

PERBANDINGAN MODEL ACCELERATED FAILURE TIME DAN MODEL COX PROPORTIONAL HAZARD PADA KASUS KARDIOVASKULAR

(*Comparison of the Accelerated Failure Time Model and the Cox Proportional Hazard Model in Cardiovascular Case*)

Siti Febriana Fatmala, Mohamat Fatekurohman, Alfian Futuhul Hadi

Jurusan Matematika, Fakultas MIPA, Universitas Jember
Jl. Kalimantan 37 Jember 68121, Indonesia

E-mail: febhiy.anna24@gmail.com, {mfatekurohman, afhadi}@unej.ac.id

Abstract. Cardiovascular disease is a disease that attacks the heart and blood vessels. Many types of cardiovascular diseases, but the most famous are coronary heart disease and stroke. Coronary heart disease is a disease that is the first cause of death that occurs in the world caused by risk factors and the length of time of survival of coronary heart disease patients, then using survival analysis with the Cox Proportional Hazard model and Accelerated Failure Time model. Comparison between Cox Proportional Hazard model and Accelerated Failure Time model expedited time can be determined by the survival time with a safe function, the hazard function and density function (comparison of income) of each questioned duration of time with the help of different AIC policies and the rate of deterioration. Estimation of the survival time of this cardiovascular case is determined from the Cox Proportional Hazard's hazard ratio model and the Accelerated Failure Time's time ratio model. The results showed that the Accelerated Failure Time model was better than the Cox Proportional Hazard model because the rate of deterioration and the AIC value was smaller than the other models and related to risk factors, namely the age and status of diabetes mellitus and the length of survival of the patient for 11 days obtained from the estimation of the survival time distribution between the Cox Proportional Hazard model and the Accelerated Failure Time model.

Keywords: Coronary heart disease, survival analysis, Cox Proportional Hazard, Accelerated Failure Time

MSC 2010: 62H30

1. Pendahuluan

Penyakit-penyakit yang disebabkan gangguan jantung dan pembuluh darah disebut penyakit kardiovaskular. Salah satu jenis penyakit kardiovaskular adalah penyakit jantung koroner yang menjadi penyebab utama kematian diseluruh dunia. Banyak faktor risiko yang mempengaruhi pasien menderita penyakit jantung koroner hingga menyebabkan kematian. Waktu ketahanan hidup (*survival time*) dikenal dan dipelajari dalam analisis survival [1]. Pendugaan secara parameter dilakukan apabila

obyek/individu diamati dan diukur pada interval waktu yang sama pada analisis survival, diantaranya dilakukan dengan metode regresi *Cox Proportional Hazard*, regresi logistik secara parsial dan *Accelerated Failure Time* [2]. Model *Cox Proportional Hazard* dan model *Accelerated Failure Time* dapat digunakan untuk menduga *survival time* pasien penderita penyakit jantung koroner dengan tingkat resiko kegagalan yang berbeda yaitu tingkat resiko kegagalan dari model *Accelerated Failure Time* yang lebih kecil dari model *Cox Proportional Hazard* [3].

Penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui perbandingan antara model *Cox Proportional Hazard* dan model *Accelerated Failure Time* dalam menduga *survival time* dan mengetahui faktor risiko serta lama waktu ketahanan hidup pasien penderita penyakit jantung koroner yang berdasarkan *hazard ratio* dari model *Cox Proportional Hazard* dan *time ratio* dari model *Accelerated Failure Time*.

Penyakit Jantung Koroner

Penyakit Jantung Koroner (PJK) adalah penyakit pembuluh darah yang menyuplai makanan dan oksigen untuk otot jantung yang mengalami penyumbatan [4]. Pada umumnya faktor risiko PJK dipengaruhi oleh merokok, obesitas, kurang aktivitas fisik dan tekanan darah tinggi atau hipertensi [5]. Faktor risiko lain dari penyakit jantung terdiri dari faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi dan yang dapat dimodifikasi. Faktor risiko yang dimodifikasi diantaranya adalah umur, riwayat keluarga, jenis kelamin dan obesitas. Sedangkan faktor yang tidak dapat dimodifikasi meliputi hipertensi, diabetes melitus, dislipidemia, kurang aktivitas fisik, diet tidak sehat dan stress [6].

