

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Analisis Survival

Analisis survival merupakan salah satu metode statistika untuk menganalisis data dimana variabel hasil adalah waktu, mulai dari *time origin* atau *start point* sampai dengan terjadinya suatu kejadian khusus (*failure event/end point*). Kejadian tersebut dapat berupa kematian, timbulnya penyakit, perkawinan, perceraian, dll. Analisis survival memerlukan data yang merupakan waktu survival. Waktu kejadian atau waktu bertahan hidup dapat diukur dalam beberapa hari, minggu, tahun, dll. Pada bidang kesehatan data ini banyak diperoleh dari suatu pengamatan terhadap suatu kelompok atau beberapa kelompok individu (pasien) dan kejadian yang diamati adalah insiden penyakit, kekambuhan, penyembuhan, dan kematian. Pencatatan waktu terjadinya kegagalan dari setiap individu disebut *failure event*. Kegagalan yang dimaksud antara lain adalah kematian karena penyakit tertentu, keadaan sakit yang berulang kembali setelah pengobatan atau munculnya penyakit baru (Cox dan Oakes, 1984).

Menurut Nisa dan Budiantara (2012), dalam menentukan waktu survival  $T$ , terdapat tiga elemen yang perlu diperhatikan, yaitu:

1. *Time Origin or Starting Point* (titik awal) adalah waktu dimulainya suatu penelitian. Titik awal pada penelitian ini adalah tangga masuk pasien rawat inap DBD di rumah sakit.
2. *Ending Event of interest* (kejadian akhir) adalah kejadian yang menjadi inti dari penelitian. Titik akhir yang dimaksud pada penelitian adalah waktu dimana pasien rawat inap DBD yang dinyatakan keluar dari rumah sakit dalam keadaan sembuh.
3. *Measurement scale for the passage of time* (skala ukuran untuk berlalunya waktu). Dalam penelitian ini skala yang digunakan adalah lama pasien DBD yang rawat inap di rumah sakit dalam satuan hari.

## 2.2 Data Tersensor

Salah satu karakteristik data survival ialah kemungkinan adanya sensoring (*censoring*). Sensoring data adalah kegagalan yang terjadi pada saat subjek tidak sedang diamati. Pada sensoring nilai data tidak lengkap karena faktor yang bersifat acak untuk tiap subjek. Data tersensor adalah data yang diperoleh sebelum semua data teramati waktu hidupnya, sedangkan waktu pengamatan telah berakhir atau oleh sebab lain. Sedangkan data tak tersensor (data lengkap) adalah data yang diambil jika semua individu atau unit yang diteliti tersebut mati atau gagal (Harlan, 2017).

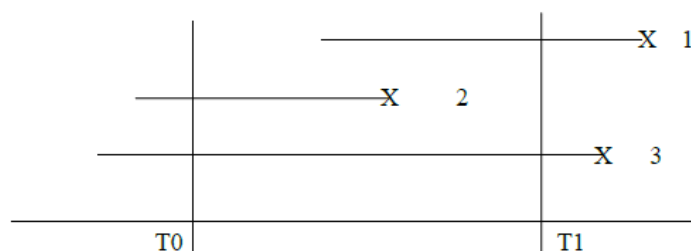
Adanya data tersensor disebabkan oleh:

- a. *Lost of follow up* bila pasien memutuskan untuk pindah ke rumah sakit lain.
- b. *Drop Out* bila pasien memilih untuk pulang paksa dari rumah sakit.

- c. *Termination of study* bila masa penelitian berakhir sementara pasien belum dinyatakan sembuh.
- d. *Withdraws from the study because of death* bila pasien meninggal dunia.

Ada empat jenis penyensoran yaitu sensor kanan (*right censoring*), sensor kiri (*left censoring*), sensor selang (*interval censoring*), dan sensor acak (*random censoring*). Tersensor-kanan (*Right censoring*), terjadi jika individu yang diamati masih tetap hidup pada saat waktu yang telah ditentukan. Subjek dikatakan tersensor-interval (*interval-censored*) jika pengamatan tidak dilakukan secara kontinu, melainkan setiap akhir interval tertentu. Kegagalan dapat terjadi di tengah suatu interval tanpa diketahui secara tepat waktu survivalnya. Subjek disebut tersensor-kiri (*left-censored*) jika kegagalan telah terjadi sebelum subjek memasuki studi, tetapi tidak diketahui secara tepat saat terjadinya. Tersensor-acak (*Random censoring*) terjadi apabila individu yang di amati meninggal karena sebab lain, bukan disebabkan dari tujuan utama penelitian (Harlan, 2017).

