

**MODEL MIXTURE SURVIVAL SPASIAL DENGAN FRAILITY  
BERDISTRIBUSI CONDITIONALLY AUTOREGRESSIVE (CAR) PADA  
KASUS KEJADIAN DEMAM BERDARAH DENGUE (DBD)  
DI KABUPATEN PAMEKASAN**

Maylita Hasyim<sup>1</sup>, Nur Iriawan<sup>2</sup>

<sup>1,2</sup> Jurusan Statistika, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam  
Institut Teknologi Sepuluh Nopember

Jl. Arif Rahman Hakim 1, Surabaya, 60111

E-mail: <sup>1</sup>maylita.hasyim10@mhs.statistika.its.ac.id, <sup>2</sup>nur\_i@statistika.its.ac.id

**Abstract**

Dengue Hemorrhagic Fever (DHF) is the most famous tropical disease in Indonesia. This disease has been spread by *Aedes Aegypti*. This type of mosquito can be found in many places in Indonesia, included East Java especially Pamekasan (Madura) which has the high incidence rate of DHF since January 2009. This research employed Bayesian Mixture Survival Spatial to analyze factors that influence patient's DHF recovery from Pamekasan Hospital. Model includes spatial random effects (spatial frailty) Conditional Autoregressive (CAR) terms to overcome its unexplained spatial dependencies in the model. The Queen's contiguity matrix is used as weighted matrix. Spatial autocorrelation statistic Moran's I show that the statistical Moran's I equal to 0.1993 and Z-value equal to 2.411 so it can be concluded that there is a significant space/spatial influence in the DHF's incidence rate in each sub-district in Pamekasan. 2-parameter Weibull distribution is the most appropriate distribution to modeling DHF patient's healing rate. Survival function of DHF's patient was gradually decline along with patient's length of hospitalization, but hazard function was increasing gradually. For the first mixture component, factors that could affect the DHF patient's healing rate, that is patient's gender and hematocrit's rate, and factor that influence significantly for the second mixture component is hematocrit's rate.

**Keywords :** *dengue hemorrhagic fever, mixture, survival, frailty, spatial*

**Abstrak**

Demam Berdarah Dengue (DBD) merupakan jenis penyakit tropis yang paling terkenal di Indonesia. Penyakit ini ditularkan melalui nyamuk *Aedes Aegypti*. Jenis nyamuk ini dapat ditemukan di seluruh wilayah Indonesia, termasuk provinsi Jawa Timur, khususnya Kabupaten Pamekasan (Madura) dengan jumlah penderita DBD semakin meningkat sejak Januari 2009. Penelitian ini menggunakan metode Bayesian *Mixture Survival* Spasial untuk menganalisis faktor-faktor yang mempengaruhi laju kesembuhan pasien DBD yang berasal dari RS Pamekasan. Model menyertakan efek random (*frailty* spasial) *Conditionally Autoregressive* (CAR) untuk mengatasi kebergantungan spasial yang tidak terjabarkan dalam model. Penelitian ini menggunakan matriks pembobot Queen's contiguity. Pengujian autokorelasi spasial dengan statistik Uji Moran's I menunjukkan nilai statistik Moran's I sebesar 0.1993 dan nilai Z-value sebesar 2.411 sehingga disimpulkan bahwa terdapat pengaruh ruang yang signifikan pada

kejadian DBD di tiap kecamatan di Pamekasan. Distribusi Weibull 2-parameter merupakan distribusi yang paling sesuai untuk memodelkan laju kesembuhan pasien DBD. Fungsi *survival* pasien DBD menurun seiring lamanya waktu rawat inap, sedangkan fungsi *hazard* semakin meningkat. Pada komponen *mixture* pertama, faktor yang berpengaruh signifikan terhadap laju kesembuhan pasien DBD yaitu faktor jenis kelamin dan kadar hematokrit. Sedangkan faktor yang berpengaruh pada komponen *mixture* kedua yaitu kadar hematokrit.

**Kata kunci :** demam berdarah dengue, mixture, survival, frailty, spasial

## 1. PENDAHULUAN

Indonesia merupakan negara tropis dengan curah hujan yang cukup tinggi. Pada musim penghujan, organisme penyebab penyakit tumbuh dengan subur dan menyebar dengan sangat cepat sehingga muncul sejumlah penyakit berbahaya yang khas untuk negara tropis, salah satunya yaitu penyakit Demam Berdarah Dengue (DBD). Penyakit DBD ini telah menyebar di seluruh wilayah Indonesia, termasuk provinsi Jawa Timur, khususnya Kabupaten Pamekasan (Madura) dengan jumlah penderita DBD semakin meningkat sejak Januari 2009. Dari ribuan kasus DBD di Indonesia, ratusan diantaranya berujung pada kematian. Penanganan atau perawatan yang tidak tepat dapat menyebabkan *Case Fatality Rate* (CFR) DBD melampaui angka 20% yang berujung pada kematian.

Berdasarkan hal tersebut maka sangat penting untuk mengetahui karakteristik pasien DBD dan faktor-faktor yang mempengaruhi kecepatan sembuh pasien serta seberapa besar laju kesembuhan pasien dengan mengetahui faktor-faktor tersebut sehingga dapat menjadi informasi berharga bagi tenaga medis dalam menangani pasien DBD. Faktor-faktor yang diduga berpengaruh terhadap kecepatan sembuh pasien DBD meliputi jenis kelamin, usia, kadar hematokrit, dan jumlah trombosit. Selain itu, faktor spasial (faktor lokasi dimana pasien itu tinggal atau lokasi dimana kejadian DBD tersebut terjadi) seringkali juga mempengaruhi laju kesembuhan pasien [1].

