mengestimasi waktu survival pasien HIV/AIDS.

Tahap pemilihan variabel pada analisis survival multivariat dengan pendekatan uji eliminasi *Backward* yang dikenal mempunyai berbagai asumsi ketelitian sehingga dipilih metode *Exact*. Metode *Exact* dikenal paling dominan dalam memodelkan variabel daripada tiga metode lainnya seperti *Breslow*, *Discrete* dan *Efron* yang pada tahapan iterasi dan eliminasi prediktor seringkali menghasilkan nilai residu yang besar dan besarnya pengaruh model yang lebih kecil. (Grambsch, 2007)

Kendati demikian masih belum ditemukannya bukti empiris pada keempat metode ini diperlukan pengembangan lebih lanjut pada analisis data survival. Hal ini berdasarkan penemuan peneliti bahwa model kompleks pada data survival tidak semua permasalahan asumsi dapat diakomodasi dengan model regresi *cox* terutama apabila terdapat banyaknya variabel numerik dan ada efek interaksi antar variabel. (Kalbleisch, 2002)

Model dengan regresi *cox* dapat digunakan untuk mengetahui tingkat survival tiap individu

dengan bergantung pada satu atau lebih banyak variabel prediktor. Dalam hal analisis ini model ini telah dapat menyediakan pemodelan yang mempertimbangkan besarnya nilai kumulatif fungsi *hazard* dan fungsi survival meskipun masih lemah saat menjelaskan adanya fungsi dalam bentuk probabilitas fungsi densitas.

Pemodelan *mixture survival* ini merupakan salah satu pengembangan pemodelan statistik metode analisis yang disusun untuk menyelesaikan kajian penelitian yang mengutamakan estimasi kelompok penyusun distribusinya. Model ini tentu saja menarik karena dipakai sebagai alternative model multivariat biasa dan juga model regresi bertingkat yang memperhitungkan variabel tingkatan (strata) yang biasanya menjadi alternative analisis multivariat klasik dengan *Maentel Haenzel Chi Square Test*.

Estimasi parameter model *mixture proportional hazard* dengan pendekatan EM (*Expectation and Maximation*) diketahui bahwa prediktor *hazard* yang mempercepat laju kematian akibat HIV/AIDS adalah variabel yang justru telah tereliminasi pada seleksi model dengan eliminasi *Backward* pada masing-masing subpopulasi grupnya. Ini berarti model *mixture* dengan pendekatan distribusi pada variabel terikat saja dapat dinilai belum cukup konsisten dalam signifikansi setiap prediktornya. Hasil ini diperkuat dengan perbedaan set variabel yang terbukti signifikan pada level 5% pada masing-masing komponen subpopulasi grup. Collet (1994) sebelumnya telah mengungkapkan bahwa model eliminasi *backward* pada pemodelan survival dengan pendekatan asumsi *regresi cox proportional hazard* merupakan model yang terbaik.

Variabel terikat dengan distribusi yang diketahui secara jelas belum mampu mendapatkan model yang cukup konsisten dalam interpretasi variabel. Walaupun sebenarnya dalam model *mixture survival* ini didapatkan rentang CI dan nilai *hazard* rasio yang baik. Besarnya nilai *hazard ratio* yang dengan level nilai *Square* dalam model yang cukup besar (lihat lampiran) dan nilai *hazard* rasio yang konsisten sesuai koding variabel yang berskala kategorik. (Kalbleisch, 2002)

Pemodelan dengan pendekatan regresi *cox* merupakan pilihan yang dipakai peneliti karena sifat semiparametriknya yang mempunyai estimasi mendekati model yang sama kuat pada model parametrik survival. (Kleinbaum, 2012)

Hasil pada pemodelan *mixture survival* ini menunjukkan bahwa perlu adanya penelitian selanjutnya yang mengembangkan pemodelan *mixture* berdasarkan interaksinya, karena pada model penelitian ini hanya memperhatikan distribusi yang terdapat pada variabel dependen. Diharapkan pada penelitian yang menggabungkan interaksi distribusi pada variabel prediktor dapat menghasilkan kesimpulan yang lebih akurat dan lebih konsisten.