Jenis-jenis data tersensor tersebut disajikan dalam gambar berikut:



Gambar 2.1 Jenis-Jenis Data Tersensor

Keterangan: (1) Sensor kanan, (2) Sensor kiri, (3) Sensor kiri kanan (Yohana, 2011)

Tipe penyensoran data ada dua, yakni data tersensor tipe I dan data tersensor tipe II. Data tersensor tipe I merupakan data uji hidup yang dihasilkan setelah penelitian berjalan selama waktu yang telah ditentukan. Sedangkan data tersensor tipe II merupakan data hasil penelitian dimana penelitian dihentikan setelah kematian atau kegagalan tertentu telah terjadi (Lawless, 1982 dalam Sari, 2011).

### 2.3 Fungsi Densitas Peluang

#### a. Definisi 1

Misalkan  $T$  adalah variabel random non-negatif  $f$  / variabel random malar (variabel random yang berlangsung secara terus-menerus) yang menyatakan waktu sampai dengan terjadinya kegagalan, peluang suatu individu mati atau gagal dalam interval waktu  $t$  sampai  $t+\Delta t$  maka  $f(t)$  menyatakan fungsi densitas peluangnya, yang terdefinisi untuk semua bilangan riil  $t \in \mathbb{R}$  dengan sifat

$$P(T \in B) = \int_B f(t) dt$$

Untuk sembarang himpunan bilangan riil  $B$ .

Fungsi  $f$  ini dinamakan fungsi densitas peluang dari variabel random malar  $T$ .

#### b. Definisi 2

Fungsi  $f(t)$  adalah fungsi densitas peluang peubah acak malar  $T$ , yang didefinisikan di atas himpunan semua bilangan riil  $\mathbb{R}$ , bila memenuhi:

1.  $f(t) \geq 0, t \in R$
2.  $\int_{-\infty}^{\infty} f(t) dt = 1$

(Muhammad dalam Muqarram, 2017)

Fungsi  $f$  disebut fungsi densitas peluang bagi variabel random kontinu  $T$  bila luas daerah di bawah kurva dan di atas sumbu- $t$  sama dengan 1, dan bila luas daerah di bawah kurva antara  $t = a$  dan  $t = b$  menyatakan peluang  $T$  terletak antara  $a$  dan  $b$  (Walpole dalam Sari, 2011).



Gambar 2.2 Kurva fungsi densitas peluang (Sari, 2011)

Dengan demikian luas daerah yang diarsir adalah  $p(a < T < b) = \int_a^b f(t) dt$  dengan  $a, b \in [0, \infty)$  (Lawless dalam Ridwan, 2016).

## 2.4 Fungsi Distribusi Kumulatif

Komplemen fungsi distribusi kumulatif  $F(t)$  adalah fungsi survival  $S(t)$ , yaitu probabilitas bahwa subjek *survive* lebih lama daripada waktu  $t$  atau probabilitas bahwa variabel random  $T$  melebihi waktu  $t$ :

$$\begin{aligned}
 S(t) &= 1 - F(t) \\
 &= P(T > t) \\
 &= \int_t^{\infty} f(x) dx
 \end{aligned}$$

Fungsi densitas  $f(t)$  adalah turunan pertama  $F(t)$  terhadap  $t$ , yaitu:

$$\begin{aligned} f(t) &= \frac{dF(t)}{dt} \\ &= \frac{d}{dt} \{1 - S(t)\} = -S'(t) \end{aligned}$$

(Harlan, 2017)

## 2.5 Fungsi Survival

Fungsi survival  $S(t)$  didefinisikan sebagai peluang (probabilitas) suatu individu dapat bertahan hidup lebih lama atau sama dengan waktu  $t$ . Secara teori,  $t$  berkisar dari 0 sampai tak terhingga. Fungsi survival dapat digambarkan dalam grafik/kurva halus, dimana  $t$  adalah baris dan  $S(t)$  adalah kolom. Terjadi penurunan dari  $S(t) = 1$  pada  $t = 0$  maka peluang hidup sama dengan 1 sampai  $S(t) = 0$  pada  $t = \infty$  maka peluang hidup sampai waktu tak hingga sama dengan 0. Jika  $T$  merupakan variabel random dari waktu hidup suatu individu dalam interval  $[0, \infty)$ , maka fungsi survival  $S(t)$  dapat dinyatakan dalam persamaan berikut:

$$\begin{aligned} S(t) &= P(T \geq t) \\ &= \int_t^{\infty} f(x) dx \end{aligned}$$

(Lawless dalam Ridwan, 2016).