Variabel respon pada penelitian ini berupa lama kesembuhan pasien (lama rawat inap) sampai pasien dinyatakan sembuh/meninggal/penelitian berakhir sehingga penelitian ini dihadapkan pada masalah adanya data yang tidak teramati yang menyebabkan munculnya data yang tidak lengkap atau data tersensor. Analisis *survival* menjadi solusi bagi permasalahan ini [2]. Berdasarkan penemuan fenomena data *survival* DBD di Kabupaten Pamekasan yang telah dilakukan mempunyai pola uni-modal dengan signifikansi rendah maka diduga sangat kuat adanya kecenderungan mempunyai pola *mixture* [3]. Oleh karena itu, penelitian ini menggunakan metode *mixture survival* spasial dengan menyertakan efek random (*frailty*) *Conditionally Autoregressive* (CAR) melalui pendekatan Bayesian untuk menyelesaikan permasalahan di atas.

## 2. TINJAUAN PUSTAKA

### **Analisis Survival**

Analisis *survival* adalah salah satu metode statistika untuk menganalisis data dimana variabel responnya berupa waktu sampai suatu *event* terjadi. *Event* didefinisikan sebagai peristiwa ekstrim yang mungkin terjadi pada individu, misalnya kesembuhan setelah dilakukan proses pengobatan [4]. Sumber kesulitan data pada analisis *survival* yaitu data tersensor. Data tersensor yaitu kemungkinan seorang individu tidak bisa diobservasi sampai terjadinya *failure event* atau lama waktu *survival* hanya sebagian.

### **Fungsi Survival dan Fungsi Hazard**

Jika  $T$  melambangkan waktu *survival* dan mempunyai distribusi peluang  $f(t)$  maka fungsi distribusi kumulatif dinyatakan sebagai berikut:

$$F(t) = P(T < t) = \int_0^t f(u) du. \quad (1)$$

Fungsi *survival*  $S(t)$  dapat dinyatakan sebagai peluang seorang individu untuk bertahan lebih lama dari suatu waktu  $t$  dan dinyatakan melalui persamaan berikut [5].

$$S(t) = P(T > t) = 1 - P(T \leq t) = 1 - F(t). \quad (2)$$

Sedangkan fungsi *hazard* untuk menaksir peluang individu mengalami suatu *event* dalam waktu ke- $t$  atau dalam kasus ini merupakan terjadinya kesembuhan dan dinyatakan melalui persamaan berikut [4].

$$h(t)dt = P(t \leq T < t + \Delta t | T \geq t). \quad (3)$$

### **Model Hazard Proporsional**

Nilai variabel prediktor pada model *hazard* proporsional dinyatakan oleh vektor  $\mathbf{x}$ , dimana  $\mathbf{x} = (x_1, x_2, \dots, x_p)$ . Fungsi *baseline hazard* dinyatakan sebagai  $h_0(t)$  merupakan fungsi *hazard* untuk tiap-tiap individu dimana semua variabel prediktor dalam vektor  $\mathbf{x}$  bernilai 0. Model *hazard* proporsional diberikan dalam persamaan berikut [5].

$$h(t) = h_0(t) \exp(\beta^T \mathbf{x}), \quad (4)$$

atau dapat dijabarkan sebagai,

$$h(t) = h_0(t) \exp(\beta_1 x + \beta_2 x + \dots + \beta_p x). \quad (5)$$

### **Asumsi Hazard Proporsional**

Asumsi pemodelan yang harus dipenuhi dalam regresi *cox* yaitu asumsi *hazard* proporsional yang berarti fungsi *hazard* harus proporsional setiap waktu [6]. Asumsi proporsional tersebut dapat diketahui dengan melihat pola plot  $-\ln[-\ln S(t)]$  terhadap waktu *survival* untuk setiap variabel prediktor dengan skala kategorik. Asumsi *hazard* proporsional terpenuhi jika pola plot antar kategori dalam variabel prediktor membentuk pola yang sejajar [4].

### **Odds Ratio**

*Odds ratio* merupakan suatu ukuran yang digunakan untuk mengetahui tingkat resiko (kecenderungan) yaitu perbandingan antara *odd* individu dengan kondisi variabel prediktor  $X$  pada kategori sukses dengan kategori gagal [6]. Nilai estimasi dari *odds ratio* diperoleh dengan mengeksponensialkan koefisien regresi Cox masing-masing variabel prediktor yang signifikan berhubungan dengan *hazard rate*-nya.

### **Model Spasial Survival**

Data waktu hingga terjadinya suatu peristiwa (*time-to-event data*) seringkali dikelompokkan ke dalam strata-strata/kelompok-kelompok, seperti wilayah geografis atau daerah bencana [7]. Misalkan  $t_{ij}$  menyatakan waktu hingga terjadinya suatu *event* atau waktu hingga suatu individu  $j$  ( $j=1,2,\dots,n_i$ ) dalam strata/kelompok  $i$  ( $i=1,2,\dots,I$ )

mengalami kesembuhan, sedangkan  $\mathbf{x}_{ij}$  menyatakan vektor dari *covariate* yang mempengaruhi kejadian tersebut, maka asumsi *hazard* proporsional  $h(t_{ij}; \mathbf{x}_{ij})$  memungkinkan untuk membentuk model semiparametrik *cox* dengan *hazard rate*,

$$h(t_{ij}; \mathbf{x}_{ij}) = h_0(t_{ij}) \exp(\boldsymbol{\beta}^T \mathbf{x}_{ij}), \quad (6)$$

dimana *baseline hazards* ( $h_0$ ) hanya dipengaruhi oleh hasil perkalian dari bentuk eksponensial yang menyertakan *covariate*. Dalam model yang menyertakan *frailty*, maka persamaan (6) kemudian dapat diperluas menjadi,

$$h(t_{ij}; \mathbf{x}_{ij}) = h_0(t_{ij}) \exp(\boldsymbol{\beta}^T \mathbf{x}_{ij} + W_i), \quad (7)$$

dimana  $W_i$  merupakan bentuk *stratum-specific frailty* yang dibentuk untuk menyatakan perbedaan antar strata. Dalam model parametrik Weibull maka *hazard rate* yang menyertakan *frailty* dalam persamaan (7) akan berkembang menjadi,

$$h(t_{ij}; \mathbf{x}_{ij}) = \rho t_{ij}^{\rho-1} \exp(\boldsymbol{\beta}^T \mathbf{x}_{ij} + W_i), \quad (8)$$

dimana  $\rho$  merupakan parameter bentuk dari *baseline hazard*.

