

Model *Survival* Semiparametrik dan Parametrik Kasus Data Demam Berdarah

Jajang^{1*}, Raden Ninditya Ghina Ashfahani², Agustini Tripena Br.Sb³, Nunung Nurhayati⁴ 

^{1,2,3,4} Program Studi Matematika, Universitas Jenderal Soedirman, Purwokerto, Indonesia

ARTICLE INFO

Article history:

Received January 12, 2022

Revised January 13, 2022

Accepted July 14, 2022

Available online October 25, 2022

Kata Kunci:

Analisis survival, DBD, Cox PH, Breslow, Efron, exact

Keywords:

Survival analysis, DHF, Cox PH, Breslow, Efron, exact.



This is an open access article under the [CC BY-SA](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/) license.

Copyright © 2022 by Author. Published by Universitas Pendidikan Ganesha.

ABSTRAK

Data survival merupakan bagian dari time-to-event data. Data survival adalah data longitudinal dimana subjek dipantau dan diikuti dari awal permulaan hingga hingga subjek tersebut mengalami peristiwa yang diinginkan. Demam Berdarah Dengue (DBD) merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh virus dengue, yang ditularkan dari nyamuk *Aedes Spp.* Penanganan pasien DBD dengan karakteristik yang dimilikinya perlu dikaji agar untuk mendapatkan informasi dan mengambil langkah yang tepat. Salah satu upaya dari sisi pemodelan adalah dengan menganalisis daya taha (survival) pasien DBD. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis performa model survival parametrik dan semiparametric pada kasus DBD. Metode estimasi Breslow, Efron, dan Exact merupakan pilhan estimasi parameter karena dapat menangani kasus waktu kejadiann kembar (ties). Pemilihan performa model erbaik didasarkan pada Akaike Information Criteria (AIC). Hasil analisis menunjukkan bahwa model terbaik yang diperoleh adalah model semiparametrik Cox PH dengan metode estimasi Exact. Berdasarkan model ini ditemukan bahwa pasien dengan karakteristik berusia lebih muda, kadar hematokrit rendah, kadar hemoglobin tinggi, kadar leukosit rendah, dan suhu badan rendah memiliki laju kesembuhan yang lebih besar dibandingkan dengan pasien dengan karakteristik sebaliknya.

ABSTRACT

Survival data is part of the time-to-event data. Survival data is longitudinal data in which the subject is monitored and followed from the beginning until the subject experiences the desired event. Dengue Hemorrhagic Fever (DHF) is an infectious disease caused by the dengue virus, which is transmitted from the *Aedes spp.* The handling of DHF patients with their characteristics needs to be studied in order to obtain information and take appropriate action. One of the efforts in terms of modeling is to analyze the survival of DHF patients. This studied aims to examine the performance of parametric and semiparametric survival models in cases of DHF in Ciamis Regency. Here, we also use the Breslow, Efron, and Exact estimation methods for parameter estimation because they can handle the case of ties observation. The selection of the best model performance is based on the Akaike Information Criterion (AIC). The results of result show that the best model obtained is the semiparametric Cox PH model by using Exact estimation method. Based on this model, we found that patients with characteristics of younger age, low hematocrit levels, high hemoglobin levels, low leukocyte levels, and low body temperature have a greater cure rate than patients with the opposite characteristics.

1. PENDAHULUAN

Data *survival* merupakan bagian dari *time-to-event data*. Data *survival* adalah data longitudinal dimana subjek dipantau dan diikuti dari awal permulaan hingga hingga subjek tersebut mengalami peristiwa yang diinginkan (Asar et al., 2015; Le-Rademacher & Wang, 2021). Peristiwa kejadian dalam hal ini bersifat umum, mungkin kematian, kekambuhan, kesembuhan atau peristiwa lain. Analisis *survival* memberikan hasil yang sederhana dan intuitif mengenai waktu kejadian atau peristiwa yang menarik, yang tidak terbatas pada kematian (In dan Lee, 2018). Masalah pada data *survival* yang kaitannya dengan analisis data adalah adanya data tersensor. Data tersensor adalah data yang memuat waktu *survival* individu yang belum mengalami kejadian sampai batas waktu yang ditentukan, atau hilang dari pantauan selama pengamatan. Data tersensor terdiri dari data tersensor kiri, data tersensor kanan, dan data tersensor interval (Collett, 2015). Analisis *survival* merupakan kumpulan metode statistik untuk menganalisis data waktu terjadinya suatu peristiwa yang menarik (Kleinbaum dan Klein, 2012). Analisis *survival*, informasi ada atau tidaknya peristiwa kejadian (tersensor) dapat digunakan dalam model

*Corresponding author.