Analisis Survival

Analisis survival menggambarkan analisis tahan hidup dari awal waktu penelitian sampai munculnya kejadian tertentu [1]. Aplikasi *survival time* dalam suatu pengamatan dijelaskan melalui distribusi dari *survival time*. Distribusi *survival time* digambarkan atau dicirikan dengan 3 (tiga) fungsi yaitu: *survivorship function*, *probability density function* dan *hazard function*. Ketiga fungsi ini secara matematis ekuivalen, jika salah satu diketahui maka dua yang lain dapat dicari. Secara praktis, ketiga fungsi survival tersebut dapat digunakan untuk menggambarkan aspek-aspek yang berbeda dari data [7].

Fungsi Kepadatan Peluang

Fungsi kepadatan peluang $f(t)$ didefinisikan sebagai limit peluang individu mengalami kejadian dalam interval yang sangat singkat $(t, t + \Delta t)$ per satuan waktu [8]. Fungsi kepadatan peluang dinyatakan sebagai:

$$f(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P[\text{individu mengalami kejadian pada } (t, t + \Delta t)]}{\Delta t} \quad (1)$$

Fungsi Survival

Fungsi survival adalah peluang suatu individu akan tetap hidup sampai waktu lebih dari t , dimana $t > 0$. Fungsi survival dinotasikan dengan $S(t)$. Jika T adalah variabel acak yang menotasikan waktu survival dari suatu individu, maka $S(t)$ dapat didefinisikan sebagai berikut.

$$\begin{aligned} S(t) &= P(\text{individu bertahan hidup lebih dari } t) \\ &= P(T > t) \\ &= 1 - P(T \leq t) \end{aligned} \tag{2}$$

Fungsi Hazard

Fungsi hazard dari waktu survival T didefinisikan sebagai kelajuan suatu individu untuk mengalami kejadian pada interval yang sangat singkat $(t, t + \Delta t)$ dengan syarat individu tersebut bertahan sampai waktu t [8]. Fungsi hazard dinyatakan sebagai:

$$h(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t < T < t + \Delta t | T > t)}{\Delta t} \tag{3}$$

sehingga apabila dihubungkan dengan fungsi kepadatan peluang, maka diperoleh $f(t) = h(t) \times S(t)$, dengan $S(t)$ adalah fungsi survival terhadap waktu t .

Tipe-tipe Penyensoran

Penyensoran biasanya dilakukan pada data tahan hidup. Observasi tidak tersensor adalah waktu tahan hidup yang dicatat dari individu yang mati selama waktu percobaan, yaitu waktu dari awal percobaan hingga mengalami kematian sedangkan untuk observasi tersensor merupakan waktu tahan hidup suatu individu yang tidak diketahui secara pasti, dengan kata lain dicatat sedikitnya selama waktu percobaan [8]. Menurut [9] dalam analisis survival terdapat tiga tipe penyensoran, yaitu:

- a. Sensor kanan (*right censoring*)
Sensor kanan terjadi karena subjek pengamatan belum mengalami kejadian hingga akhir pengamatan, sedangkan waktu awal dari subjek pengamatan dapat diamati secara penuh.
- b. Sensor kiri (*left censoring*)
Sensor kiri adalah sensor yang terjadi dikarenakan waktu kejadian dari subjek pengamatan tidak teramati pada pengamatan, sehingga waktu kejadian diasumsikan sama dengan waktu pengamatan terdekat dengan waktu kejadian.
- c. Sensor interval (*interval censoring*)
Sensor interval adalah sensor yang waktu survivalnya berada dalam suatu selang tertentu.