Model pada pendekatan spasial *survival* dibentuk dari data *survival* yang tersusun secara spasial, artinya *frailties*  $W_i$  dari kelompok/strata yang saling berdekatan menggambarkan kemungkinan bahwa kelompok/strata tersebut memiliki nilai/karakteristik yang serupa, misalnya kelompok kecamatan di sebuah kabupaten [7]. Susunan ruang/spasial dari kelompok-kelompok tersebut dapat dimodelkan dalam beberapa cara, tetapi secara umum terdapat 2 cara yaitu,

1. Pendekatan geostatistik, yaitu menggunakan lokasi geografis (lintang dan bujur).
2. Pendekatan *lattice*, yaitu menggunakan posisi relatif suatu strata/kelompok terhadap kelompok/strata yang lain (*neighboring*).

### Autokorelasi Spasial

Dalam menentukan autokorelasi spasial, terdapat dua macam perhitungan yaitu Global dan Lokal Autokorelasi Spasial. Autokorelasi global spasial menyatakan semua elemen ketetangaan dalam matriks observasi dihitung dalam suatu persamaan yang menghasilkan satu nilai bersama, contohnya Moran's  $I$ . Autokorelasi lokal spasial hanya memfokuskan pada nilai autokorelasi spasial suatu daerah dan matriks observasi yang sesuai sehingga diperoleh nilai sebanyak jumlah ketetangaan yang ada, contohnya LISA. Penelitian ini menggunakan perhitungan autokorelasi global spasial Moran's  $I$  sebagai berikut,

$$I = \frac{n}{\sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n w_{ij}} \frac{\sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n w_{ij} (y_i - \bar{y})(y_j - \bar{y})}{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}, \quad (9)$$

### Model Mixture

Setiap subpopulasi merupakan suatu komponen dari populasinya yang tersusun secara *mixture* dengan proporsi yang bervariasi untuk setiap komponennya. Setiap komponen bisa memiliki distribusi yang sama maupun berbeda dengan komponen lainnya. Anggap terdapat dua komponen dalam sebuah *mixture* sehingga terdapat dua komponen fungsi *hazard*, namakan  $h_{i1}(t)$  dan  $h_{i2}(t)$  sebagai komponen fungsi *hazard* pertama dan kedua, maka model *hazard* proporsional untuk *mixture survival* yang disusun oleh kedua

komponen tersebut akan dapat dituliskan :

$$h_i(t) = \pi_1 h_{i1}(t) + \pi_2 h_{i2}(t) \quad , \quad \pi_1 + \pi_2 = 1.$$

dengan

$\pi_1$  : Nilai proporsi dari komponen *mixture* pertama

$\pi_2$  : Nilai proporsi dari komponen *mixture* kedua

$h_{i1}(t)$  : Fungsi hazard dari komponen *mixture* pertama

$h_{i2}(t)$  : Fungsi hazard dari komponen *mixture* kedua

Salah satu distribusi probabilitas data adalah distribusi Weibull dengan fungsi *hazard*,

$$h_0(t) = \mu \rho t^{\rho-1} \quad (10)$$

dengan  $\mu$  adalah parameter skala dan  $\rho$  adalah parameter bentuk. Jadi, model *mixture* Weibull *hazard* proporsional dapat ditulis sebagai berikut:

$$h_i(t) = \pi_1 \mu_1 \rho_1 t^{\rho_1-1} \exp(\beta_1^T x_{i1}) + \pi_2 \mu_2 \rho_2 t^{\rho_2-1} \exp(\beta_2^T x_{i2}) \quad (11)$$

$\beta^T x_i$  merupakan komponen linear dari model.

### Pendekatan Bayesian pada Distribusi *Mixture*

Pada pendekatan Bayesian, data yang diobservasi disebut  $x$  dan parameter data adalah  $\theta$ . Teorema Bayes digunakan untuk menentukan distribusi  $\theta$  dengan syarat  $x$ , yaitu:

$$p(\theta | x) = \frac{l(x | \theta) p(\theta)}{p(x)} \quad (12)$$

dimana  $p(x)$  adalah *normalized constant* sehingga posterior dalam (12) dapat dituliskan,

$$p(\theta | x) \propto p(\theta) l(x | \theta) \quad (13)$$

Pada persamaan (13) memperlihatkan bahwa distribusi posterior akan proporsional saat *likelihood* data dikalikan distribusi priornya. Sehingga, jika (13) ini diterapkan pada model *mixture*, maka  $\theta$  dapat dinyatakan sebagai sebuah vektor parameter yang memuat semua parameter model *mixture* [8].