E-mail addresses: jajang@unsoed.ac.id (Jajang)

(George, 2014). Berdasarkan sudut pandang penyensoran, terdapat tiga kasus data tersensor. Pertama, subjek pengamatan tidak mengalami suatu kejadian sampai penelitian berakhir. Kedua, subjek pengamatan hilang selama penelitian. Ketiga, subjek pengamatan ditarik dari penelitian karena meninggal (ketika kematian bukan suatu peristiwa yang sedang diteliti), atau alasan reaksi obat yang buruk, serta alasan lainnya (Kleinbaum dan Klein, 2012). Demam Berdarah Dengue (DBD) merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh virus dengue, yang ditularkan dari nyamuk *Aedes Spp*. Pada tahun 2020 Kabupaten Ciamis sempat masuk zona merah untuk kasus DBD. Penanganan yang tepat terhadap kasus DBD merupakan sebuah keniscayaan. Faktor yang mempengaruhi laju kesembuhan pasien DBD juga menjadi penting untuk dikaji agar pihak Rumah Sakit dapat menentukan skala prioritas dan mengambil langkah yang tepat. Laju kesembuhan pasien yang terkena DBD tentunya berkaitan dengan kondisi pasien yang bersangkutan.

Misalnya pasien dengan kadar hemoglobin yang normal tentunya secara medis akan cepat sembuh dibandingkan dengan pasien dengan kadar hemoglobin yang tidak normal. Beberapa kondisi tersebut hanya diambil beberapa faktor yaitu usia, hematokrit, trombosit, *hemoglobin*, leukosit, dan suhu badan. Dikaitkan dengan fakta yang akan dianalisis, dalam analisis *survival* perlu mempertimbangkan beberapa hal. Misalnya dalam pengamatan lama rawat pasien dimana lama rawat inap dua atau lebih pasien mungkin terjadi secara bersamaan (kasus kembar). Untuk menangani kasus demikian maka digunakan metode estimasi parameter yang sesuai. Tiga metode estimasi yang sering digunakan dalam masalah estimasi kasus demikian, yaitu metode Breslow, Efron dan *exact* (Amir et al., 2020; Borucka, 2014; Fatekurohman et al., 2018; Gisondi et al., 2021). Beberapa penelitian yang terkait dengan analisis *survival* telah dilakukan dan efisien digunakan (Atlam et al., 2021; Jung et al., 2018; Lánczky & Gyórfy, 2021; Schober & Vetter, 2018; Xie et al., 2020). Analisis *survival* cukup efisien digunakan dalam masalah data klinis (Flynn, 2012). Model Cox telah banyak diaplikasikan oleh beberapa peneliti (Ahmad, 2017; Atlam, 2021; Brembilla, 2018; Guo, 2010; Hughey, 2019; Ozenne, 2017). Berdasarkan model yang dapat digunakan untuk analisis data *survival*, terdapat tiga model yaitu model parametrik, semiparametrik dan non parametrik. Penelitian ini membahas model parametrik dan semiparametrik. Model parametrik yang digunakan dalam penelitian ini adalah dicoba dengan mengambil Eksponensial dan Weibull. Sedangkan model semiparametrik yang banyak digunakan adalah model Cox. Model Cox, memberikan informasi dimana efek kovariat spesifik dapat dieksplor (Zhang, 2017). Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis performa model *survival* parametrik dan semiparametrik pada kasus DBD.

