

# Aplikasi *General Linear Mixed Model* (GLMM) pada Data Longitudinal Kadar Trombosit Demam Berdarah Dengue

Fifi Nirmala<sup>1</sup>, Kuntoro<sup>2</sup>, dan Hari Basuki Notobroto<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universitas Haluoleo

<sup>2</sup>Departemen Biostatistika dan Kependudukan FKM UNAIR

Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Airlangga

Jl. Mulyorejo Kampus C Unair Surabaya 60115

Alamat Korespondensi:

Fifi Nirmala

fifi.nirmala.g@gmail.com

## ABSTRACT

*The use of longitudinal data of patients measured several periods of time with quantitative responses is common in medical research, such data are called repeated measurement ones. In those case, general linear mixed model (GLMM) is much more flexible to analyze those data. Dengue hemorrhagic fever (DHF) is one of health problems in tropical countries, including Indonesia. The main aim of this research was to model longitudinal data from platelets counts of DHF patients. This research was nonreactive or unobtrusive study by using medical records of DHF patients in Sidoarjo General Hospital from January until April 2013. There were 76 patients from DHF which were classified into grades 1, 2, and 3. Variables to analyzed were platelet count, grading the severity of DHF, and sex. The parameters of the model were estimated by maximum likelihood (ML) and restricted maximum likelihood (REML). The results showed that the platelets counts were influenced by grade DHF ( $p = 0.023$ ), interaction of grade DHF with time measurement ( $p = 0.023$ ) and interaction of grade DHF with sex ( $p = 0.001$ ). Based on result it can be concluded, first, the mean platelet count for grade 1 DHF was 50.46 thousands/ $\mu$ l greater than grade 3 DHF. Second, the mean platelet count in 4th fever day was 18,75 thousands/ $\mu$ l for grade 1 and 29.31 thousands/ $\mu$ l for grade 3 DHF greater than 6th. The last, the mean platelet count for male in grade 1 DHF was 23.35 thousands/ $\mu$ l greater than female. Further research is needed to applied this methode in longitudinal experimental study.*

**Keywords:** *general linear mixed model (GLMM), dengue haemorrhagic fever (DHF), platelet count*

## ABSTRAK

Penggunaan data longitudinal pasien diukur dalam beberapa periode waktu dengan tanggapan kuantitatif merupakan hal yang umum dalam penelitian medis, data ini dinamakan pengukuran berulang. Dalam kasus tersebut, secara umum model linier campuran (GLMM) jauh lebih fleksibel apabila digunakan untuk menganalisis data. Demam berdarah dengue (DBD) merupakan salah satu masalah kesehatan di negara-negara tropis, termasuk Indonesia. Tujuan utama dari penelitian ini adalah untuk menyusun model data longitudinal dari trombosit jumlah penderita DBD. Penelitian ini merupakan studi *nonreactive* atau *unobtrusive* yang menggunakan catatan medis pasien DBD di Rumah Sakit Umum Sidoarjo dari bulan Januari sampai April 2013. Ada 76 pasien DBD yang diklasifikasikan ke dalam *grade* 1, 2 dan 3. Variabel yang dianalisis adalah jumlah trombosit, grading keparahan DBD, dan jenis kelamin. Parameter model diestimasi menggunakan *maximum likelihood* (ML) dan *restricted maximum likelihood* (REML). Hasil penelitian menunjukkan bahwa jumlah trombosit dipengaruhi oleh tingkatan DBD ( $p = 0,023$ ), interaksi tingkat DBD dengan waktu pengukuran ( $p = 0,023$ ) dan interaksi *grade* DBD dengan jenis kelamin ( $p = 0,001$ ). Berdasarkan hasil yang diperoleh dapat disimpulkan pertama, rata-rata jumlah trombosit untuk *grade* 1 DBD adalah 50,46 ribu/ml lebih besar daripada *grade* 3 DBD. Kedua, rata-rata jumlah trombosit dalam 4 hari demam adalah 18,75 ribu/ml untuk *grade* 1 dan 29,31 ribu/ml untuk *grade* 3 DBD lebih besar dari 6. Yang terakhir, rata-rata jumlah trombosit untuk laki-laki untuk *grade* 1 DBD adalah 23,35 ribu/ml lebih besar daripada perempuan. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk diterapkan metode ini dalam studi eksperimental longitudinal.

**Kata kunci:** *general linear mixed model (GLMM), demam berdarah dengue (DBD), perhitungan trombosit*

## PENDAHULUAN

Data longitudinal sangat umum digunakan baik dalam studi observasional maupun studi eksperimental. Pada studi longitudinal, individu dalam penelitian diikuti selama periode waktu tertentu untuk setiap individu, sehingga data dikumpulkan pada beberapa titik waktu (Wu, 2010). Data longitudinal merupakan salah satu bentuk data berkorelasi. Pada data longitudinal, variabel respons diukur pada beberapa titik waktu untuk setiap subjek. Dalam studi longitudinal dimungkinkan untuk mempelajari perubahan respons antar waktu beserta faktor yang mempengaruhi perubahan tersebut, baik pada level populasi maupun level individu (Wu dan Zhang, 2006). Penentuan pilihan dimensi waktu sangat tergantung pada pertanyaan penelitian yang ingin dijawab atau tujuan penelitian yang ingin dicapai (Nurdini, 2008).