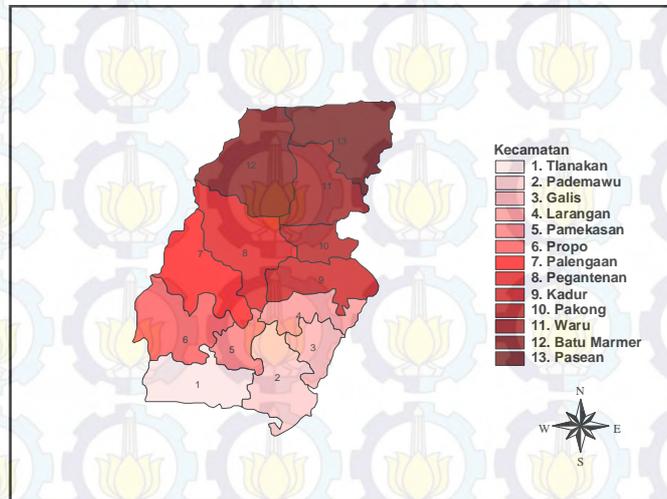
### Demam Berdarah Dengue (DBD)

Demam Berdarah Dengue (DBD) atau *Dengue Haemorrhagic Fever* (DHF) merupakan penyakit infeksi di daerah tropis yang disebabkan oleh virus dengue, yang termasuk dalam genus *Flavivirus*, keluarga *Flaviviridae*. Penyakit DBD ditularkan melalui gigitan nyamuk *Aedes Aegypti* (betina). Terdapat banyak unsur yang berperan dalam penularan infeksi virus dengue, antara lain faktor virus (*agent*), faktor host, dan faktor lingkungan. Diagnosis DBD berdasarkan ketetapan WHO (2009) meliputi : demam akut, trombositopenia (jumlah trombosit  $<100.000/\mu\text{l}$ ), dan Terdapat minimal 1 tanda kebocoran plasma (peningkatan maupun penurunan kadar hematokrit  $>20\%$ ).

## 3. METODE

Data yang digunakan dalam penelitian ini adalah data sekunder tentang keadaan pasien rawat inap DBD di RS Pamekasan Madura yang melibatkan faktor spasial area/poligon/*lattice*, waktu rekam medis mulai 1 Januari 2009 sampai 31 Maret 2010. Data yang diambil adalah data lama waktu rawat inap hingga dinyatakan boleh pulang, yang dinyatakan sebagai *failure event*. Faktor spasial dinyatakan dengan kedekatan antara lokasi

satu dengan lokasi yang lain (matriks *adjacent*). Berikut peta Pamekasan pada Gambar 1.



Gambar 1 Peta Kecamatan di Kabupaten Pamekasan (Madura)

Variabel respon dalam penelitian ini yaitu variabel lama rawat inap yang disimbolkan dengan  $t$ , yaitu lama rawat inap pasien demam berdarah sampai dengan dinyatakan boleh pulang karena keadaan membaik dan berada dalam batas periode penelitian (dalam satuan hari). Status tersensor ( $\delta$ ) seorang pasien didefinisikan sebagai  $\delta = 0$  merupakan data tersensor jika pasien rawat inap tidak mengalami *failure event* dan  $\delta = 1$  merupakan data tidak tersensor jika pasien rawat inap dinyatakan boleh pulang karena keadaan membaik dan berada dalam batas periode penelitian. Sedangkan variabel prediktor yang digunakan meliputi variabel jenis kelamin ( $X_1$ ) yang dikategorikan menjadi 1 : perempuan dan 2 : laki-laki; usia ( $X_2$ ); kadar hematokrit ( $X_3$ ), dan jumlah trombosit ( $X_4$ ). Selain itu, variabel spasial juga disertakan yang dinyatakan dengan data *lattice* kecamatan asal penderita.

Langkah-langkah analisis berdasarkan tujuan penelitian dijabarkan sebagai berikut,

- (1) Mengkaji model *mixture survival* dengan mempertimbangkan adanya pengaruh lokasi (spasial) menggunakan pendekatan bayesian dengan langkah-langkah berikut : menambahkan efek random spasial (*spatial frailty term*) pada model *hazard* proporsional sehingga diperoleh persamaan (7) dan (8); menentukan distribusi prior dan *joint distribution*; dan menentukan estimasi parameter model *mixture survival* spasial dengan menggunakan MCMC dan *Gibbs sampling*.
- (2) Mendeskripsikan karakteristik pasien DBD RS Pamekasan berdasarkan masing-masing variabel prediktor, yaitu dengan melakukan analisis statistik deskriptif.
- (3) Menentukan model *mixture survival* spasial dengan *frailty* berdistribusi CAR pada kejadian DBD di Kabupaten Pamekasan berdasarkan faktor-faktor yang mempengaruhi laju kesembuhan penderita, dengan urutan langkah-langkah sebagai berikut,
  - a. Menentukan Bobot spasial, yaitu cara input peta wilayah Kabupaten Pamekasan ke dalam program paket WinBUGS kemudian menentukan matriks *adjacent*.
  - b. Melakukan pengujian “autokorelasi spasial” pada data jumlah pasien DBD masing-masing kecamatan dengan perhitungan statistik uji Moran’s  $I$
  - c. Melakukan pengujian asumsi pemodelan *hazard* proporsional
  - d. Menguji distribusi data waktu *survival* (lama rawat inap)

- e. Menentukan model dan parameter model spasial *survival* menggunakan simulasi MCMC, dengan langkah-langkah : menentukan model dan parameter model *survival* ( $\rho$  dan  $\mu$ ), menentukan matriks penimbang spasial (*weighted matrix*); menentukan distribusi efek random spasial; menentukan mean dan varians dari distribusi efek random spasial; mengestimasi parameter model *survival* dengan efek random spasial  $\rho$ ,  $\beta$  dan  $\lambda$  serta proporsi ( $\pi$ ) untuk komponen *mixture* melalui simulasi MCMC dengan *Gibbs sampling*; membentuk model *mixture survival* spasial berdasarkan parameter model yang telah diperoleh; interpretasi model *mixture survival* spasial untuk masing-masing komponen *mixture*; dan menentukan laju kesembuhan (*hazard rate*) pasien untuk masing-masing kecamatan pada tiap komponen *mixture*.