2. METODE

Data yang digunakan dalam penelitian ini adalah data sekunder kasus Demam Berdarah Dengue (DBD) di Kabupaten Ciamis, Provinsi Jawa Barat untuk semester pertama tahun 2020. Variabel penelitian yang digunakan adalah lama dirawat atau lama rawat inap dan beberapa variabel prediktor seperti usia, hematokrit, trombosit, *hemoglobin*, leukosit, dan suhu badan. Tahapan penelitian yang dilakukan adalah mendeskripsikan data, uji distribusi waktu kejadian, estimasi parameter regresi Cox PH dengan metode Breslow, Efron dan Eksak, uji asumsi *proportional hazard* (PH), memilih model terbaik berdasarkan kriteria AIC dan interpretasi hasil. Landasan teori yang digunakan untuk tahapan-tahapan. Model *cox proportional hazard* atau model Cox PH merupakan model semiparametrik yang cukup familiar dalam analisis *survival*. Model Cox PH d (Kleinbaum dan Klein, 2012). Model semiparametrik Cox PH maupun Cox PH yang diperluas lebih telah banyak digunakan untuk analisis dalam berbagai bidang (Bustan et al., 2018; Fauziah et al., 2021; Husain et al., 2018; Moolgavkar et al., 2018). Selain menggunakan pendekatan nonparametric, untuk menganalisis data *survival* dapat digunakan pendekatan parametrik. Model parametrik diperlukan untuk menguji asumsi distribusi data, dimana salah satu uji yang dapat digunakan adalah uji Anderson-Darling. Uji Anderson-Darling adalah uji Kolmogorov-Smirnov yang telah diboboti. Penelitian ini, focus bahasannya adalah spesifik pada pengujian untuk model parameterik eksponensial dan Weibull. Model parametrik eksponensial, jika T adalah variabel acak berdistribusi eksponensial dengan rate λ , maka fungsi densitas peluang (*probability density function, pdf*) T adalah (Bain dan Engelhardt, 1992; Ross, 2014).

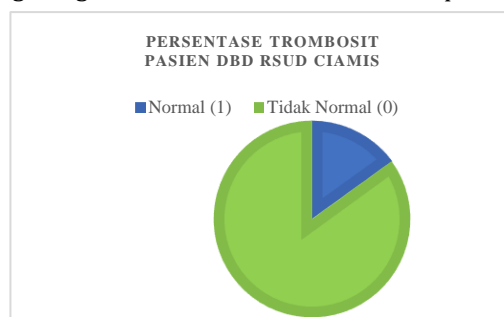
Model Parametrik Weibull, jika T adalah variabel acak berdistribusi eksponensial dengan rate λ , maka *fungsi densitas peluang* (*probability density function, pdf*) T . Fungsi *survival* dan fungsi hazard dari T yang berdistribusi eksponensial berturut-turut adalah $P(T > t) = S(t) = e^{(-\lambda t)^{\gamma}}$ dan $h(t) = \frac{f(t)}{S(t)} = \lambda \gamma (\lambda t)^{\gamma-1}$ (Lee dan Wang, 2003). Fungsi *survival* dan fungsi *hazard* pada model Weibull PH. Model Weibull mempunyai sifat unik, yaitu jika asumsi *Accelerated Failure Time* (AFT) terpenuhi maka asumsi *Proportional hazard* (PH) juga terpenuhi dan sebaliknya. Sifat tersebut berlaku jika parameter bentuk tidak berubah (Kleinbaum dan Klein, 2012).

Estimasi Parameter merupakan metode yang dinamakan metode *maximum likelihood estimates*. Fungsi *likelihood* pada data *survival* menggunakan *partial likelihood* karena *likelihood* yang diperhatikan hanya peluang untuk subjek yang mengalami kejadian dan secara implisit memperhitungkan peluang subjek yang disensor. Waktu peristiwa kejadian ada kemungkinan sama (kembar), sehingga metode estimasinya dapat menggunakan metode Breslow, Efron, dan *exact* dalam penanganan masalah kejadian kembar (Emmert-Streib dan Dehmer, 2019; Xin, 2011). *Proportional hazard* (PH) merupakan asumsi yang diperlukan dalam model Cox PH. Pengujian asumsi PH dapat dilakukan secara *grafik*, uji *Goodness Of Fit* (GOF) atau uji *global test*, dan *time dependent variables* (Kleinbaum dan Klein, 2012). Dalam batasan penelitian ini, metode yang digunakan adalah uji *Goodness Of Fit* (GOF) atau uji *global test* untuk pengujian asumsi PH. Statistik uji *Goodness Of Fit* (GOF) atau uji *global test* dengan menggunakan statistik uji (Lee dan Wang, 2003). *Hazard ratio* merupakan besaran yang sangat penting dalam interpretasi model *survival*. Interpretasi *hazard ratio* tipe data variabel *x* apakah kontinu atau kategorik adalah sebagai berikut (Emmert-Streib dan Dehmer, 2019). Pemodelan yang melibatkan beberapa model alternatif, hal yang perlu adalah memilih model terbaik diantara model yang ada. Model terbaik diharapkan dapat menjelaskan pengaruh variabel-variabel prediktor, terutama untuk variabel yang signifikan. Salah satu dalam menyeleksi dan mengeliminir variabel yang tidak signifikan adalah metode *Backward*. Metode *backward* adalah proses mengeluarkan satu per satu variabel prediktor yang tidak signifikan (Lee dan Wang, 2003). Apabila dari beberapa model yang melibatkan variabel-variabel signifikan diperoleh, maka selanjutnya dipilih model yang terbaik. Banyak kriteria yang dapat digunakan untuk memilih model terbaik, salah satunya adalah *Akaike's Information Criterium* (AIC yang didefinisikan dengan $AIC = -2L + 2k$. Model yang baik akan memiliki nilai AIC terkecil (Hilbe, 2011).