Model Cox Proportional Hazard

Model regresi *Cox Proportional Hazard* memiliki sebuah asumsi yang harus terpenuhi, yaitu asumsi *Proportional Hazard* (PH). Metode penaksiran GOF menggunakan uji statistik dalam memeriksa asumsi proporsional suatu peubah sehingga lebih objektif dibandingkan dengan metode grafis. GOF memiliki beberapa macam uji statistik, salah satunya *Schoenfeldresiduals*.

Ukuran yang digunakan untuk mengevaluasi asumsi proporsional adalah nilai- p . Nilai- p tidak signifikan yaitu nilai $p > 0.05$ yang menyatakan asumsi proporsional terpenuhi sedangkan nilai- p yang kecil (nilai $p < 0.05$) menyatakan bahwa kovariat yang diuji tidak memenuhi asumsi proporsional [9].

Model regresi *Cox Proportional Hazard* digunakan untuk mengetahui hubungan antara variabel-variabel prediktor terhadap waktu survival. Fungsi hazard dari individu yang berbeda diasumsikan proporsional setiap waktu. Secara umum model regresi *Cox Proportional Hazard* dinyatakan dengan Persamaan 4 :

$$h(t, x) = h_0(t) \exp[\beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 x_3 + \dots + \beta_p x_p] \quad (4)$$

dengan:

$h(t, x)$: kelajuan suatu individu mengalami kejadian pada waktu t karakteristik $(x = x_1, x_2, \dots, x_p)$.

$h_0(t)$: fungsi hazard dasar (*baseline hazard function*).

Fungsi survival dari model *Cox Proportional Hazard* yaitu :

$$S(t, x) = S_0(t) \exp(\sum_{i=1}^p \beta_i x_i) \quad (5)$$

dengan $S_0(t)$ adalah sebuah fungsi survival saat semua kovariat bernilai nol [10].

Model Accelerated Failure Time

Model *Accelerated Failure Time* menggambarkan hubungan antara probabilitas survival dan himpunan kovariat [10].

Diketahui suatu grup pasien dengan kovariat (x_1, x_2, \dots, x_p) . Modelnya secara matematik ditulis sebagai :

$$S(t, x) = S_0 \left(\frac{t}{\eta(x)} \right) \quad (6)$$

dengan:

$S_0(t)$: fungsi baseline survival

η : faktor percepatan

Rumus dari faktor percepatan yaitu:

$$\eta(x) = \exp(\beta_1 x_{1i} + \beta_2 x_{2i} + \dots + \beta_p x_{pi}) \quad (7)$$

dengan $p = 1, 2, \dots, 7$, $i = 1, 2, \dots, n$.

Keterangan:

β : parameter skala

x : variabel bebas

n : banyaknya data

Fungsi hazard dengan kovariat (x_1, x_2, \dots, x_p) dapat dituliskan:

$$h(t, x) = \left[\frac{1}{\eta(x)} \right] h_0 \left[\frac{t}{\eta(x)} \right] \quad (8)$$

dengan:

$\eta(x)$: faktor percepatan

x : variabel bebas

$h_0(t)$: fungsibaseline hazard

2. Metodologi

Data yang digunakan adalah data pasien penderita penyakit kardiovaskular yaitu data penderita penyakit jantung koroner yang ada di RS Baladhika Husada Jember tahun 2017-2018 sebanyak 116 pasien dengan 4 pasien meninggal dunia dan 110 pasien sembuh, dirujuk kerumah sakit lain dan pulang paksa. Penderita penyakit jantung koroner yang telah meninggal dunia ditandai dengan angka 1 dan penderita penyakit jantung koroner yang mengalami sensor ditandai dengan angka 0. Variabel yang digunakan yaitu variabel respon (Y) adalah lamanya waktu sampai terjadi suatu *event* (kejadian), yaitu pasien penderita penyakit jantung koroner meninggal dunia. *Covariate* atau variabel penjelas (X) yang digunakan dalam penelitian ini adalah jenis kelamin, umur, status hipertensi, status kolesterol, status DM (Diabetes Melitus).