#### 4. HASIL DAN PEMBAHASAN

##### Model *Mixture Survival* Spasial dengan *Frailty* Berdistribusi CAR

###### - Penambahan Efek Random (*Frailty*) dalam Model *Hazard Proporsional*

Model *frailty* bertujuan untuk menyertakan efek random yang tidak teramati ke dalam fungsi *hazard* sehingga mampu mewakili heterogenitas data [6]. Model *hazard* proporsional yang telah dijabarkan pada persamaan (5) yang menyertakan efek random (*frailty*) dapat dinyatakan sebagai berikut,

$$h(t_{ij}; x_{ij}) = h_0(t_{ij}) \exp(\beta_1 x_{1ij} + \beta_2 x_{2ij} + \dots + \beta_p x_{pij} + W_i), \quad (14)$$

dimana  $W_i$  merupakan bentuk *stratum-specific frailty* yang dibentuk untuk menyatakan perbedaan antar strata/grup, dengan  $W_i$  diasumsikan identik, independen, dan  $W_i \stackrel{i.i.d.}{\sim} N(0, \sigma^2)$

###### - Penambahan Efek Random Spasial (*Spatial Frailty*) dalam Model *Hazard Proporsional*

Model *survival* dengan melibatkan efek spasial berarti bahwa data *survival* dikelompokkan ke dalam strata-strata, baik secara geografis maupun berdasarkan penyebaran unit/obyek pengamatan tertentu sehingga model *survival* yang dihasilkan telah mengakomodir kebergantungan antar strata terhadap variabel prediktor tertentu. Dalam hal ini efek random (*frailty*) mewakili heterogenitas spasial antar strata pengamatan, sehingga fungsi *hazard* dengan melibatkan efek random spasial (*spatial frailty*) dapat dirumuskan,

Fungsi *hazard* unit  $j$  daerah ke-1

$$h(t_{1j}; x_{1j}) = h_0(t_{1j}) \exp(\beta_1 x_{11j} + \beta_2 x_{21j} + \dots + \beta_p x_{p1j} + W_1^*),$$

Fungsi *hazard* unit  $j$  daerah ke-2

$$h(t_{2j}; x_{2j}) = h_0(t_{2j}) \exp(\beta_1 x_{12j} + \beta_2 x_{22j} + \dots + \beta_p x_{p2j} + W_2^*),$$

⋮

Fungsi *hazard* unit  $j$  daerah ke- $i$

$$h(t_{ij}; x_{ij}) = h_0(t_{ij}) \exp(\beta_1 x_{1ij} + \beta_2 x_{2ij} + \dots + \beta_p x_{pij} + W_i^*),$$

⋮

Fungsi *hazard* unit  $j$  daerah ke- $s$

$$h(t_{sj}; x_{sj}) = h_0(t_{sj}) \exp(\beta_1 x_{1sj} + \beta_2 x_{2sj} + \dots + \beta_p x_{psj} + W_s^*), \quad (15)$$

dengan,  $x_1, x_2, \dots, x_p$  merupakan variabel prediktor ke-1 hingga ke- $p$   
 $i = 1, 2, \dots, s$  menyatakan daerah/lokasi ke-1 hingga ke- $s$

$j$  menyatakan unit pengamatan, dimana masing-masing daerah/lokasi memiliki banyak unit pengamatan yang berbeda-beda

#### - Join Distribusi dan Distribusi Prior

Distribusi CAR digunakan sebagai distribusi prior untuk parameter  $\nu$  yang mewakili efek random (*frailty*) yang saling berkorelasi secara spasial, dapat dinyatakan,

$$\mathbf{W}^* | \lambda \sim \text{CAR}(\lambda)$$

dimana  $\lambda = 1/\nu$ , sedangkan bentuk umum dari prior CAR yang memiliki join distribusi proporsional sebagai berikut,

$$\lambda^{I/2} \exp\left[-\frac{\lambda}{2} \sum_i \sum_{adj\ i'} (W_i^* - W_{i'}^*)^2\right] \propto \lambda^{I/2} \exp\left[-\frac{\lambda}{2} \sum_{i=1}^I m_i W_i^* (W_i^* - \bar{W}_i^*)\right].$$

(16)

dimana:  $i$  dan  $i'$ : Wilayah yang saling bertetangga

$\bar{W}_i^* = m_i^{-1} \sum_{j=1}^I W_j^*$  yang merupakan rata-rata dari  $W_j^*$  yang bertetangga dengan  $W_i^*$ ,

$i\ adj\ j$  merupakan daerah yang saling bertetangga

$m_i$  : Jumlah tetangga yang dimiliki oleh daerah  $i$

#### - Estimasi Parameter Model *Mixture Survival* Spasial Menggunakan *Markov Chain Monte Carlo* (MCMC) dan *Gibbs Sampler*

Estimasi parameter model *mixture survival* spasial melalui *Gibbs Sampling* dapat digambarkan sebagai berikut,

1. Menentukan nilai awal (*initial value*) untuk masing-masing parameter

$$(\rho^0, \lambda^0, \beta_1^0, \dots, \beta_p^0)$$

2. Didapatkan urutan acak sebagai berikut,

$$\rho^1 \text{ dari } p(\rho|t, \lambda^0, \beta_1^0, \dots, \beta_p^0)$$

$$\lambda^1 \text{ dari } p(\lambda|t, \rho^0, \beta_1^0, \dots, \beta_p^0)$$

$$\beta_1^1 \text{ dari } p(\beta_1|t, \rho^0, \lambda^0, \beta_2^0, \dots, \beta_p^0)$$