## 2.6 Fungsi Hazard

Fungsi *hazard* disebut juga sebagai laju kegagalan bersyarat (*conditional failure rate*), didefinisikan sebagai peluang terjadinya kegagalan dari suatu individu pada selang waktu yang pendek  $[t, \Delta t]$  untuk mampu bertahan

setelah melewati waktu yang ditetapkan yaitu  $t$ . Fungsi *hazard* dinotasikan dengan  $h(t)$ . Misalkan  $T$  variabel random non-negatif pada interval  $[0, \infty]$  yang menunjukkan waktu individu sampai mengalami kejadian pada suatu populasi, maka peluang bahwa individu mengalami kejadian pada interval  $(t, t + \Delta t)$ . Maka didapatkan persamaan fungsi *hazard* sebagai berikut:

$$\begin{aligned} h(t) &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t | T \geq t)}{\Delta t} \\ &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P([t \leq T < t + \Delta t | T \geq t] \cap [T \geq t])}{\Delta t P(T \geq t)} \\ &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P([t \leq T < t + \Delta t])}{\Delta t P(T \geq t)} \end{aligned}$$

$$h(t) = \frac{F'(t)}{S(t)} = \frac{f(t)}{S(t)}$$

Fungsi *hazard* untuk variabel random diskret diformulasikan dengan:

$$\begin{aligned} h(a_j) &= h_j = P(T = a_j | T > a_j) \\ &= \frac{P(T = a_j)}{P(T > a_j)} \\ &= \frac{f(a_j)}{S(a_j)} \end{aligned}$$

$$= \frac{f(t)}{\sum_{k; a_k \geq a_j} f(a_k)}$$

Secara sistematis  $S(t)$  dan  $f(t)$  dapat dinyatakan dalam bentuk  $h(t)$ . Karena  $f(t) = -S'(t)$  maka fungsi kepadatan peluang (*Probability Density Function*)  $t$  adalah:

$$h(t) = -\frac{d(\log S(t))}{dt}$$

sehingga:

$$-\int_0^1 h(t)dt = \log'S(t) \text{ karena } S(0) = 1$$

Maka diperoleh:

$$S(t) = \exp(-\int_0^1 h(u) du)$$

(Ratnaningsih, 2008).

## 2.7 Regresi

Regresi linier adalah metode statistika yang digunakan untuk membentuk model hubungan antara variabel terikat (dependen; respon; Y) dengan satu atau lebih variabel bebas (independen, prediktor, X). Apabila banyaknya variabel bebas hanya ada satu, disebut sebagai regresi linier sederhana, sedangkan apabila terdapat lebih dari 1 variabel bebas, disebut sebagai regresi linier berganda.

Analisis regresi diantaranya memiliki 3 kegunaan, yaitu untuk tujuan deskripsi dari data atau kasus yang sedang diteliti, tujuan kontrol, serta tujuan prediksi. Regresi mampu mendeskripsikan data melalui terbentuknya suatu model hubungan yang bersifatnya numerik. Regresi juga dapat digunakan untuk melakukan pengendalian (kontrol) terhadap suatu kasus atau hal-hal yang sedang diamati melalui penggunaan model regresi yang diperoleh. Selain itu, model regresi juga dapat dimanfaatkan untuk melakukan prediksi untuk variabel terikat (Kurniawan, 2008). Analisis regresi linear sederhana terdiri dari hubungan satu variabel respon Y terhadap satu variabel prediktor X. Persamaan regresi linier sederhana dirumuskan sebagai berikut:



$$Y = \alpha + \beta X + \varepsilon$$

dengan:

$Y$  = variabel respon  
 $\alpha$  = intersep / konstanta  
 $\beta$  = koefisien regresi  
 $X$  = variabel prediktor  
 $\varepsilon$  = error/galat

dimana :

$$\alpha = \frac{(\sum Y_i)(\sum X_i^2) - (\sum X_i)(\sum X_i Y_i)}{n \sum X_i^2 - (\sum X_i)^2}$$

$$\beta = \frac{n(\sum X_i Y_i) - (\sum X_i)(\sum Y_i)}{n \sum X_i - (\sum X_i)^2}$$