Langkah-langkah yang perlu dilakukan dalam penelitian yaitu mengumpulkan data sekunder kemudian melakukan analisis deskriptif variabel-variabel penjelas dilanjutkan dengan plotting fungsi survival dan fungsi hazard. Kemudian menyusun model *Cox Proportional Hazard* yang didahului dengan uji asumsi *Proportional Hazard* dan dilanjutkan dengan penyusunan model *Accelerated Failure Time* (distribusi weibull, distribusi eksponensial, distribusi log-normal, dan distribusi log-logistik) kemudian menghitung distribusi *survival time* yang meliputi fungsi survival, fungsi hazard dan fungsi densitas dengan menggunakan *hazard ratio* dari model *Cox Proportional Hazard*

dan *time ratio* dari model *Accelerated Failure Time*, dilanjutkan dengan pemilihan model terbaik dengan AIC terkecil dan penarikan kesimpulan serta interpretasi nilai *survival time*.

3. Hasil dan Pembahasan

Penelitian dilakukan dengan menggunakan program aplikasi olah data *Stata* 14 dengan jumlah 114 data pasien, 110 data tersensor dan 4 data tidak tersensor. Hasil analisis deskriptif dari semua variabel yaitu variabel jenis kelamin, usia, status hipertensi, status kolesterol dan status DM dengan jumlah pasien meninggal dunia dan persentase kematian pasien.

Tabel 1. Analisis deskriptif semua variabel bebas

	Jumlah Pasien	Jumlah	%
Jenis Ke-			
lamin			
Laki-laki	59	3	5%
Perempuan	55	1	2%
Usia			
Usia < 45 th	9	0	0
45-54 th	24	1	4%
55-64 th	36	1	3%
65-74 th	30	0	0
Usia \geq 75 th	15	2	13%
Stat.			
Hipertensi			
Tidak Hipertensi	47	3	6%
Hipertensi	47	1	1%
Stat.			
Kolesterol			
Tidak Kolesterol	69	3	4%
Kolesterol	45	1	2%
Status DM			
Tidak DM	76	1	1%
DM	38	3	8%

Berdasarkan analisis deskriptif dari variabel-variabel penjelas tersebut yang memberikan informasi secara umum mengenai ketahanan hidup pasien penderita penyakit jantung koroner yang menunjukkan bahwa variabel dengan kategori pasien penderita penyakit jantung koroner yang berjenis kelamin laki-laki, variabel usia dengan rentan usia lebih dari 75 tahun, dengan status hipertensi normal ketika sistolik <130 mmHg dan diastolik <85 mmHg, status kolesterol dengan tingkat kolesterol <200 mg/dl dan memiliki riwayat penyakit diabetes melitus yang memiliki peluang terjadi *event* (meninggal) yang paling tinggi. Analisis deskriptif telah menghasilkan informasi mengenai variabel penjelas tersebut, kemudian melakukan plotting fungsi survival dan fungsi hazard yang memberikan gambaran ketahanan hidup dan resiko kematian pasien dan dilanjutkan dengan uji asumsi model *Cox Proportional Hazard* yang menyatakan bahwa semua variabel yang digunakan dalam penelitian memenuhi asumsi *Proportional Hazard* dengan $p\text{-value} > 0.05$ dengan estimasi parameter dan nilai *hazard ratio* dari model *Cox Proportional Hazard* seperti berikut.