⋮

$$\beta_p^1 \text{ dari } p(\beta_p|t, \rho^0, \lambda^0, \beta_1^0, \dots, \beta_{p-1}^0)$$

3. Mengulangi langkah ke-dua hingga kondisi konvergen

Model *mixture* Weibull spasial *hazard* proporsional dengan dua komponen *mixture* yang mengikuti distribusi Weibull 2-parameter dapat dinyatakan sebagai berikut,

$$h_i(t) = \pi_1 (\rho_1 t^{\rho_1 - 1} \exp(\beta_1^T x_{i1} + W_i^*)) + \pi_2 (\rho_2 t^{\rho_2 - 1} \exp(\beta_2^T x_{i2} + W_i^*)) \quad (17)$$

dengan,

$\pi_1$  = proporsi komponen *mixture* pertama

$\pi_2 = (1 - \pi_1)$  = proporsi komponen *mixture* kedua

$\rho_1$  = parameter komponen *mixture* pertama

$\rho_2$  = parameter komponen *mixture* kedua

$\beta^T x_i$  = komponen linear dari model atau indeks indikasi untuk kelompok ke- $i$   
 $W_i^*$  = efek random spasial (*spatial frailty*) kelompok ke- $i$

### Karakteristik Pasien DBD RS Pamekasan

Tabel 1 menunjukkan bahwa waktu *survival* pasien (lama rawat inap) paling kecil adalah lama rawat inap selama 1 hari dan rawat inap paling lama sebesar 9 hari. Rata-rata usia pasien DBD sekitar 10 tahun, yang masih tergolong anak-anak. Rata-rata kadar hematokrit pasien ketika pertama kali masuk RS Pamekasan sekitar 43%, sedangkan nilai maksimum kadar hematokrit sebesar 58% yang bisa dikategorikan tinggi karena >46%. Rata-rata jumlah trombosit sekitar 66300/ $\mu$ l dan nilai minimum sebesar 10000/ $\mu$ l yang dapat dikategorikan sangat rendah karena sangat jauh di bawah angka 100000/ $\mu$ l.

Tabel 1 Deskriptif Pasien Demam Berdarah

Variabel	Mean	StDev	Minimum	Maksimum
Waktu Survival (Y)	4.050	1.545	1	9
Usia ( $X_2$ )	9.983	7.3932	2.0	48.0
Kadar Hematokrit ( $X_3$ )	43.29	5.747	14	58
Jumlah Trombosit ( $X_4$ )	66300	49031.051	10000	323000

### Model *Mixture Survival* Spasial Kejadian DBD di Kabupaten Pamekasan Madura

#### - Pembobot Spasial Kabupaten Pamekasan

Jenis pembobot yang digunakan yaitu pembobot spasial *Queen Contiguity* (persinggungan sisi-sudut) dan kecamatan yang saling bertetangga disebut sebagai *adjacent* sehingga ketetangaan dari masing-masing kecamatan di kabupaten Pamekasan akan disusun dalam matriks *adjacent*. Hasil pembobotan spasial *Queen Contiguity* yaitu, `list(num = c(3, 2, 4, 3, 3, 5, 2, 4, 6, 3, 3, 3, 7))`.

#### - Autokorelasi Spasial Kabupaten Pamekasan

Penelitian ini menggunakan perhitungan autokorelasi global spasial, dimana perhitungannya akan dilakukan melalui statistik global Moran's  $I$  dengan bantuan *software* Geoda095i. Hasil menunjukkan indeks Moran's  $I$  sebesar 0.1993 maka dapat dikatakan terdapat autokorelasi spasial meskipun sangat kecil karena nilai mendekati 0. Pengujian autokorelasi dilanjutkan dengan menentukan nilai  $Z_{hitung}(I)$  melalui persamaan,

$$Z_{hitung} = \frac{I - E(I)}{\sqrt{\text{var}(I)}} = \frac{0.1993 - (-0.0833)}{0.1172} = \frac{0.2826}{0.1172} = 2.4112627,$$

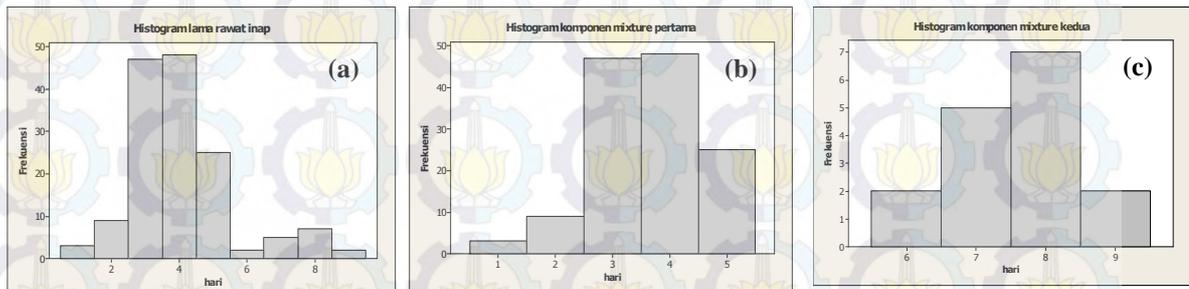
dimana nilai ekspektasi Moran's  $I$  atau  $E[I]$  dan standar deviasi Moran's  $I$  diperoleh dari proses permutasi sebanyak 999 kali.

#### - Pemeriksaan Asumsi *Hazard Proporsional*

Pada penelitian ini hanya terdapat satu variabel yang bersifat kategorik yaitu variabel jenis kelamin. Dari hasil plot  $-\ln[-\ln S(t)]$  terhadap waktu *survival* menunjukkan bahwa garis antar kategori sejajar sehingga bisa dikatakan asumsi *hazard* proporsional sudah terpenuhi, artinya variabel prediktor telah independen terhadap waktu serta hubungan antara kumulatif *hazard* sudah proporsional/konstan setiap waktu.