(Muhammad dalam Muqarram, 2017)

Sedangkan analisis regresi linier berganda yaitu memiliki satu variabel respon dan dua atau lebih variabel prediktor yang digunakan untuk mengetahui ada tidaknya pengaruh signifikan antara variabel prediktor terhadap variabel respon. Persamaan regresi linier berganda yaitu:

$$\hat{Y} = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_k X_k + \varepsilon$$

Dimana:

$$\beta_1 = \frac{(\sum x_1 y)(\sum x_2^2) - (\sum x_2 y)(\sum x_1 x_2)}{(\sum x_1^2)(\sum x_2^2) - (\sum x_1 x_2)^2}$$

$$\beta_2 = \frac{(\sum x_2 y)(\sum x_1^2) - (\sum x_1 y)(\sum x_1 x_2)}{(\sum x_1^2)(\sum x_2^2) - (\sum x_1 x_2)^2}$$

$$\beta_0 = \bar{Y} - \beta_1 \bar{X}_1 - \beta_2 \bar{X}_2$$

(Margaretha dalam Muqarram, 2017)

## 2.8 Distribusi Weibull

Distribusi weibull merupakan salah satu distribusi kontinu yang mencirikan perilaku probabilistik yang banyak digunakan pada pemodelan kegagalan dalam menganalisis kelangsungan hidup dan sebagai pendekatan untuk mengetahui karakteristik fungsi kerusakan karena perubahan nilai. Distribusi weibull merupakan distribusi serbaguna yang dapat mengambil karakteristik dari distribusi lain berdasarkan nilai dari bentuk parameter. Misal  $T$  adalah waktu ketahanan hidup dan  $T$  berdistribusi weibull, maka  $T$  merupakan suatu variabel random positif dengan parameter  $\gamma > 0$  dan  $\lambda > 0$ , jika fungsi kepadatan peluangnya adalah:

$$f(t) = \begin{cases} \frac{\gamma}{\lambda} \left(\frac{t}{\lambda}\right)^{\gamma-1} e^{-\left(\frac{t}{\lambda}\right)^\gamma}, & t > 0 \\ 0, & \text{lainnya} \end{cases}$$

Parameter  $\gamma$  disebut *shape* dan parameter  $\lambda$  disebut *scale*. Parameter *shape* yaitu menggambarkan bentuk kurva hazard pada distribusi Weibull seiring dengan bertambahnya waktu  $t$ . Adanya *shape* parameter membuat distribusi weibull menjadi fleksibel untuk suatu data ketahanan hidup. Jika  $\gamma > 1$  maka kurva hazard akan monoton naik, jika  $\gamma < 1$  maka kurva hazard akan monoton menurun,  $\gamma = 1$  maka kurva hazard akan konstan mengikuti bentuk khusus eksponensial (Arivatus, 2018). Sedangkan parameter *scale* yaitu menggambarkan sebaran data pada distribusi weibull. Fungsi survival distribusi weibull adalah:

$$S(t) = e^{-\int_0^t \lambda \gamma u^{\gamma-1} du}$$

$$S(t) = e^{-\lambda t^\gamma}$$

Fungsi kumulatif distribusi weibull:

$$F(t) = 1 - e^{-\lambda t^\gamma}$$

(Collett, 2003)

Fungsi *hazard* distribusi weibull didapatkan sebagai berikut:

$$h(t) = \lambda \gamma t^{\gamma-1}$$

model weibull yang dibentuk dari *proportional hazard* dengan  $h_0(t)$

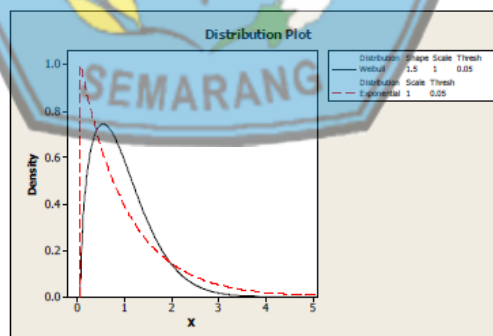
distribusi weibull maka dapat dituliskan sebagai berikut:

$$h_i(t_i) = \lambda \gamma t_i^{\gamma-1} \exp(\beta_1 x_{1i} + \beta_2 x_{2i} + \dots + \beta_p x_{pi})$$