## SIMPULAN DAN SARAN

### Kesimpulan

Uji kesesuaian distribusi data waktu survival pasien HIV/AIDS diketahui secara distribusi data yang paling fit adalah distribusi *weibull*. Uji asumsi *proportional hazard* dengan menggunakan asumsi plot fungsi *log minus log survival*  $\ln\{-\ln \hat{S}(t)\}$  baik pada komponen *mixture* subpopulasi berisiko dan subpopulasi tidak berisiko semua variabel prediktor berskala kategorikal memenuhi asumsi regresi *cox proportional hazard*. Variabel yang signifikan pada kelompok risiko adalah variabel tingkat pendidikan ( $HR = 1,826$ ,  $CI: 1,048-3,182$ ), kadar CD4 absolut ( $HR = 0,995$ ,  $CI: 0,991-0,999$ ), status fungsional ( $HR = 3,063$ ,  $CI: 1,670-5,617$ ) dan kepatuhan terapi/adherens ( $HR = 0,235$ ,  $CI: 0,127-0,436$ ). Sedangkan variabel yang signifikan pada kelompok non risiko adalah variabel umur ( $HR = 0,903$ ,  $CI: 0,825-0,988$ ), status kawin ( $HR = 0,031$ ,  $CI: 0,002-0,575$ ), kadar CD4 absolut ( $HR = 0,992$ ,  $CI: 0,986-0,999$ ), infeksi oportunistik ( $HR = 7,734$ ,  $CI: 1,477-40,503$ ) dan kepatuhan/adherens ( $HR = 0,247$ ,  $CI: 0,098-0,625$ ).

Model *mixture survival* yang dibentuk berdasarkan parameter distribusi *weibull* dengan asumsi regresi *cox proportional hazard* menunjukkan proporsi sebesar 96,37% berasal dari kontribusi sub grup populasi risiko sedangkan residualnya sebesar 3,63% berasal dari kontribusi subgroup populasi tidak berisiko.

## Saran

Untuk memperkuat hasil penelitian ini perlu pengembangan penelitian pemodelan *mixture survival* lainnya dengan pendekatan *mixture regresi survival* dengan pendekatan lainnya berdasarkan asumsi *non proportional hazard* di antaranya model *Accelerated Failure Time*, *Time Dependent Covariates*, *Frailty Model* dan *Time Independent Covariates* sesuai dengan parameter distribusi setiap prediktornya.

Klinik VCT/CST perlu mengklarifikasi lebih lanjut mengenai proporsi pada subpopulasi berisiko tinggi dan non risiko HIV/AIDS dan konseling khususnya pada pasien HIV/AIDS dari kelompok subpopulasi nonrisiko sehingga waktu survival dapat lebih diperpanjang.

Pada penelitian selanjutnya diharapkan lebih banyak kajian prediktor survival dan parameter survival pasien HIV yang diteliti termasuk kajian data kohort prospektif primer sehingga didapatkan estimasi waktu survival pasien HIV/AIDS lebih akurat.

## DAFTAR PUSTAKA

Collet. 1994. *Modelling Survival Data in Medical Research*, London, Chapman and Hall.  
 Grambsch, T.M.T.A.P.M. 2007. *Modelling Survival Data Extending Cox Model*, Minnesota USA, Springer.

- Jusuf, H. 2013. *Pemodelan Hybrid Multivariate Adaptive Regression Splines ARIMA untuk Memprediksi Jumlah Kasus AIDS*. *Disertation*. Surabaya: Airlangga University.
- Kalbleisch. 2002. *The Statistical Analysis of Failure Time Data*, London John Willey Intercience.
- Kalichman. 2011. Sexual HIV Transmission and Antiretroviral Therapy a Prospective Cohort Study of Behavioral Risk Factors Among Men and Women Living with HIV/AIDS. *The Society of Behavioral Medicine* Volume 42: 111–119.
- Kalichman. 2012. Food Insufficiency, Substance Use, and Sexual Risks for HIV/AIDS in Informal Drinking Establishments, Cape Town, South Africa. *Journal of Urban Health: Bulletin of the New York Academy of Medicine*, Volume 89 No. 6, 939–951.
- Kleinbaum, D.G. 2012. *Survival Analysis*, London, Springer.
- Le. 1997. *Applied Survival Analysis* New York John Wiley and Sons Incorporation.
- Timmreck, T. 2004. *Epidemiologi Suatu Pengantar* Jakarta, EGC.
- UNAIDS. 2012. *UNAIDS Report on the Global AIDS Epidemic 2012*. Geneva: WHO.