Data longitudinal dicirikan oleh fakta bahwa pengamatan berulang dalam subjek yang sama cenderung berkorelasi sehingga model-model untuk analisis data longitudinal harus mengenali hubungan antara pengamatan berkala dalam subjek yang sama. Korelasi antar pengamatan berulang dapat dimodelkan secara eksplisit (melalui pola matriks kovarian), maupun secara implisit (melalui pengaruh acak). Korelasi antara pengamatan di dalam unit yang sama pada data longitudinal menyebabkan prosedur statistika biasa yaitu *General Linear Model* (GLM) tidak dapat diterapkan. Metode yang tepat digunakan untuk analisis data longitudinal adalah *General Linear Mixed Model* (GLMM) (Wu dan Zhang, 2006).

GLMM adalah suatu model yang menghubungkan pengaruh variabel prediktor terhadap variabel respons dengan ketergantungan parameter secara linear, di mana sebagian variabel prediktor merupakan variabel tetap dan variabel prediktor lainnya merupakan variabel random. GLMM dihasilkan dari *general linear model* (GLM) dengan memasukkan efek random (Wu, 2010). Metode ini merupakan pengembangan dari analisis dua-tahap (*two-stage analysis*) yang menggunakan pendekatan fungsi regresi linier pada setiap subjek (subjek-spesifik) (Verbeke dan Molenberghs, 2000).

Kerap kali penelitian di bidang kesehatan menggunakan data longitudinal, di mana pasien

sebagai individu yang diamati pada unit *cross-sectional*. Waktu sebagai bahan pertimbangan untuk mendiagnosis evolusi penyakit digunakan sebagai unit *time series* (Wu dan Zhang, 2006). Seperti penelitian yang dilakukan oleh Bell dan Grunwald (2004) dengan penerapan GLMM dalam membandingkan pola sel neuron pyramidal pada penderita skizo-afektif, skizofrenia dan normal. Penelitian dengan metode serupa juga dilakukan oleh Chen *et al.* (2002) serta Hoeschele dan Huali (2005). Analisis dengan menggunakan pengembangan metode *mixed model* dilakukan oleh Coull *et al.* (2001) dengan *additive mixed model analyses* dan juga oleh Liang *et al.* (2003) dengan *mixed-effects varying-coefficient models with measurement error*.

Demam Berdarah Dengue (DBD) masih merupakan salah satu problem kesehatan di berbagai negara tropis termasuk Indonesia (Soewondo, 2002). Penyakit ini merupakan salah satu bentuk ekstrim dari infeksi dengue di mana tingkat keparahan dan kematian dari penyakit ini jauh lebih tinggi daripada untuk demam dengue (Chakraborty, 2008). Prevalensi global demam berdarah dengue (DBD) telah tumbuh secara dramatis dalam beberapa dekade terakhir. Sekitar 2500 juta orang atau dua-perlima dari populasi dunia, saat ini berisiko demam berdarah. WHO memperkirakan bahwa sekitar 50 juta kasus infeksi dengue terjadi di seluruh dunia setiap tahun (Cook dan Zumla, 2009).

Ciri utama yang menonjol dari penderita DBD adalah terjadinya trombositopenia (trombosit kurang dari  $100.000/\mu\text{l}$ ) dan adanya kebocoran plasma. Kondisi tersebut adalah kunci diagnosa yang membedakan demam dengue dan DBD (Matondang *et al.*, 2004). Tanda seseorang menderita DBD adalah jika didapatkan demam tinggi mendadak lebih dari  $38^{\circ}\text{C}$  selama 2–7 hari. Menurut WHO (1997) beratnya DBD dikelompokkan menjadi 4 (empat) menurut tingkat keparahannya yaitu: DBD *grade 1*, DBD *grade 2*, DBD *grade 3* dan DBD *grade 4*.

Kadar trombosit dapat menggambarkan sejauh mana penyakit DBD telah berkembang. Pada umumnya kadar trombosit penderita DBD yang di rawat di rumah sakit diukur 24 jam sekali (Matondang *et al.*, 2004). Dengan kadar trombosit yang membentuk data longitudinal, maka *general linear mixed model* (GLMM) merupakan metode

yang tepat untuk memodelkan data tersebut. Tujuan umum penelitian adalah mempelajari pembentukan model data longitudinal terhadap kadar trombosit pasien demam berdarah dengue (DBD). Manfaat yang diharapkan yaitu menerapkan aplikasi dari metode *general linear mixed model* (GLMM) pada kadar trombosit pasien DBD.

**METODE PENELITIAN**

Jenis penelitian yang digunakan adalah penelitian non-reaktif yang merupakan jenis penelitian untuk data sekunder. Pengukuran secara non-reaktif disebut juga pengukuran *unobtrusif* di mana sejumlah individu yang diteliti tidak sadar bahwa mereka merupakan bagian dari studi tetapi meninggalkan bukti dari perilaku sosial secara ilmiah (Kuntoro, 2011).

Data yang digunakan dalam penelitian ini adalah data sekunder yang diperoleh dari rekam medis RSUD Sidoarjo Propinsi Jawa Timur. Data tersebut berupa kadar trombosit pasien DBD selama di rawat di RSUD Sidoarjo. Penelitian telah dilaksanakan selama bulan Maret sampai dengan Juli 2013.