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil

Data yang digunakan dalam penelitian ini adalah waktu lama rawat 40 pasien DBD sampai keluar rumah sakit. Sensor yang digunakan adalah tipe sensor kanan. Persentase trombosit dari pasien yang trombositnya normal dan yang tidak normal dari pasien DBD. Sebanyak 15% dari pasien DBD mempunyai trombosit yang tergolong normal. Persentase trombosit pasien disajikan pada Gambar 1.



(2.25)

Gambar 1. Persentase trombosit pasien

Deskripsi untuk variabel kontinu menggunakan ringkasan numerik atau statistik deskriptif yang mencakup nilai-nilai rata-rata, nilai maksimum, minimum. Waktu lamanya pasien DBD dirawat minimum selama 2 hari, maksimum selama 8 hari, sedangkan rata-ratanya yaitu selama 4 hari. Hasil screening, terdapat lamanya waktu kesembuhan yang kembar. Hematokrit berada di sekitar 23,40 sampai 49,60 dengan rata-rata 38,92. Statistik deskriptif variabel-variabel prediktor yang bertipe numeric dan variabel disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1. Deskripsi variabel kontinu pasien DBD 2020

Variabel	Mini	Maks	Rata-rata
Lama dirawat(T)	2	8	4,28
Usia (X_1)	2	82	36,30
Hematokrit (X_2)	23,40	49,60	38,92
Hemoglobin (X_4)	7,90	17,50	13,79
Leukosit (X_5)	1,40	19,63	4,711
Suhu Badan(X_6)	35,40	39,90	37,40

Berdasarkan deskripsi variabel prediktor, nilai jangkauan (*range*) terbesar adalah usia, yaitu 82-2 = 80. Variabel prediktor dengan jangkauan terkecil adalah suhu badan dimana terendah 35,40 dan suhu badan tertinggi 39,90, sehingga jangkauannya 4,5. Lebih lanjut, identifikasi dan penelusuran asumsi distribusi Weibull dan eksponensial dalam penelitian ini menggunakan statistik uji Anderson-Darling. Statistik uji ini telah banyak digunakan oleh banyak peneliti dalam menguji distribusi (Afify & Mohamed, 2020; Aldahlan & Afify, 2020; Ali et al., 2020). Nilai-nilai Anderson-Darling setiap distribusi pada variabel respon, yaitu waktu pasien berada di rumah saki disajikan pada [Tabel 2](#).

Tabel 2. Nilai Anderson-Darling distribusi Weibull dan Eksponensial

Distribusi	Anderson-Darling
Weibull	1,209853
Eksponensial	1,284026

Berdasarkan [Tabel 2](#) diperoleh bahwa data mengikuti distribusi Weibull, karena memiliki nilai Anderson-Darling terkecil. Berdasarkan hasil uji pada [Tabel 2](#) maka model parametric yang relevan adalah model yang distribusi Weibull. Asumsi PH pada model parametric Weibull dapat dilihat pada [Tabel 3](#).

Tabel 3. Nilai *p-value* dari pengecekan asumsi PH

Variabel	<i>P-value</i>
Usia (X_1)	0,20
Hematokrit (X_2)	0,99
Trombosit (X_3)	0,48
Hemoglobin (X_4)	0,53
Leukosit (X_5)	0,19
Suhu badan (X_6)	0,89
GLOBAL	0,18

Berdasarkan [Tabel 3](#), dapat dilihat bahwa nilai *p* (*p-value*) dari semua variabel prediktor lebih besar dari $\alpha = 0,05$. Berdasarkan hasil ini maka dapat diambil kesimpulan bahwa setiap variabel prediktor dalam dapat memenuhi asumsi PH. Data dalam penelitian ini memuat observasi atau pengamatan dengan waktu peristiwa yang kembar, sehingga untuk akan dianalisa model Cox PH dengan metode Breslow, Efron dan *Exact*. Mengacu pada [Tabel 5](#), dapat dilihat bahwa model dengan melibatkan variabel usia (X_1), hematocrit (X_2), leukosit (X_1), dan suhu badan (X_1) memberikan nilai AIC minimum. Model ini cukup *feasible* dalam menjelaskan hubungan pengaruhnya terhadap DBD. Nilai-nilai AIC dari setiap metode disajikan pada [Tabel 4](#), [Tabel 5](#) dan [Tabel 6](#).