Tabel 2. Estimasi parameter dan *hazard ratio* model *cox proportional hazard*

Variabel	<i>Hazard Ratio</i>	<i>Koef.</i>
Jenis Kelamin	0.273	-1.299
Usia	1.662	0.508
Status Hipertensi	0.281	-1.271
Status Kolesterol	0.334	-1.097
Status DM	4.769	1.562

Selanjutnya menyusun model *Cox Proportional Hazard*:

$$h(t, x) = h_0(t) \exp[-1.299x_1 + 0.508x_2 - 1.271x_3 - 1.097x_4 + 1.562x_5]$$

Model *Accelerated Failure Time* dengan beberapa distribusi menghasilkan estimasi parameter dan nilai *time ratio* sebagai berikut :

Tabel 3. Estimasi parameter beberapa distribusi

Variabel	Weibull	Ekspensial	Log-normal	Log-logistik
Jenis Kelamin	1.168	1.116	0.967	1.133
Usia	-0.502	-0.483	-0.475	-0.481
Status Hipertensi	1.211	1.164	0.962	1.183
Status Kolesterol	1.051	1.012	0.885	1.044
Status DM	-1.669	-1.611	-1.446	-1.615

Tabel 4. *Time ratio* dari beberapa distribusi

Variabel	Weibull	Ekspo- nensial	Log- normal	Log logistik
Jenis Kelamin	3.216	3.053	2.629	1.133
Usia	0.606	0.617	0.622	-0.481
Status Hipertensi	3.358	3.201	2.616	1.183
Status Kolesterol	2.861	2.751	2.423	1.044
Status DM	0.188	0.199	0.235	-1.615

Kemudian untuk menentukan model terbaik yaitu model dengan nilai AIC terkecil, sebagai berikut.

Tabel 5. Nilai AIC dari distribusi model *cox proportional hazard* dan model *accelerated failure time*

Model	AIC
<i>Cox Proportional Hazard</i>	53.586
<i>Accelerated Failure Time</i>	
Weibull	49.042
Eksponensial	47.049
Log-normal	48.007
Log-logistik	48.725

Berdasarkan Tabel 5 tersebut, model *Accelerated Failure Time* dengan distribusi eksponensial yang lebih baik dari model yang lain. Hal tersebut juga dikemukakan oleh penelitian sebelumnya [11] yang menunjukkan bahwa model *Accelerated Failure Time* lebih baik dari model *Cox Proportional Hazard*, sehingga penyusunan model *Accelerated Failure Time* dengan distribusi eksponensial sebagai berikut.

$$h(t, x) = \exp(-\mu - 1.116x_1 - 0.483x_2 - 1.164x_3 + 1.012x_4 + 1.611x_5).$$

Sehingga *hazard ratio* dari model *cox proportional hazard* dan *time ratio* dari model *accelerated failure time* sebagai berikut:

Tabel 6. Perbandingan model *accelerated failure time* dan model *cox proportional hazard*

Variabel	AFT		Cox PH	
	TR	Koef.	HR	Koef.
Jenis Kelamin	3.053	1.116	0.273	-1.299
Usia	0.617	-0.483	1.662	0.508
Status Hipertensi	3.201	1.164	0.281	-1.271
Status Kolesterol	2.751	1.012	0.334	-1.097
Status DM	0.199	-1.611	4.769	1.562

Nilai distribusi *survival time* dari model *Cox Proportional Hazard* dan model *Accelerated Failure Time* dengan distribusi eksponensial yang meliputi fungsi survival, fungsi hazard dan fungsi densitas dapat ditentukan sebagai berikut.

1. Fungsi Survival ($S(t)$)

Berikut merupakan tabel fungsi survival dari model *Accelerated Failure Time* dan model *Cox Proportional Hazard*.

Tabel 7. Fungsi survival dari model *accelerated failure time* dan model *cox proportional hazard*

Variabel	<i>AFT</i>	<i>Cox PH</i>
Jenis Kelamin	0.003(t)	0.008(t)
Usia	0.016(t)	0.009(t)
Status Hipertensi	0.003(t)	0.008(t)
Status Kolesterol	0.003(t)	0.008(t)
Status DM	0.048(t)	0.009(t)

Tabel 7 tersebut merupakan bentuk fungsi survival antara kedua model dengan t waktu tertentu yang akan menunjukkan peluang bertahan hidup pasien penderita penyakit jantung koroner.