Populasi dalam penelitian ini adalah pasien DBD yang dirawat di RSUD Sidoarjo Propinsi Jawa Timur. Sampel berupa data rekam medis (*medical record*) yang berasal dari RSUD Sidoarjo Propinsi Jawa Timur pada bulan

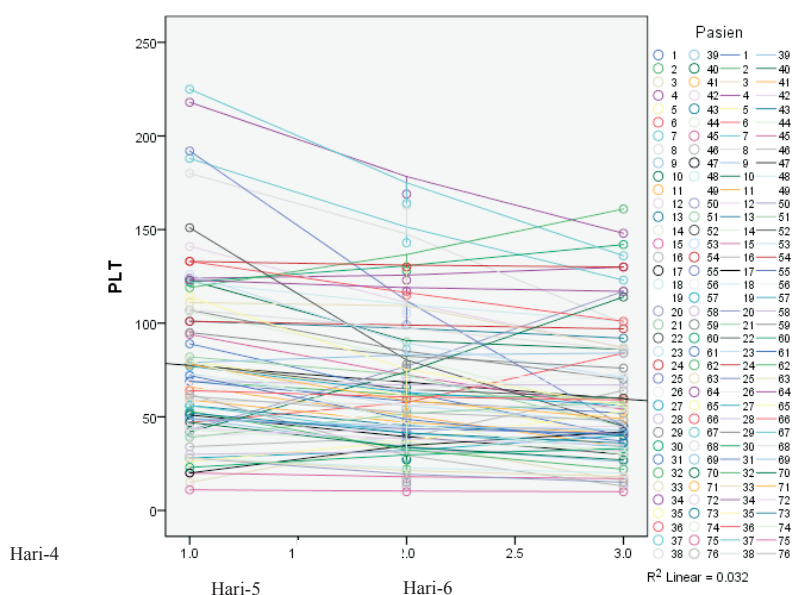
Januari 2013–April tahun 2013 yang tidak sedang dalam perawatan di RSUD Sidoarjo pada saat pengambilan data. Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah pasien DBD *grade* 1, 2 dan 3 dengan pengukuran kadar trombosit (*platelet/PLT*) dimulai pada hari ke-4 pasien mengalami demam. Dalam penelitian ini digunakan software pengolah data yaitu Microsoft Excel, Minitab dan SPSS.

**HASIL PENELITIAN**

**Eksplorasi Data**

Dalam analisis data, kadar trombosit yang diambil yaitu sebanyak tiga kali pengukuran secara berturut-turut. Untuk menghindari hasil yang bias, maka kadar trombosit pada pengukuran pertama diambil pada hari ke-4 pasien DBD mengalami demam. Efek random dalam model ini adalah kategori usia yang terpilih yaitu kategori sekolah, remaja dan dewasa.

Beberapa tahapan analisis dalam metode GLMM dimulai dengan melakukan eksplorasi data berupa eksplorasi distribusi marginal diantaranya *average evolution* (perubahan rata-rata), *variance structure* (struktur varian) dan *correlation structure* (struktur korelasi). Selanjutnya melakukan pengujian efek tetap dan efek random pada data sehingga diperoleh model terbaik.



**Gambar 1.** Individual Profile Kadar Trombosit Pasien DBD

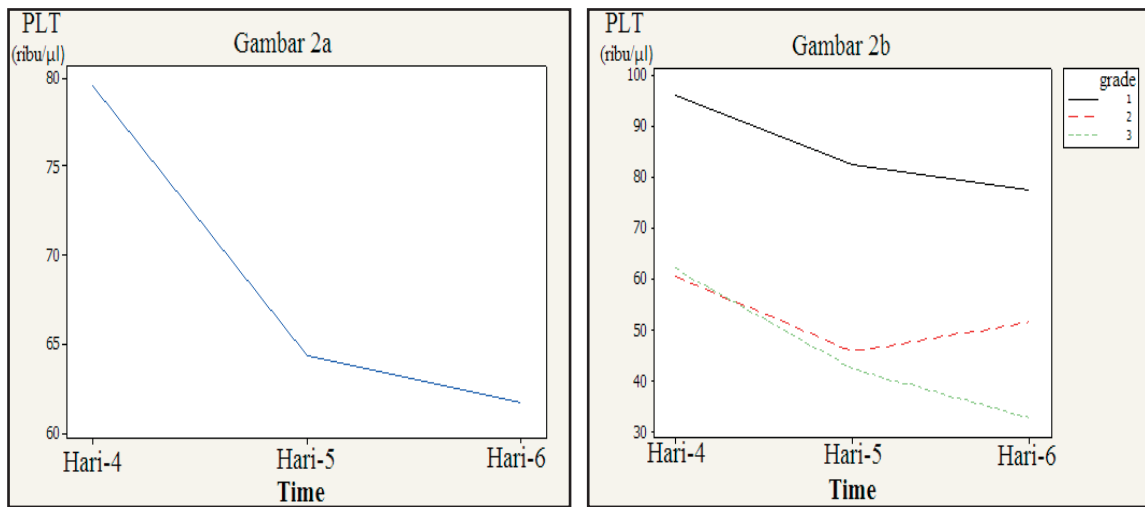
**Individual Profile**

Ekplorasi ini menggambarkan perubahan respons terhadap waktu pada setiap subjek yang diamati. Gambar 1 menunjukkan beberapa pengaruh perubahan dari waktu ke waktu terhadap kadar trombosit pasien DBD. *Individual profile* dapat memperlihatkan besarnya penyebaran data.