Tabel 4. Nilai-nilai AIC model Cox PH dengan metode Breslow

Model	Variabel	AIC
1	$X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6$	234,78
2	X_1, X_2, X_4, X_5, X_6	233,44
3	X_1, X_2, X_5, X_6	232,59
4	X_1, X_5, X_6	231,88
5	X_1, X_6	231,83
6	X_1	231,76

Tabel 5. Nilai-nilai AIC model cox PH dengan metode Efron

Model	Variabel	AIC
1	$X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6$	212,8
2	X_1, X_2, X_4, X_5, X_6	211,8
3	X_1, X_2, X_5, X_6	211,14

Tabel 6. Nilai-nilai AIC model Cox PH dengan metode *Exact*

Model	Variabel	AIC
1	$X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6$	109,43
2	X_1, X_2, X_4, X_5, X_6	108,6

Berdasarkan Tabel 4, Tabel 5 dan Tabel 6, dapat dilakukan perbandingan nilai AIC dari nilai-nilai AIC minimum pada masing-masing tabel tersebut. Dengan membandingkan nilai minimum dari masing-masing metode (Breslow, Efron, dan *exact*) maka dapat diambil kesimpulan bahwa yang terbaik untuk model parametric adalah metode *exact*. Hasil dari regresi cox PH dengan metode *exact* terlihat bahwa melibatkan variabel prediktor X_1 (usia), X_2 (hematokrit), X_4 (*Hemoglobin*), X_5 (leukosit), dan X_6 (suhu badan). Berdasarkan hasil keputusan uji terhadap distribusi, menunjukkan bahwa distribusi waktu mengikuti distribusi Weibull. Berdasarkan hasil seleksi *Backward*, diperoleh hasil model Weibull PH yang dapat dilihat pada Tabel 7.

Tabel 7. Nilai AIC model Weibull PH

Model	Variabel	AIC
1	X_1, X_2, X_5, X_6	137,31
2	X_1, X_5, X_6	139,52

Berdasarkan Tabel 7 diperoleh bahwa nilai AIC terkecil model variabel prediktor usia (X_1), hematokrit (X_2), leukosit (X_5), dan suhu badan (X_6) dengan nilai AIC=137,31. Untuk memilih model yang akan diambil, selanjutnya model Weibull PH dibandingkan dengan model Cox PH. Pemilihan model parametric dan semiparametrik disajikan pada Tabel 8.

Tabel 8. Nilai AIC model Weibull PH

Model	Variabel	AIC
Cox PH	X_1, X_2, X_4, X_5, X_6	108,6
Weibull PH	X_1, X_2, X_5, X_6	137,31

Berdasarkan Tabel 8, model *survival* terbaik adalah model Cox PH metode *Exact* yang memberikan nilai AIC terkecil yaitu 108,6. Variabel prediktor yang mempengaruhi waktu rawat inap adalah dengan variabel prediktor usia (X_1), hematokrit (X_2), *hemoglobin* (X_4), leukosit (X_5), dan suhu badan (X_6) seperti pada Tabel 9.

Tabel 9. Nilai *hazard ratio* (HR) model regresi Cox PH

Variabel	Coef	HR
Usia (X_1)	-0,02496	0,97535
Hematokrit (X_2)	-0,17337	0,84082
<i>Hemoglobin</i> (X_4)	0,32992	1,39085
Leukosit (X_5)	-0,19047	0,82657
Suhu badan (X_6)	-0,53690	0,58456
$G^2 = 20,27, \chi^2_{(0,05;5)} = 11,07, AIC = 108,6$		