Fungsi survival untuk model Weibull *Proportional Hazard* adalah:

$$S_i(t_i) = \exp\left\{-\int_0^t h_i(u) du\right\}$$

$$= \exp\left\{-\lambda t_i^\gamma \exp(\beta_1 x_{1i} + \beta_2 x_{2i} + \dots + \beta_p x_{pi})\right\}$$



Gambar 2.3 Kurva Fungsi Eksponensial dan Weibull (Imani, 2018)

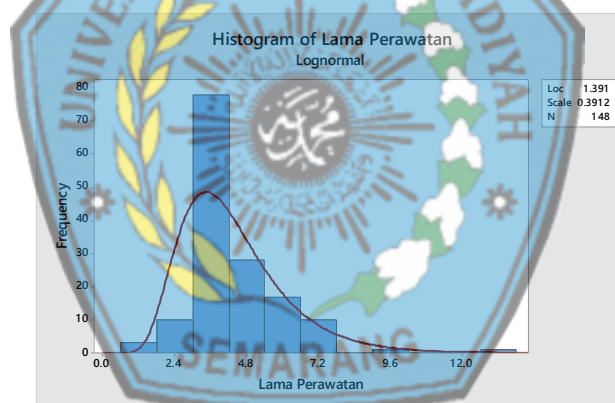
## 2.9 Distribusi Lognormal

Distribusi lognormal merupakan distribusi kontinu dimana secara sederhana didefinisikan sebagai distribusi dari suatu variabel yang logaritmanya menyebar secara normal. Variabel random  $T$  dikatakan mengikuti distribusi

lognormal apabila dengan parameter  $\mu$  dan  $\sigma$ , jika  $\log T$  memiliki distribusi normal dengan rata-rata  $\mu$  dan standar deviasi  $\sigma$  (Waode, 2015). Fungsi kepadatan peluang distribusi lognormal adalah:

$$f(t) = \frac{1}{\sigma t \sqrt{2\pi}} \exp\left(-\frac{(\ln(t_i) - \mu)^2}{2\sigma^2}\right)$$

Distribusi lognormal memiliki dua parameter, yaitu  $\sigma$  sebagai parameter *scale* dan  $\mu$  sebagai parameter *location* yang merupakan nilai tengah dari suatu distribusi data. Salah satu ciri pada distribusi lognormal adalah jika nilai variabel random  $\log(X)$  berdistribusi normal. Variabel bernilai positif dan distribusinya miring ke kiri (Lailiyah, 2015).



Gambar 2.4 Kurva Distribusi Lognormal

Fungsi Hazard distribusi lognormal adalah:

$$h(t) = \frac{\frac{1}{t\sigma\sqrt{2\pi}} \exp\left(-\frac{(\ln t - \mu)^2}{2\sigma^2}\right)}{1 - \Phi\left(\frac{\ln t - \mu}{\sigma}\right)}$$

## 2.10 Regresi Cox *Proportional Hazard*

Analisis regresi cox adalah salah satu analisis survival dari suatu metode statistika yang digunakan untuk melihat hubungan dan pengaruh dari beberapa karakteristik (variabel prediktor) terhadap waktu survivalnya

(variabel respon), yang dinyatakan dalam suatu fungsi *hazard* atau model regresi *cox proportional hazard* (Cox dan Oakes, 1984), yang merupakan perkalian antara dua faktor yaitu  $h_0(t)$  atau biasa disebut fungsi *hazard* dasar dan eksponensial dari kombinasi linier  $\beta_j x_j$  maka:

$$h(t|X) = h_0(t) \exp \left( \sum_{j=1}^p \beta_j X_j \right)$$

dengan:

$t$  = waktu hingga kejadian tertentu terjadi

$h_0(t)$  = fungsi hazard dasar (*baseline hazard function*)

$\beta_j$  = penduga parameter

$x_j$  = variabel penjelas.

Hal penting dalam model *cox* adalah model ini bersifat semi-parametrik, karena fungsi dasar  $h_0(t)$  merupakan fungsi yang tidak terspesifikasi dengan tanpa memperhatikan sebaran parametrik tertentu (Kleinbaum & Klein dalam Afrizal, 2014).