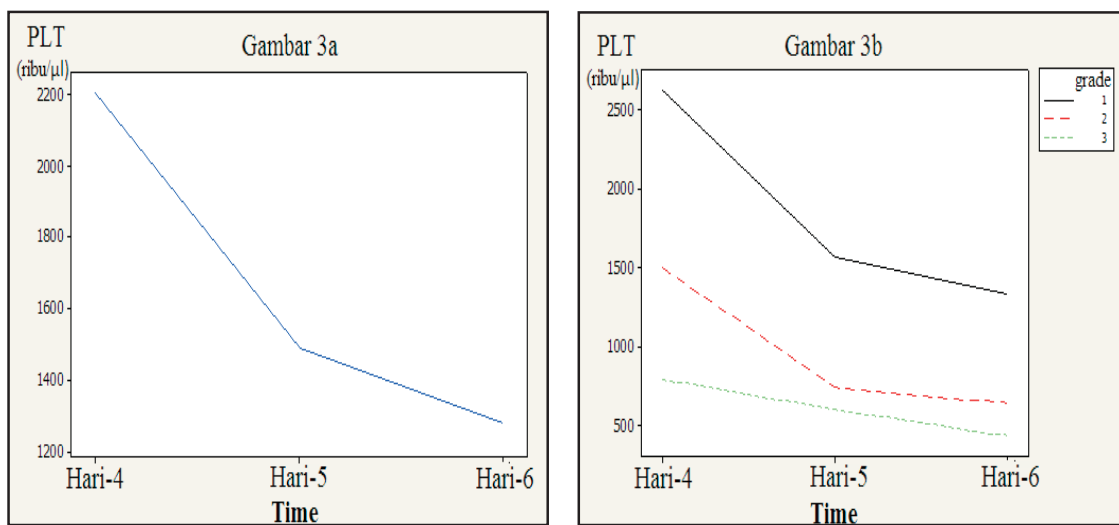
**Mean Structure**

Gambar 2a mendeskripsikan bahwa kadar trombosit pasien DBD secara keseluruhan memiliki pola linear turun terhadap waktu.

Rerata kadar trombosit hari ke-4 berada pada kisaran 79,55 ribu per mikro liter, hari ke-5 pada kisaran 64,30 ribu per mikro liter serta hari ke-6 pada kisaran 61,64 ribu per mikro liter. Dengan demikian struktur *fixed effect* waktu akan dipertimbangkan untuk pembentukan model *mixed effect*. Secara eksploratif gambar 2b memperlihatkan bahwa di antara ketiga *grade* memiliki pola kadar trombosit yang berbeda-beda. Garis berwarna hitam adalah kadar trombosit DBD *grade* 1, garis berwarna merah adalah *grade* 2 dan warna hijau adalah *grade* 3. *Grade* 3 memiliki grafik dengan slope yang



**Gambar 2.** (a) Mean Profile Overall Kadar Trombosit Pasien DBD, (b) Mean Profile Kadar Trombosit Pasien DBD berdasarkan Grade



**Gambar 3.** (a) Variance Profile Overall Kadar Trombosit Pasien DBD, (b) Variance Profile Kadar Trombosit Pasien DBD berdasarkan Grade

lebih tajam dibandingkan *grade* lainnya. Hal ini mengindikasikan bahwa perlu untuk melakukan eksplorasi lebih mendalam di antara ketiga *grade* DBD secara terpisah.

**Variance Structure**

Eksplorasi ketiga adalah *variance structure*. Gambar 3a memperlihatkan *variance structure* secara keseluruhan pada setiap pasien DBD. Sedangkan Gambar 3b memperlihatkan perbandingan *variance structure* dari tiap *grade* DBD. Garis berwarna hitam adalah DBD *grade* 1, garis berwarna merah adalah *grade* 2 dan warna hijau adalah *grade* 3. Gambar 3a dan 3b merupakan hasil eksplorasi terhadap struktur ragam yang menunjukkan adanya perubahan keragaman respons pada setiap subjek seiring perubahan waktu. Hal ini berarti perlu menyertakan efek random selain efek tetap ke dalam pemodelan.

**Correlation Structure**

Gambar 4 mendeskripsikan *correlation structure* secara keseluruhan pada setiap subjek dari waktu ke waktu. Dari gambar tersebut dapat dilihat terdapat adanya korelasi dari waktu ke waktu.