Pembahasan

Beberapa pasien DBD di rumah sakit mempunyai lama waktu kesembuhan yang sama. Berdasarkan informasi ini maka beberapa alternatif metode estimasi yang dapat digunakan adalah metode Breslow, Efron, dan *Exact*. Distribusi lama waktu kesembuhan pasien DBD sampai keluar dari rumah sakit (sembuh) cenderung ke distribusi Weibull, sehingga model parametric yang relevan adalah model Weibull PH. Hasil uji hipotesis terhadap asumsi *proportional hazard* (PH) setiap variabel prediktor menunjukkan bahwa *p-value* semua variabel prediktor lebih dari taraf signifikansi 5%. Dengan demikian makasemua variabel prediktor memenuhi asumsi PH (Tabel 3). Adanya ties, terdapat tiga metode estimasi. Mengacu pada nilai – nilai AIC, metode *Exact* merupakan metode estimasi parameter yang lebih tepat dibandingkan dengan metode Breslow dan Metode Efron dalam mengestimasi model Cox PH. Dengan demikian, hasil akhir dari model Cox PH dengan metode *Exact*. Laju kesembuhan pasien penderita DBD di Ciamis tahun 2020 dapat ditunjukkan menggunakan nilai *hazard* pada setiap variabel prediktor. Berdasarkan model diperoleh nilai koefisien usia adalah $-0,02496 < 0$ dengan *hazard ratio* yaitu $0,97535 < 1$, artinya jika terdapat dua pasien penderita DBD yang memiliki variabel yang kondisinya sama tetapi hanya berbeda pada variabel usia (perbedaan usia satu tahun), maka pasien yang berusia lebih muda memiliki laju kesembuhan $\frac{1}{e^{-0,02496}} = 1,02527$ kali diandingkan dengan pasien yang berusia lebih tua. Dengan rentang usia yang berkisar dari 2 tahun sampai 8 tahun dan rata-rata di sekitar 36

tahun, menunjukkan bahwa ketika kondisi semua variabel sama, kecuali usia, pasien dengan usia pasien yang lebih muda cenderung mempunyai daya tahan yang lebih baik.

Nilai koefisien hematokrit yaitu $-0,17337 < 0$ dan *hazard ratio* sebesar $0,84082 < 1$, artinya jika terdapat dua pasien penderita DBD yang memiliki kondisi sama tetapi hanya berbeda pada kadar hematokritnya saja, maka pasien dengan kadar hematokrit rendah memiliki laju kesembuhan $\frac{1}{e^{-0,17337}} = 1,18931$ kali lebih dibandingkan dengan pasien yang memiliki kadar hematokrit tinggi. Nilai koefisien *hemoglobin* adalah $0,32992 > 0$ serta *hazard ratio* sebesar $1,39085 > 1$, artinya jika terdapat dua pasien penderita DBD yang memiliki kondisi sama tetapi hanya berbeda kadar *hemoglobin*nya saja, maka pasien dengan kadar *hemoglobin* tinggi memiliki laju kesembuhan $1,39085$ kali lebih besar dibandingkan dengan pasien yang memiliki kadar *hemoglobin* rendah. Kemudian nilai koefisien leukosit $-0,19047 < 0$ dan *hazard ratio* $0,82657 < 1$, artinya jika terdapat dua pasien penderita DBD yang memiliki kondisi yang sama tetapi hanya berbeda pada kadar leukositnya saja yang, maka pasien dengan kadar leukosit rendah memiliki laju kesembuhan $\frac{1}{e^{-0,19047}} = 1,20982$ kali lebih besar dibandingkan dengan pasien yang memiliki kadar leukosit tinggi. Terakhir, koefisien suhu badan adalah $-0,53690 < 0$ dan *hazard ratio* sebesar $0,58456 < 1$, artinya jika terdapat dua pasien penderita DBD yang memiliki kondisi yang sama tetapi hanya berbeda pada variabel suhu badan saja (perbedaan suhu badan satu derajat celsius), maka pasien dengan suhu badan rendah memiliki laju kesembuhan $\frac{1}{e^{-0,53690}} = 1,7107$ kali lebih besar dibandingkan dengan pasien yang memiliki suhu tubuh tinggi.