2. Fungsi Hazard ($h(t)$)

Berikut merupakan tabel fungsi hazard dari model *Accelerated Failure Time* dan model *Cox Proportional Hazard*.

Tabel 8. Fungsi hazard dari model *accelerated failure time* dan model *cox proportional hazard*

Variabel	<i>AFT</i>	<i>Cox PH</i>
Jenis Kelamin	0.001(t)	0.004(t)
Usia	0.004(t)	0.108(t)
Status Hipertensi	0.001(t)	0.004(t)
Status Kolesterol	0.001(t)	0.005(t)
Status DM	0.042(t)	0.104(t)

Tabel 8 tersebut merupakan bentuk fungsi hazard antara kedua model dengan t waktu tertentu yang menunjukkan kelajuan kematian pasien penderita penyakit jantung koroner.

3. Fungsi Densitas ($f(t)$)

Berikut merupakan tabel fungsi densitas dari model *Accelerated Failure Time* dan model *Cox Proportional Hazard*.

Tabel 9. Fungsi hazard dari model *accelerated failure time* dan model *cox proportional hazard*

Variabel	<i>AFT</i>	<i>Cox PH</i>
Jenis Kelamin	$3 \times 10^{-6}(t)$	$32 \times 10^{-6}(t)$
Usia	$64 \times 10^{-6}(t)$	$\frac{972}{\times 10^{-6}(t)}$
Status Hipertensi	$3 \times 10^{-6}(t)$	$32 \times 10^{-6}(t)$
Status Kolesterol	$3 \times 10^{-6}(t)$	$4 \times 10^{-6}(t)$
Status DM	$202 \times 10^{-6}(t)$	$\frac{936}{\times 10^{-6}(t)}$

Tabel 9 tersebut merupakan bentuk fungsi hazard antara kedua model dengan t waktu tertentu yang menunjukkan peluang kematian pasien penderita penyakit jantung koroner.

Berdasarkan lama waktu pasien penyakit jantung koroner yang dirawat dirumah sakit dengan t selama 1 hari hingga 9 hari dan 11 hari, maka didapat nilai distribusi *survival time* paling tinggi pada waktu $t=11$ hari, sebagai berikut.

Tabel 10. Fungsi survival ($s(t)$) model *cox proportional hazard* dan *accelerated failure time*

Variabel	<i>AFT</i>	<i>Cox PH</i>
Jenis Kelamin	0.033	0.088
Usia	0.176	0.099
Status Hipertensi	0.033	0.088
Status Kolesterol	0.033	0.088
Status DM	0.528	0.099

Tabel 10 tersebut merupakan bentuk fungsi survival antara kedua model dengan $t=11$ yang akan menunjukkan peluang bertahan hidup pasien penderita penyakit jantung koroner.

Tabel 11. Fungsi hazard ($h(t)$) model *cox proportional hazard* dan *accelerated failure time*

Variabel	<i>AFT</i>	<i>Cox PH</i>
Jenis Kelamin	0.010	0.040
Usia	0.040	0.998
Status Hipertensi	0.010	0.040
Status Kolesterol	0.010	0.050
Status DM	0.420	0.974

Tabel 11 tersebut merupakan bentuk fungsi hazard antara kedua model dengan $t=11$ yang menunjukkan kelajuan kematian pasien penderita penyakit jantung koroner.

Tabel 12. Fungsi densitas ($f(t)$) model *cox proportional hazard* dan *accelerated failure time*

Variabel	AFT	Cox PH
Jenis Kelamin	0.000	0.000
Usia	0.001	0.011
Status Hipertensi	0.000	0.000
Status Kolesterol	0.000	0.000
Status DM	0.022	0.012

Tabel 12 tersebut merupakan bentuk fungsi hazard antara kedua model dengan $t = 11$ yang menunjukkan peluang kematian pasien penderita penyakit jantung koroner.