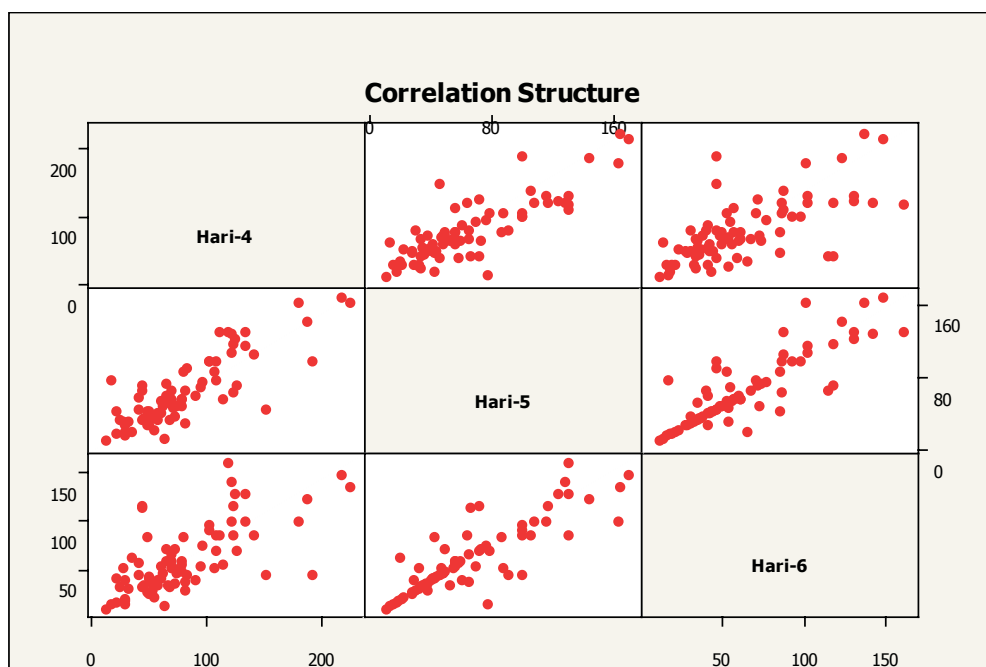
**Tabel 1.** Hasil Pengujian Model Tentatif Awal

Source	F-hitung	p-value
Intercept	126,130	0,000*
Grade	6,975	0,023*
Time	4,733	0,010*
Jenis kelamin	7,003	0,009*
Grade* Time	0,410	0,801
Grade* Jenis kelamin	2,499	0,085
Time*Jenis kelamin	0,483	0,618
Grade* Time* Jenis Kelamin	0,473	0,756

Keterangan: tanda\* menyatakan signifikan pada taraf 5%

**Pembentukan Model Awal**

Tabel 1 menyajikan hasil pengujian model tentatif awal dengan menggunakan metode *general linear mixed model* (GLMM). Analisis terhadap interaksi faktor menyatakan tidak signifikan. Pengujian terhadap interaksi *grade* dan *time* tidak signifikan, begitu pun interaksi *grade* dan jenis kelamin. Hal yang sama terjadi pada interaksi *grade*, *time* dan jenis kelamin serta interaksi *time* dan jenis kelamin.



**Gambar 4.** Correlation Structure Kadar Trombosit Pasien DBD

**Estimasi Model Akhir**

Tabel 2 menyajikan hasil pengujian model akhir tanpa menyertakan parameter yang tidak signifikan pada model tentatif awal yang tidak dipertimbangkan masuk ke dalam model. Dari hasil analisis menampilkan bahwa model akhir telah terbentuk dan telah dinyatakan signifikan pada taraf 5%. Variabel yang masuk ke dalam model adalah *grade*, interaksi *grade* dengan *time* (*Grade\*Time*) dan interaksi *grade* dengan jenis kelamin (*Grade\*Jenis kelamin*).

*Grade* yang merupakan tingkat keparahan DBD signifikan terhadap model dengan *p-value* 0,023 yang berarti bahwa efek tetap *grade* berpengaruh terhadap pembentukan model. Interaksi *grade* dengan *time* juga signifikan dengan *p-value* 0,023 yang berarti bahwa efek

interaksi ini berpengaruh terhadap model. Begitu pun interaksi *grade* dengan jenis kelamin juga signifikan dengan *p-value* 0,001 yang berarti bahwa efek interaksi tersebut berpengaruh terhadap pembentukan model.

**Pendugaan Parameter Model Akhir**

Model akhir yang diperoleh berupa model efek tetap berupa *grade* dan *time* serta efek *random* usia dengan interaksi dari variabel penyerta jenis kelamin. Pendugaan parameter model disajikan pada tabel 3 berikut.

Intersep menyatakan hasil estimasi rata-ran kadar trombosit pada kategori referensi (*parameter redundant*). [*Grade 1*] yang menyatakan pasien DBD *grade 1* signifikan dengan *p-value* 0,010 dengan nilai penduga 50,46. [*Hari-4*]\*[*Grade 1*] menyatakan interaksi antara pengukuran kadar trombosit hari ke-4 dengan *grade 1*. Interaksi tersebut memberikan signifikansi sebesar 0,013 dengan nilai penduga 18,75. Interaksi [*Hari-4*]\*[*Grade 3*] memberikan signifikansi sebesar 0,014 dengan nilai penduga 29,31. Interaksi [*Grade 1*]\*[laki] menyatakan pasien DBD *grade 1* berjenis kelamin laki-laki dengan signifikansi sebesar 0,000 dan nilai penduga 23,35. Asumsi dalam GLMM

**Tabel 2.** Hasil Pengujian Model Akhir

Source	F-hitung	p-value
Intercept	126,198	0,000*
Grade	6,978	0,023*
Grade * Time	2,513	0,023*
Grade * Jenis kelamin	5,771	0,001*