Sifat dari model *Cox Proportional Hazard* adalah meskipun tidak diketahui bentuk  $h_0(t)$ , akan tetapi tetap dapat menaksir koefisien regresi  $\beta$ . Dalam menaksir  $\beta$  untuk mengetahui efek dari *covariate*-nya. Besarnya efek ini dapat dihitung tanpa menaksir fungsi *baseline hazard*. Jadi, dengan asumsi yang terbatas, dapat diketahui informasi penting yang diperoleh dari data *survival* melalui nilai *hazard ratio* dan *survival experience* (Astutik, 2016).

## 2.11 Pendugaan Parameter

Untuk menduga parameter model ( $\beta$ ), Cox dalam Lee (1992) menyarankan prosedur *Maximum Likelihood Estimation* berdasar atas fungsi kemungkinan bersyarat. Misalkan ada  $n$  pengamatan dengan  $r$  pengamatan

tidak tersensor dan n-r pengamatan yang tersensor diurutkan menjadi :  $t_{(1)} < t_{(2)} < t_{(3)} < \dots < t_{(r)}$ .  $\{R_i\} = \{R(t_{(i)})\}$  adalah himpunan resiko pada waktu  $t_{(i)}$  berisi individu-individu yang bertahan hingga  $t_{(i)}$ . Peluang bahwa individu gagal pada  $t_{(i)}$ , jika diketahui individu tersebut ada dalam  $R_i$  pada waktu  $t_i$  adalah:

$$\frac{h(t_i, X_i)}{\sum_{I \in R_i} h(t_i, X_I)} \text{ atau } \frac{\exp(\beta^T X_i)}{\sum_{I \in R_i} \exp(\beta^T X_I)}$$

Pendugaan parameter pada model regresi cox dilakukan dengan memaksimalkan fungsi *partial-likelihoodnya*. Maka fungsi kemungkinan parsial-likelihood adalah (Collect, 2003) :

$$L(\beta) = \prod_{i=1}^n \frac{\exp(\sum_{j=1}^p \beta_j x_j)}{\sum_{I \in R(t_i)} \exp(\sum_{j=1}^p \beta_j x_j)}$$

Penduga kemungkinan maksimum untuk parameter  $\beta$  dapat ditentukan dengan memaksimalkan fungsi log-kemungkinannya, yaitu:

$$\log L(\beta) = \sum_{i=1}^n \left\{ \exp\left(\sum_{j=1}^p \beta_j x_j\right) - \log \sum_{I \in R(t_i)} \exp\left(\sum_{j=1}^p \beta_j x_j\right) \right\}$$

(Afrizal, 2014)

## 2.12 Pengujian Asumsi *Proportional Hazard*

*Proportional hazard* (PH) artinya perbandingan kecepatan terjadinya suatu kejadian antar kelompok setiap saat adalah sama. *Proportional hazard* merupakan salah satu asumsi yang harus terpenuhi dalam memodelkan regresi cox. Jika asumsi tidak terpenuhi maka pemodelan regresi cox tidak tepat. Pemeriksaan asumsi *proportional hazard* dilakukan sebelum

penentuan model. Terdapat tiga jenis uji untuk pengecekan asumsi *proportional hazard* menurut Dahlan, 2013 yaitu:

- a. Garis antar kategori pada kurva Kaplan-Meier tidak saling berpotongan
- b. Garis antar kategori pada *ln-ln survival* tidak saling berpotongan.
- c. Uji *Global test*

Pengujian untuk asumsi *proportional hazard* pada penelitian ini menggunakan uji *global test*. Hipotesis pada pengujian ini adalah:

$H_0$  = Data memenuhi asumsi *proportional hazard*

$H_1$  = Data tidak memenuhi asumsi *proportional hazard*

Taraf signifikansi  $\alpha = 0,05$

Terima  $H_0$  jika  $p\text{-value} > \alpha$ , maka data memenuhi asumsi *proportional hazard*

### 2.13 Hazard Ratio

*Hazard ratio* adalah suatu ukuran yang digunakan untuk mengetahui tingkat resiko (kecenderungan) dengan melihat perbandingan kelajuan suatu kejadian yang dialami oleh satu kelompok individu yang sukses dengan kelajuan kejadian yang dialami oleh kelompok individu yang gagal (Homer, *et al* dalam Solehah, 2018). Hazard Ratio didefinisikan sebagai:

$$HR = \frac{(h(t, x = 1))}{(h(t, x = 0))}$$

$$= \frac{h(t)e^{\hat{\beta}}}{h(t)} = e^{\hat{\beta}}$$

## 2.14 Pengujian Parameter

Menurut David W. Hosmer dan Sandlay Lemeshow dalam Utami (2017) Terdapat dua tahap dalam menguji signifikansi parameter, meliputi uji serentak dan uji parsial. Tujuan dari pengujian signifikansi parameter adalah untuk mengetahui apakah variabel independen memiliki pengaruh signifikan dalam model.