### - Pendugaan Distribusi Lama Inap (Waktu *Survival*) Pasien DBD

Gambar 2(a) memperlihatkan histogram dari data lama rawat inap yang menunjukkan bahwa terdapat dua puncak pada  $t = 4$  dan  $t = 8$  sehingga diduga bahwa distribusi dari waktu *survival* menggunakan distribusi *mixture*. Sedangkan gambar 2(b) dan 2(c) memperlihatkan histogram dari data lama rawat inap yang sudah dibagi menjadi dua yaitu komponen *mixture* pertama dan komponen *mixture* kedua.



Gambar 2 Histogram (a) Lama rawat inap, (b) Komponen *mixture* pertama, (c) Komponen *mixture* kedua

Hasil dari pendugaan distribusi dengan menggunakan pengujian Anderson-Darling dapat diketahui bahwa kedua komponen *mixture* mengikuti distribusi Weibull 2-parameter.

### - Fungsi *Survival* dan Fungsi *Hazard*

Hasil estimasi parameter distribusi *mixture* Weibull disajikan pada Tabel 2 berikut,

Tabel 2 Estimasi Parameter Distribusi *Mixture* Weibull

Node	Mean	2.5%	Median	97.5%
Phi[1]	0.8859	0.8302	0.8877	0.9313
Phi[2]	0.1141	0.06868	0.1123	0.1698
Rho[1]	2.729	2.401	2.727	3.068
Rho[2]	3.948	2.481	3.913	5.57
Mu[1]	0.01603	0.008321	0.01538	0.02741
Mu[2]	0.004343	1.20E-04	0.00212	0.0225

Parameter distribusi Weibull yang telah diperoleh digunakan untuk menentukan fungsi *survival* dan fungsi *hazard* sehingga diperoleh hasil pada Tabel 3,

Tabel 3 Fungsi *Survival* dan Fungsi *Hazard* Pasien DBD

t	$S_1(t)$	$S_2(t)$	$S(t)$	$h_1(t)$	$h_2(t)$	$h(t)$
1	0.9975	0.9993	0.9977	0.0111	0.0032	0.0102
2	0.9484	0.9854	0.9526	0.1165	0.0316	0.1068
3	0.7297	0.9191	0.7513	0.4621	0.1213	0.4232
4	0.3273	0.7469	0.3751	1.2281	0.3147	1.1239
5	0.0508	0.4657	0.0981	2.6215	0.6593	2.3976
6	0.0013	0.1868	0.0225	4.8709	1.2064	4.4527
7	0.0000	0.0383	0.0044	8.2241	2.0107	7.5152
8	0.0000	0.0030	0.0003	12.9464	3.1300	11.8263
9	0.0000	0.0001	0.0000	19.3181	4.6245	17.6415

Tabel 3 menunjukkan bahwa nilai fungsi *survival* semakin menurun dan sebaliknya fungsi *hazard* semakin meningkat seiring lama waktu *survival*. Hal ini berarti bahwa semakin lama pasien menjalani rawat inap maka kemampuan bertahan pasien akan semakin rendah dan sebaliknya laju kesembuhan pasien akan semakin tinggi. Selain itu, dapat

diketahui bahwa probabilitas bertahan pasien pada komponen *mixture* kedua lebih tinggi dari komponen *mixture* pertama, sedangkan laju kesembuhan pasien pada komponen *mixture* pertama lebih tinggi dari komponen *mixture* kedua.

**- Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Laju Kesembuhan Pasien DBD RS Pamekasan**

Hasil estimasi parameter model *mixture survival* Weibull spasial disajikan pada Tabel 4

Tabel 4 Estimasi Parameter Model *Mixture Survival* Weibull Spasial - *Frailty* CAR

Node	Mean	2.5%	Median	97.5%
Phi[1]	0.8858	0.8305	0.8875	0.9317
Phi[2]	0.1142	0.0683	0.1125	0.1695
b.X1[1]	<b>-0.7159</b>	<b>-1.039</b>	<b>-0.7137</b>	<b>-0.4034</b>
b.X1[2]	-0.6599	-1.765	-0.6632	0.4578
b.X2[1]	-0.02579	-0.06521	-0.02531	0.01076
b.X2[2]	0.05037	-0.00257	0.05106	0.09891
b.X3[1]	<b>-0.06642</b>	<b>-0.08161</b>	<b>-0.06637</b>	<b>-0.05147</b>
b.X3[2]	<b>-0.2458</b>	<b>-0.3576</b>	<b>-0.2442</b>	<b>-0.1454</b>
b.X4[1]	-0.00313	-0.00776	-0.00305	0.001072
b.X4[2]	-0.01452	-0.03398	-0.01432	0.003749
Rho/ρ [1]	3.13	2.752	3.125	3.532
Rho/ρ [2]	5.862	3.805	5.807	8.231
Lambda (λ)	<b>0.6505</b>	<b>0.3912</b>	<b>0.6183</b>	<b>1.094</b>

Faktor-faktor di atas dianggap signifikan mempengaruhi laju kesembuhan pasien DBD jika nilai pada selang 2.5% hingga 97.5% tidak memuat nilai 0. Tabel 4 menunjukkan bahwa faktor-faktor yang dinyatakan berpengaruh signifikan terhadap laju kesembuhan pasien DBD dengan selang kepercayaan 95% meliputi jenis kelamin ( $X_1$ ) pada komponen *mixture* pertama dan kadar hematokrit ( $X_3$ ) pada komponen *mixture* pertama dan kedua. Parameter *frailty* CAR ( $\lambda$ ) juga signifikan berpengaruh terhadap laju kesembuhan pasien DBD yang berarti terdapat dependensi spasial pada komponen varians dari efek random (*frailty*). Interpretasi dari masing-masing faktor yang berpengaruh sebagai berikut,