**Tabel 3.** Pendugaan Parameter Model Akhir

Parameter	Estimate	T	p-value
Intercept	16,530334	1,110	0,274
[ <i>Grade 1</i> ]	50,464894	2,799	0,010
[ <i>Grade 2</i> ]	36,193591	1,863	0,072
[ <i>Grade 3</i> ]	0 <sup>a</sup>	.	.
[ <i>Hari-4</i> ] * [ <i>Grade 1</i> ]	18,750000	2,505	0,013
[ <i>Hari-5</i> ] * [ <i>Grade 1</i> ]	5+,050000	0,675	0,501
[ <i>Hari-6</i> ] * [ <i>Grade 1</i> ]	0 <sup>a</sup>	.	.
[ <i>Hari-4</i> ] * [ <i>Grade 2</i> ]	9,050000	0,855	0,394
[ <i>Hari-5</i> ] * [ <i>Grade 2</i> ]	-5,750000	-0,543	0,588
[ <i>Hari-6</i> ] * [ <i>Grade 2</i> ]	0 <sup>a</sup>	.	.
[ <i>Hari-4</i> ] * [ <i>Grade 3</i> ]	29,312500	2,477	0,014
[ <i>Hari-5</i> ] * [ <i>Grade 3</i> ]	9,625000	0,813	0,417
[ <i>Hari-6</i> ] * [ <i>Grade 3</i> ]	0 <sup>a</sup>	.	.
[ <i>Grade 1</i> ] * [laki]	23,353617	3,783	0,000
[ <i>Grade 1</i> ] * [perempuan]	0 <sup>a</sup>	.	.
[ <i>Grade 2</i> ] * [laki]	-0,863429	-0,095	0,924
[ <i>Grade 2</i> ] * [perempuan]	0 <sup>a</sup>	.	.
[ <i>Grade 3</i> ] * [laki]	21,218626	1,729	0,085
[ <i>Grade 3</i> ] * [perempuan]	0 <sup>a</sup>	.	.

a. This parameter is set to zero because it is redundant

yang harus dipenuhi yaitu efek random yang berdistribusi normal. Berdasarkan nilai residual, diperoleh hasil uji *Kolmogorov-Smirnov* dengan *p-value* 0,056 yang lebih besar dari nilai *alfa* 0,05 sehingga dapat disimpulkan bahwa nilai residual berdistribusi normal.

Berdasarkan penduga parameter model akhir yang diperoleh, maka persamaan GLMM terhadap kadar trombosit pasien DBD adalah sebagai berikut:

$$\begin{aligned}
 PLT = & 16,53 + 50,46 G_1 + 36,19 G_2 + 18,75 \\
 & T_4 * G_1 + 5,05 T_5 * G_1 + 9,05 T_4 * G_2 \\
 & - 5,75 T_5 * G_2 + 29,31 T_4 * G_3 + 9,63 \\
 & T_5 * G_3 + 23,35 G_1 * L - 0,86 G_2 * L + \\
 & 21,22 G_3 * L
 \end{aligned}$$

di mana:

PLT = Kadar trombosit

$G_1$  = Grade 1 DBD

$G_2$  = Grade 2 DBD

$T_4 * G_1$  = Interaksi hari demam ke-4 dengan grade 1

$T_5 * G_1$  = Interaksi hari demam ke-5 dengan grade 1

$T_4 * G_2$  = Interaksi hari demam ke-4 dengan grade 2

$T_5 * G_2$  = Interaksi hari demam ke-5 dengan grade 2

$T_4 * G_3$  = Interaksi hari demam ke-4 dengan grade 3

$T_5 * G_3$  = Interaksi hari demam ke-5 dengan grade 3

$G_1 * L$  = Interaksi grade 1 dengan pasien jenis kelamin laki-laki

$G_2 * L$  = Interaksi grade 2 dengan pasien jenis kelamin laki-laki

$G_3 * L$  = Interaksi grade 3 dengan pasien jenis kelamin laki-laki

## PEMBAHASAN

Data dalam penelitian ini berasal dari RSUD Sidoarjo Propinsi Jawa Timur dalam periode 4 bulan yaitu Januari sampai dengan April 2013. Puncak kasus DBD diketahui pada musim hujan yaitu dari bulan Desember sampai dengan Maret meskipun di beberapa daerah perkotaan, puncak terjadi pada Juni atau Juli sebagai permulaan musim kemarau tiap tahun (Thomas dan Umar, 1999). Pada hari ke-3 atau bahkan pada hari ke-

5 sakit, tanda dan gejalanya menjadi lebih nyata dengan munculnya tanda-tanda pendarahan, hepatomegali dan trombositopenia (Thomas dan Umar, 1999).

Secara umum grafik kadar trombosit pasien DBD grade 1, grade 2 dan grade 3 memperlihatkan pola turun dari waktu ke waktu. Pengukuran kadar trombosit dimulai pada saat hari ke-4 demam hingga hari ke-6 (3 kali pengukuran). Hal ini serupa dengan yang dikemukakan oleh Yuwono (2007) dalam sebuah karya tulis ilmiah bahwa dari hasil pengamatan terhadap penurunan jumlah trombosit pada pasien DBD yang mengalami perdarahan ringan atau tidak mengalami manifestasi perdarahan didapatkan bahwa jumlah trombosit rata-rata akan mencapai nilai terendah pada hari ke-6 demam.

Pasien DBD yang terbanyak berdasarkan tingkat keparahan (*grading the severity of DHF*) adalah grade 1 disusul grade 2 dan grade 3. Seperti yang dikemukakan oleh Yasin et al. (2009) dalam sebuah jurnal penelitian bahwa sebagian besar pasien DBD masuk rumah sakit pada stadium (*grade*) 1 dan 2 dengan rawat inap paling banyak sekitar 6 hari.