### 2.14.1 Uji Serentak

Untuk menguji hipotesis satu atau beberapa parameter regresi  $\beta_i$  adalah 0 dapat dilakukan dengan uji serentak menggunakan *partial likelihood ratio* yang dinotasikan dengan G. Statistik uji ini mengikuti distribusi *chi-square* dengan derajat bebas  $p$ .

i. Hipotesis:

$H_0 = \beta_1 = \beta_2 = \beta_3 = \dots = \beta_k = 0$  (variabel independen secara bersama-sama tidak memiliki pengaruh signifikan terhadap waktu survival)

$H_1 = \text{minimal ada satu } \beta_k \neq 0, \text{ dengan } k = 1, 2, \dots, p.$  (minimal ada satu variabel independen memiliki pengaruh terhadap waktu survival)

ii. Taraf signifikansi:

$\alpha = 0,05$

iii. Statistik uji

$$G^2 = -2[\ln L_0 - \ln L_{\beta_k}]$$



- $L_0$  merupakan *partial likelihood* model awal yaitu fungsi likelihood model regresi sebelum semua variabel independen dimasukkan.
- $L_{\beta_k}$  merupakan *partial likelihood* model akhir yaitu fungsi likelihood setelah semua variabel independen dimasukkan.

iv. Daerah penolakan

Penolakan  $H_0$  terjadi jika  $G \geq \alpha_{\alpha:db=p}^2$  atau p-value  $< \alpha$  artinya minimal ada satu variabel independen yang berpengaruh terhadap waktu survival.

### 2.14.2 Uji Parsial

Uji parsial bertujuan untuk melihat apakah variabel independen berpengaruh terhadap variabel dependen. Jika variabel independen ada yang tidak signifikan maka dilakukan reduksi pada variabel tersebut.

i. Hipotesis:

$H_0 = \beta_k = 0$  (variabel independen  $k$  tidak memiliki pengaruh terhadap waktu survival).

$H_0 = \beta_k \neq 0$  (variabel independen  $k$  memiliki pengaruh terhadap variabel waktu survival)

ii. Taraf signifikansi:

$$\alpha = 0,1$$

(Mohammed, 2014)

iii. Daerah penolakan:

Penolakan  $H_0$  terjadi jika  $|Z| > Z_{\alpha/2}$  atau p-value  $< \alpha$ .

## 2.15 Demam Berdarah Dengue

### 2.15.1 Pengertian Demam Berdarah Dengue

Penyakit demam berdarah merupakan penyakit infeksi virus akut yang disebabkan oleh virus Dengue dan terutama menyerang anak-anak. Penyakit ini ditularkan melalui nyamuk *Aedes aegypti* dan juga nyamuk *Albopictus*. Kedua jenis nyamuk ini terdapat hampir di seluruh pelosok Indonesia kecuali ketinggian lebih dari 1000 meter di atas permukaan laut. Masa inkubasi penyakit ini diperkirakan kurang lebih 7 hari.

Penyakit Demam Berdarah Dengue dapat menyerang semua golongan umur. Ciri-ciri awal terinfeksi virus DBD adalah demam yang mendadak tinggi dengan manifestasi pendarahan dan bertendensi menimbulkan shock bahkan kematian. Sampai saat ini penyakit Demam Berdarah Dengue lebih banyak menyerang anak-anak tetapi dalam dekade terakhir ini terlihat adanya kecenderungan kenaikan proporsi penderita Demam Berdarah Dengue pada orang dewasa (Siregar, 2004).