4. SIMPULAN

Waktu atau lama perawatan pasien DBD sampai keluar dari rumah sakit di RSUD kabupaten Ciamis mengikuti distribusi Weibull. Model parametric Weibull adalah model parametric yang relevan. Namun model parametric tidak lebih baik dibandingkan dengan model semiparametrik Cox PH untuk kasus ini. Dengan menggunakan metode estimasi *Exact*, nilai AIC model Cox PH lebih kecil daripada nilai AIC model Weibull PH. Faktor-faktor yang mempengaruhi laju kesembuhan penyakit DBD di RSUD Ciamis pada tahun 2020 diantaranya usia, hematokrit, *hemoglobin*, leukosit, dan suhu badan. Pasien yang berusia lebih muda memiliki laju kesembuhan $1,02527$ kali lebih dibandingkan yang berusia lebih tua. Pasien dengan kadar hematokrit rendah memiliki laju kesembuhan $1,18931$ kali dibandingkan pasien yang memiliki kadar hematokrit tinggi. Pasien dengan kadar *hemoglobin* tinggi memiliki laju kesembuhan $1,39085$ kali lebih dibandingkan dengan pasien *hemoglobin* rendah. Pasien dengan kadar leukosit rendah memiliki laju kesembuhan $1,20982$ kali lebih besar dibandingkan dengan pasien yang memiliki kadar leukosit tinggi; Pasien dengan suhu badan rendah memiliki laju kesembuhan $1,7107$ kali lebih besar dibandingkan dengan pasien yang memiliki suhu tubuh tinggi.

5. DAFTAR PUSTAKA

- Afify, A. Z., & Mohamed, O. A. (2020). A New Three-Parameter Exponential Distribution with Variable Shapes for the Hazard Rate: Estimation and Applications. *Mathematics*, 8(1), 135. <https://doi.org/10.3390/math8010135>.
- Ahmad, T., Munir, A., Bhatti, S. H., Aftab, M., & Raza, M. A. (2017). Survival analysis of heart failure patients: A case study. *PLOS ONE*, 12(7), e0181001. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181001>.
- Aldahlan, M. A. D., & Afify, A. Z. (2020). The Odd Exponentiated Half-Logistic Exponential Distribution: Estimation Methods and Application to Engineering Data. *Mathematics*, 8(10), 1684. <https://doi.org/10.3390/math8101684>.
- Ali, S., Dey, S., Tahiri, M. H., & Mansoor, M. (2020). A comparison of different methods of estimation for the Flexible Weibull distribution. *Communications Faculty Of Science University of Ankara Series A1 Mathematics and Statistics*, 794–814. <https://doi.org/10.31801/cfsuasmas.597680>.
- Amir, W. M., Azeem, M., Harun, M. H., Ali, Z., & Shafiq, M. (2020). JMASM 54: A Comparison of Four Different Estimation Approaches for Prognostic Survival Oral Cancer Model. *Journal of Modern Applied Statistical Methods*, 18(2), 2–14. <https://doi.org/10.22237/jmasm/1604189760>.
- Asar, Ö., Ritchie, J., Kalra, P. A., & Diggle, P. J. (2015). Joint modelling of repeated measurement and time-to-event data: An introductory tutorial. *International Journal of Epidemiology*, 44(1), 334–344.
- Atlam, M., Torkey, H., El-Fishawy, N., & Salem, H. (2021). Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Survival analysis using deep learning and Cox regression model. *Pattern Analysis and Applications*, 24(3), 993–1005.
- Bain, L. J., & Engelhardt, M. (1992). *Introduction to probability and mathematical statistics* (Vol. 4). Duxbury press Belmont, CA.
- Borucka, J. (2014). Methods of handling tied events in the Cox proportional hazard model. *Studia*