- Faktor jenis kelamin ( $X_1$ ) pada komponen *mixture* pertama dengan nilai  $\hat{\beta} = -0.7159$  secara signifikan mempengaruhi laju kesembuhan pasien sebesar  $\exp(-0.7159) = 0.4888$  menunjukkan bahwa pasien DBD berjenis kelamin perempuan cenderung lebih lambat untuk sembuh sebesar 0.4888 kali dari pasien DBD berjenis kelamin laki-laki.
- Faktor kadar hematokrit ( $X_3$ ) pada komponen *mixture* pertama dengan nilai  $\hat{\beta} = -0.06642$  mempengaruhi laju kesembuhan pasien sebesar  $\exp(-0.06642) = 0.9357$ , menunjukkan bahwa dengan berkurangnya kadar hematokrit sebesar satu satuan maka pasien DBD akan cenderung lebih cepat untuk sembuh sebesar 1.0687 kali ( $1/0.9357$ ).
- Faktor kadar hematokrit ( $X_3$ ) pada komponen *mixture* kedua dengan nilai  $\hat{\beta} = -0.2458$  mempengaruhi laju kesembuhan pasien sebesar  $\exp(-0.2458) = 0.7821$ , menunjukkan bahwa dengan berkurangnya kadar hematokrit sebesar satu satuan maka pasien DBD akan cenderung lebih cepat untuk sembuh sebesar 1.2786 kali ( $1/0.7821$ ).

**- Laju Kesembuhan (Hazard Rate) Pasien DBD RS Pamekasan**

*Hazard rate* (laju kesembuhan) pasien DBD RS Pamekasan di masing-masing kecamatan di kabupaten Pamekasan dapat dimodelkan sebagai berikut,

**Model Laju Kesembuhan Pasien Komponen *Mixture* Pertama**

$$\hat{h}_{i1}(t) = 3.13t^{2.13} \exp(-0.7159x_1 - 0.06642x_3 + W_i^*)$$

### Model Laju Kesembuhan Pasien Komponen *Mixture* Kedua

$$\hat{h}_{i2}(t) = 5.862t^{4.862} \exp(-0.2458x_3 + W_i^*)$$

### Model *Mixture* Laju Kesembuhan Pasien

$$\begin{aligned} \hat{h}_i(t) &= 0.8858(\hat{h}_{i1}(t)) + 0.1142(\hat{h}_{i2}(t)) \\ &= 0.8858(3.13t^{2.13} \exp(-0.7159x_1 - 0.06642x_3 + W_i^*)) + \\ &\quad + 0.1142(5.862t^{4.862} \exp(-0.2458x_3 + W_i^*)) \end{aligned}$$

Hasil dari proses MCMC dengan algoritma *Gibbs Sampler* menunjukkan bahwa nilai efek random spasial (*spatial frailty*)  $W_i^*$  tidak signifikan pada selang kepercayaan 95% sehingga bisa disimpulkan tidak terdapat dependensi spasial pada komponen mean (rata-rata) dari efek random spasial (*spatial frailty*) sehingga semua kecamatan memiliki laju kesembuhan yang sama, baik pada model *hazard* komponen *mixture* pertama maupun komponen *mixture* kedua.

## 5. KESIMPULAN

Dependensi spasial hanya terdapat pada komponen varians dari efek random spasial (*spatial frailty*) yang mengakibatkan tiap kecamatan memiliki lebar selang kepercayaan untuk laju kesembuhan pasien DBD yang berbeda-beda. Penelitian selanjutnya diharapkan untuk menambah faktor-faktor spasial yang belum teramati dalam penelitian ini, misal faktor curah hujan, kelembapan udara, dan sanitasi lingkungan di tiap daerah. Selain itu, dalam proses pemisahan masing-masing komponen *mixture* disarankan menggunakan metodologi *Reversible Jump – Markov Chain Monte Carlo* agar diperoleh hasil yang lebih akurat dan obyektif.

## DAFTAR PUSTAKA

- [1]Arrowiyah., 2011, *Spatial Pattern Analysis Kejadian Penyakit Demam Berdarah Dengue Untuk Informasi Early Warning Bencana Di Kota Surabaya*, Tugas Akhir (Tidak Dipublikasikan), Institut Teknologi Sepuluh Nopember, Surabaya.
- [2]Collet, D., 2003, *Modelling Survival Data in Medical Research - Second Edition*, London: Chapman and Hall.
- [3]Amalia, S., 2010, *Analisis Survival dan Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Kesembuhan Pasien Demam Berdarah dengan Menggunakan Bayesian Mixture Survival*, Tugas Akhir (Tidak Dipublikasikan), Institut Teknologi Sepuluh Nopember, Surabaya.
- [4]Kleinbaum, D., 2005, *Survival Analysis, a Self-Learning Text*. USA: Springer Science Bussiness-Media, Inc.
- [5]Le, C. T., 1997, *Applied Survival Analisis*, New York: a Wiley-Interscience Publication.
- [6]Hosmer Jr., D.W. dan Lemeshow, S., 1999, *Applied Survival Analysis: Regression Modelling of Time to Event Data*, John Wiley and Sons. Inc., New York.
- [7]Banerjee, S., Wall, M. M., dan Carlin, B. P., 2003, Frailty Modeling For Spatially Correlated Survival Data, With Application To Infant Mortality In Minnesota, *Biostatistics*, p. 123-142.
- [8]Iriawan, N., 2001a, Penaksiran Model *Mixture* Normal Univariabel: Suatu Pendekatan Metode Bayesian dengan MCMC., (p. 105-110), Yogyakarta.