Gambar 3 menyajikan *mean profile* kadar trombosit pasien DBD. Rerata baik pada grade 1, grade 2 maupun grade 3 diberikan oleh nilai kurang dari 100 yang menjelaskan bahwa kadar trombosit tersebut kurang dari 100 ribu/ $\mu$ l. Pada kondisi ini maka pasien DBD dikatakan mengalami trombositopenia (WHO, 2011). Trombositopenia merupakan salah satu kriteria sederhana yang diajukan oleh WHO sebagai diagnosis klinis penyakit DBD. Jumlah trombosit biasanya masih normal selama 3 hari pertama. Trombositopenia mulai tampak beberapa hari setelah panas dan mencapai titik terendah pada fase syok (Gatot, 1999).

Dalam penelitian ini, waktu pengukuran dilakukan sebanyak 3 kali. Berdasarkan gambar 6, *correlation structure* memperlihatkan adanya korelasi dari waktu ke waktu pengukuran. Dalam kasus yang sama, ketika variabel dependen diukur dari waktu ke waktu, sulit untuk menggolongkan kelompok data masuk longitudinal atau *repeated-measure*. Dalam konteks analisis *linear mixed model*, perbedaan ini tidaklah penting. Yang terpenting adalah kedua tipe data tersebut adalah

variabel dependen yang diukur lebih dari sekali untuk tiap unit analisis, dengan pengukuran berkali maka kemungkinan akan berkorelasi (Pinheiro dan Bates, 2000).

Tabel 3 menyajikan pendugaan parameter model akhir. Hasil analisis GLMM menyajikan bahwa estimasi rata-ran kadar trombosit *grade* 1 lebih besar 50,46 ribu/mikro liter dibanding *grade* 3. Estimasi kadar trombosit *grade* 2 tidak signifikan sehingga tidak ada perbedaan antara kadar trombosit DBD *grade* 2 dan 3. Kadar trombosit merupakan salah satu pemeriksaan penunjang diagnosis DBD, tetapi pemeriksaan penunjang dapat membantu khususnya bila gejala klinis kurang memadai (Tumbelaka, 1999).

Hasil estimasi interaksi hari demam ke-4 pada pasien DBD *grade* 1 sebesar 18,75. Nilai tersebut menyatakan bahwa estimasi rata-ran kadar trombosit hari demam ke-4 pada *grade* 1 DBD lebih besar 18,75 ribu/mikro liter dibanding pada hari ke-6. Interaksi hari demam ke-4 pada pasien DBD *grade* 3 sebesar 29,31. Nilai tersebut menyatakan bahwa estimasi rata-ran kadar trombosit hari demam ke-4 pada *grade* 3 DBD lebih besar 29,31 ribu/mikro liter dibanding pada hari ke-6. Interaksi *grade* 2 dengan hari demam tidak signifikan sehingga tidak ada perbedaan hari demam dengan pasien DBD *grade* 2.

Hasil interaksi pasien DBD *grade* 1 berjenis kelamin laki-laki signifikan dengan estimasi 23,35. Nilai tersebut menyatakan bahwa estimasi rata-ran kadar trombosit pasien laki-laki *grade* 1 DBD lebih besar 23,35 ribu/mikro liter dibanding pasien perempuan. Interaksi *grade* 2 dan *grade* 3 dengan jenis kelamin laki-laki tidak berbeda dengan perempuan. Nopianto (2012) menuliskan bahwa pada umumnya jumlah penderita DBD lebih banyak terjadi pada perempuan dibanding lelaki. Secara teori diyakini bahwa perempuan lebih berisiko terhadap penyakit yang disebabkan virus dengue ini untuk mendapatkan manifestasi klinik yang lebih berat dibandingkan laki-laki. Penelitian ini menunjukkan bahwa kadar trombosit laki-laki lebih tinggi dibanding perempuan yang berarti bahwa perempuan mempunyai pemeriksaan penunjang yang lebih berat dibanding laki-laki.

## KESIMPULAN

Berdasarkan hasil dan pembahasan analisis data, maka disimpulkan bahwa estimasi rata-ran kadar trombosit pasien *grade* 1 DBD lebih besar 50,46 ribu/mikro liter dibanding *grade* 2 DBD. Estimasi rata-ran kadar trombosit hari demam ke-4 pada pasien *grade* 1 DBD lebih besar 18,75 ribu/mikro liter dibanding hari demam ke-6. Estimasi rata-ran kadar trombosit hari demam ke-4 pada pasien *grade* 3 DBD lebih besar 29,31 ribu/mikro liter dibanding pada hari demam ke-6. Serta estimasi rata-ran kadar trombosit pasien laki-laki *grade* 1 DBD lebih besar 23,35 ribu/mikro liter dibanding pasien perempuan. Penelitian ini menerapkan metode *general linear mixed model* (GLMM) pada kasus non-eksperimental longitudinal. Penelitian selanjutnya diharapkan menerapkan metode ini pada kasus eksperimental longitudinal.