Berdasarkan distribusi survival tersebut, fungsi survival atau peluang bertahan hidup model *Accelerated Failure Time* menunjukkan persentase tertinggi sebesar 52,8% dibandingkan dengan persentase pada model *Cox Proportional Hazard* sebesar 9,9% dengan lama waktu perawatan selama 11 hari yang dipengaruhi oleh status DM sedangkan kelajuan kematian paling tinggi model *Cox Proportional Hazard* sebesar 99,8% dan 4% untuk model *Accelerated Failure Time* dengan lama waktu bertahan hidup hingga pasien tersebut meninggal dunia selama 11 hari yang dipengaruhi oleh faktor usia, serta peluang kematian sebesar 2,2% dari model *Accelerated Failure Time* dan 1,2% dari model *Cox Proportional Hazard* yang dipengaruhi oleh status DM dengan lama waktu pasien bertahan hidup hingga pasien tersebut meninggal dunia selama 11 hari.

4. Kesimpulan

Model *Accelerated Failure Time* dalam menduga *survival time* merupakan model yang lebih baik dari model *Cox Proportional Hazard*, karena model *Accelerated Failure Time* menghasilkan nilai AIC yang lebih kecil dan memiliki nilai *time ratio* yang lebih kecil dibandingkan *hazard ratio* dari model *Cox Proportional Hazard*. Model *Accelerated Failure Time* dan model *Cox Proportional Hazard* dalam menduga *survival time* paling dominan dipengaruhi oleh faktor usia dan status DM dengan waktu perawatan atau lama waktu pasien tersebut bertahan hidup hingga meninggal dunia adalah selama 11 hari namun dengan nilai distribusi *survival time* yang berbeda antara penggunaan model *Cox Proportional Hazard* dan model *Accelerated Failure Time*.

Daftar Pustaka

- [1] Collet, D. (2004). *Modelling Survival data in Medical Research*. Second edition. London: Chapman dan Hall.
- [2] Cooper, C., Fletcher, J., Fyall, A., Gilbert, D., and Wanhill, S. (2005). *Tourism: Principles and Practice*. Madrid: Mateu – Cromo Artes Graficas.
- [3] Jiezhi, Qi. (2009). *Comparison of Proportional Hazards and Accelerated Failure Time Models. Thesis of Graduate Studies and Research of Master of Science*. Saskatoon: University of Saskatchewan.
- [4] Kementerian Kesehatan RI. (2014). *Situasi Kesehatan Jantung*. Jakarta: Infodatin.
- [5] Kleinbaum, D. G. dan Klein, M. (2012). *Survival Analysis a Self-Learning Text*. New York: Springer
- [6] Kurniadi, H. (2013). *Stop Gejala Penyakit Jantung Koroner*. Yogyakarta: Familia.
- [7] Lee, E. T. dan Wang, J. W. (2003). *Statistical Methods for Survival Data Analysis. Third Edition*. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.
- [8] Marisa, Yozza, H. dan Maiyastri. (2010). Model Regresi Cox Proportional Hazard Pada Laju Tamat Mahasiswa Jurusan Matematika Universitas Andalas. *Skripsi*. Padang: Universitas Andalas.
- [9] Muthaminah. (2007). Perbandingan Model Cox Proportional Hazard Dan Model Parametrik Berdasarkan Analisis Residual. *Skripsi*. Jakarta: UIN Syarif Hidayatullah.
- [10] Safitri, C. A. (2012). Model Parametrik Weibull Accelerated Failure Time. *Skripsi*. Depok: Universitas Indonesia.
- [11] World Health Organization. (2013). *World Health Statistic 2013*. Geneva: WHO Press.