### 2.15.2 Penyebab Demam Berdarah Dengue

Penyebab Demam Berdarah Dengue adalah karena gigitan nyamuk *Aedes Aegypti* yang menularkan virus dengue anggota genus *Flavivirus*, yang diketahui memiliki empat serotipe virus dengue yaitu DEN-1, DEN-2, DEN-3 dan DEN-4. Nyamuk penular disebut vektor, yaitu nyamuk *Aedes (Ae)* dari subgenus *Stegomyia*. Vektor adalah

hewan arthropoda yang dapat berperan sebagai penular penyakit. Vektor DBD di Indonesia adalah nyamuk *Aedes aegypti* sebagai vektor utama dan *Aedes albopictus* sebagai vektor sekunder. Nyamuk *Aedes aegypti* merupakan nyamuk pemukiman dengan habitat perkembangbiakannya ditempat penampungan air/wadah yang berada di sekitar pemukiman seperti ember, vas bunga, kaleng bekas, dll. Sedangkan nyamuk *Aedes albopictus* banyak ditemukan di penampungan air alami, seperti axilla daun, lubang pohon, potongan bambu dan sejenisnya (Supratman, 2010).

### 2.15.3 Patogenesis dan Patofisiologi

Mekanisme mengenai patogenesis dan patofisiologi demam berdarah dengue yang sering digunakan sebagai rujukan hipotesis yaitu menganut *the secondary heterotypic antibody dependent enchancement of a dengue virus infection* yaitu penyakit DBD dapat menyerang apabila seseorang setelah terinfeksi dengue pertama mendapat infeksi berulang dengan tipe dengue yang berlainan dalam jangka waktu tertentu antara 6 bulan sampai 5 tahun. Kejadian patofisiologi yang pertama menentukan berat penyakit dan membedakan antara demam berdarah dengue dengan dengue klasik ialah dengan melihat tinggi permabilitas dinding pembuluh darah, menurunnya volume plasma, terjadinya hipotensi, trombositopenia, dan diabetes hemoragik. Nilai hematokrit yang tinggi pada penderita dapat terjadi akibat kebocoran plasma ke daerah ekstra vaskules

melalui kapiler yang rusak hingga mengakibatkan volume plasma menurun dan nilai hematokrit meninggi (Sudjana, 2010).

#### **2.15.4 Gambaran Klinis**

Penderita Demam Berdarah Dengue memiliki masa inkubasi selama 3-14 hari dengan gambaran klinis penderita terdiri atas 3 fase yaitu fase febris, fase kritis, dan fase pemulihan.

##### **a. Fase Febris**

Fase febris ini diawali dengan demam mendadak tinggi 2-7 hari, yang disertai muka kemerahan, sakit kepala hebat, rasa sakit di belakang mata, otot dan sendi. Pada beberapa kasus ditemukan nyeri tenggorokan yang menyebabkan hilangnya nafsu makan, mual-mual dan muntah. Gejala pada anak-anak yaitu demam ringan yang disertai ruam. Apabila demam berdarah yang parah maka ditandai dengan demam tinggi hingga mencapai suhu 40-41<sup>0</sup>C. Pada fase ini dapat muncul kecenderungan pendarahan seperti memar, hidung, gusi berdarah, dan pendarahan dalam tubuh. Apabila kasus yang sangat parah maka dapat terjadi syok hingga kematian.

##### **b. Fase Kritis**

Fase ini terjadi pada hari ke 3-7 yang ditandai dengan penurunan suhu tubuh yang ditandai kenaikan permeabilitas kapiler dan timbulnya kebocoran plasma yang biasanya

berlangsung selama 24 – 48 jam. Kebocoran plasma sering didahului oleh penurunan jumlah trombosit pada penderita.

### **c. Fase Pemulihan**

Fase pemulihan ditandai dengan pengembalian cairan dari ekstravaskuler ke intravaskuler secara perlahan pada 2-3 hari setelah melewati fase kritis. Keadaan penderita berangsur-angsur membaik, nafsu makan kembali puih, hemodinamik stabil dan diuresis membaik (Kemenkes, 2010).

### **2.15.5 Diagnosis**

Penanganan diagnosis pada penderita infeksi dilakukan dengan pemeriksaan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang. Riwayat penyakit juga harus digali saat penderita mengalami demam/sakit, jumlah asupan per oral, kemungkinan adanya gangguan kesadaran. pemeriksaan fisik diantaranya kesadaran penderita, status hidrasi, status hemodinamik sehingga tanda-tanda syok dapat dikenal lebih dini. Pemeriksaan laboratorium diperlukan guna untuk pemeriksaan hematokrit dan nilai hematokrit yang tinggi  $\geq 50\%$  maka menunjukkan adanya kebocoran plasa dan hasil hitung trombosit cenderung rendah (Sudjana, 2010).