- Oeconomica Posnaniensia*, 2(2), 91–106.
- Brembilla, A., Olland, A., Puyraveau, M., Massard, G., Mauny, F., & Falcoz, P.-E. (2018). Use of the Cox regression analysis in thoracic surgical research. *Journal of Thoracic Disease*, 10(6), 3891–3896. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.06.15>.
- Breslow, N. (1974). Covariance analysis of censored survival data. *Biometrics*, 89–99.
- Bustan, M. N., Aidid, M. K., & Gobel, F. A. (2018). Cox proportional hazard survival analysis to inpatient breast cancer cases. *Journal of Physics: Conference Series*, 1028(1), 012230.
- Collett, D. (2015). *Modelling survival data in medical research*. CRC press.
- Efron, B. (1977). The efficiency of Cox's likelihood function for censored data. *Journal of the American Statistical Association*, 72(359), 557–565.
- Emmert-Streib, F., & Dehmer, M. (2019). Introduction to survival analysis in practice. *Machine Learning and Knowledge Extraction*, 1(3), 1013–1038.
- Fatekurohman, M., Nurmala, N., & Anggraeni, D. (2018). Comparison of exact, efron and breslow parameter approach method on hazard ratio and stratified cox regression model. 1008(1), 012007.
- Fauziah, A. A., Budiman, Safitri, D. L., & Meiza, A. (2021). Survival analysis with the Cox Proportional Hazard Method to determine the factors that affect how long the Large-Scale Social Distancing (LSSD) will applied in various areas affected by the covid-19 pandemic. *Journal of Physics: Conference Series*, 1751(1), 012004. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1751/1/012004>.
- Flynn, R. (2012). Survival analysis. *Journal of Clinical Nursing*, 21(19pt20), 2789–2797.
- George, B., Seals, S., & Aban, I. (2014). Survival analysis and regression models. *Journal of Nuclear Cardiology*, 21(4), 686–694.
- Gisondi, P., Cazzaniga, S., Di Leo, S., Piaserico, S., Bellinato, F., Pizzolato, M., Gatti, A., Eccher, A., Brunelli, M., Saraggi, D., Girolomoni, G., & Naldi, L. (2021). Impact of the COVID-19 pandemic on melanoma diagnosis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 35(11).
- Guo, S. (2010). *Survival analysis*. Oxford University Press.
- Hilbe, J. M. (2011). *Negative binomial regression*. Cambridge University Press.
- Hughey, J. J., Rhoades, S. D., Fu, D. Y., Bastarache, L., Denny, J. C., & Chen, Q. (2019). Cox regression increases power to detect genotype-phenotype associations in genomic studies using the electronic health record. *BMC Genomics*, 20(1), 1–7.
- Husain, H., Thamrin, S. A., Tahir, S., Mukhlisin, A., & Apriani, M. M. (2018). The application of extended Cox proportional hazard method for estimating survival time of breast cancer. *Journal of Physics: Conference Series*, 979(1), 012087.
- In, J., & Lee, D. K. (2018). Survival analysis: Part I — analysis of time-to-event. *Korean Journal of Anesthesiology*, 71(3), 182–191. <https://doi.org/10.4097/kja.d.18.00067>.
- Jung, S.-H., Lee, H. Y., & Chow, S.-C. (2018). Statistical Methods for Conditional Survival Analysis. *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, 28(5), 927–938. <https://doi.org/10.1080/10543406.2017.1405012>.
- Kleinbaum, D. G., & Klein, M. (2004). *Survival analysis*. Springer.
- Kleinbaum, D. G., & Klein, M. (2012). *Survival analysis: A self-learning text* (Vol. 3). Springer.
- Lánczky, A., & Gyórfy, B. (2021). Web-Based Survival Analysis Tool Tailored for Medical Research (KMplot): Development and Implementation. *Journal of Medical Internet Research*, 23(7), e27633.
- Lee, E. T., & Wang, J. (2003). *Statistical methods for survival data analysis* (Vol. 476). John Wiley & Sons.
- Le-Rademacher, J., & Wang, X. (2021). Time-to-event data: An overview and analysis considerations. *Journal of Thoracic Oncology*, 16(7), 1067–1074.
- Moolgavkar, S. H., Chang, E. T., Watson, H. N., & Lau, E. C. (2018). An assessment of the Cox proportional hazards regression model for epidemiologic studies. *Risk Analysis*, 38(4), 777–794.
- Ozenne, B., Sørensen, A. L., Scheike, T., Torp-Pedersen, C., & Gerds, T. A. (2017). riskRegression: Predicting the risk of an event using Cox regression models. *The R Journal*, 9(2), 440–460.
- Ross, S. M. (2014). *Introduction to probability models*. Academic press.
- Schober, P., & Vetter, T. R. (2018). Survival Analysis and Interpretation of Time-to-Event Data: The Tortoise and the Hare. *Anesthesia & Analgesia*, 127(3), 792–798. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000003653>.
- Xie, Y., Han, J., Yu, W., Wu, J., Li, X., & Chen, H. (2020). Survival Analysis of Risk Factors for Mortality in a Cohort of Patients with Tuberculosis. *Canadian Respiratory Journal*, 2020, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2020/1654653>.
- Xin, X. (2011). *A study of ties and time-varying covariates in cox proportional hazards model*. University of Guelph.
- Zhang, Z. (2017). Survival analysis in the presence of competing risks. *Annals of Translational Medicine*, 5(3), 47–47. <https://doi.org/10.21037/atm.2016.08.62>.