## DAFTAR PUSTAKA

- Bell, M., Grunwald, G. 2004. Mixed Model for the Analysis of replicated spatial point patterns. *Biostatistics*, Volume 5, No. 4, Oxford University Press: 633–648.
- Chakraborty, T. 2008. *Dengue Fever and Other Hemorrhagic Viruses*. New York: Chelsea House Publishers.
- Chen, J., Zhang, D., Davidian, M. 2002. A Monte Carlo EM Algorithm for Generalized Linear Mixed Models with Flexible Random Effects Distribution. *Biostatistics*, Volume 3 No 3. Oxford University Press: 347–360.
- Cook, G. C., Zumla, A. I. 2009. *Tropical Diseases*. Inggris: Saunders Elsevier.
- Coull, B., Schwartz, J., Wand, M. 2001. Respiratory Health and Air Pollution: Additive Mixed Model Analyses. *Biostatistics*, Volume 2, No. 3, Oxford University Press: 337–349.
- Gatot, D. 1999. Perubahan Hematologi pada Infeksi Dengue. Dalam S. Hadinegoro, dan H. Satari, *Demam Berdarah Dengue: Naskah Lengkap Pelatihan bagi Pelatih, Dokter Spesialis Anak dan Dokter Spesialis Penyakit Dalam dalam Tatalaksana Kasus DBD*. Jakarta: Universitas Indonesia.



- Hoeschele, I., Huali. 2005. A Note on Joint Versus Gene-Specific Mixed Model Analysis of Microarray Gene Expression Data. *Biostatistics*, Volume 6, No. 2, Oxford University Press: 183–186.
- Kuntoro. 2011. *Dasar Filosofis Metodologi Penelitian*. Surabaya: Pustaka Melati.
- Liang, H., Wu, H., dan Carrol, R. 2003. The Relationship Between Virologic and Immunologic Responses in AIDS Clinical Research Using Mixed-Effects Varying-Coefficient Models with Measurement Error. *Biostatistic*, Volume 4, No. 2, Oxord University Press: 297–312.
- Matondang, A.S., Widodo, D., Zulkarnain, I., Rengganis, I., Suhendro, Trihandini, I., Inada, K., dan Endo, S. The Correlation between Thrombopoietin and Platelet Count in Adult Dengue Viral Infection Patients. *Acta Med Indones-Indones Jurnal Intern Med*, Volume 36, No. 2, April-June 2004: 62–69.
- Nopianto, H. 2012. Faktor-Faktor yang Berpengaruh terhadap Lama Rawat Inap pada Pasien Demam Berdarah Dengue di RSUP Dr. Kariadi Semarang. *Karya Tulis Ilmiah*. Semarang: Universitas Diponegoro.
- Nurdini, A. 2008. Cross-sectional vs Longitudinal: Pilihan Rancangan Waktu dalam Penelitian Perumahan Permukiman. *Dimensi Teknik Arsitektur*. Volume 34, 52–58.
- Pinheiro, J., dan Bates, D. 2000. *Mixed-Effects Models in S and S-Plus*. New York: Springer.
- Soewondo, E.S. 2002. *Seri Penyakit Tropik Infeksi: Perkembangan Terkini dalam Pengelolaan Beberapa Penyakit Tropik Infeksi*. Surabaya: Airlangga University Press.
- Thomas, S., dan Umar, A.I. 1999. Epidemiologi dan Penanggulangan Penyakit demam Berdarah Dengue (DBD) di Indonesia Saat Ini. Dalam S. R. Hadinegoro, dan H.I. Satari, *Demam Berdarah Dengue. Naskah Lengkap: Pelatihan bagi Pelatih Dokter Spesialis Anak dan Dokter Spesialis Penyakit Dalam dalam Tatalaksana Kasus DBD*. Jakarta: Universitas Indonesia.
- Tumbelaka, A. 1999. Diagnosis Demam Dengue/Demam Berdarah Dengue. Dalam S. Hadinegoro, dan H. Satari, *Demam Berdarah Dengue: Naskah Lengkap Pelatihan bagi Pelatih, Dokter Spesialis Anak dan Dokter Spesialis Penyakit Dalam dalam Tata laksana Kasus DBD*. Jakarta: Universitas Indonesia.
- Verbeke, G., dan Molenberghs, G. 2000. *Linear Mixed Models for Longitudinal Data*. New York: Springer.
- WHO. 1997. *Dengue Haemorrhagic Fever: Diagnosis, Treatment, Prevention and Control*. Geneva: World Health Organization.
- \_\_\_\_\_. 2011. *Comprehensive Guidelines for Prevention and Control of Dengue and Dengue Haemorrhagic Fever*. India: SEARO Technical Publication.
- Wu, H., dan Zhang, J.T. 2006. *Nonparametric Regression Methods for Longitudinal Data Analysis*. New Jersey: John Wiley dan Sons, Inc.
- Wu, L. 2010. *Mixed Effect Models for Complex data*. New York: CRC Press, Taylor dan Francis Group.
- Yasin, N.M., Sunowo, J., dan Supriyanti, E. 2009. Drug Related Problems (DRP) dalam Pengobatan Dengue Hemoraggic Fever (DHF) pada Pasien Pediatri. *Majalah Farmasi Indonesia*: 27–34.
- Yuwono, I. 2007. Penurunan Jumlah Trombosit Sebagai Faktor Risiko Terjadinya Perdarahan pada Pasien demam Berdarah Dengue Dewasa di RSUP Dr. Kariadi Semarang. *Karya Tulis Ilmiah*. Semarang: Universitas Diponegoro.