

Pemodelan Survival Pasien Covid-19 dengan Hazard Non-Proporsional

Rahmat Hidayat^{1*}, Marwan Sam², Ridha Yulyani Wardi³, M. Ishaq Iskandar⁴

¹ Program Studi Magister Pendidikan Matematika, FKIP, Universitas Cokroaminoto Palopo, Palopo 91921, Indonesia

² Program Studi Matematika, FAINS, Universitas Cokroaminoto Palopo, Palopo 91921, Indonesia

³ Program Studi Biologi, FAINS, Universitas Cokroaminoto Palopo, Palopo 91921, Indonesia

⁴ Gugus Tugas Covid-19 Kota Palopo, Indonesia

*Penulis Korespondensi. dayatmath@gmail.com

Abstrak

Artikel ini membandingkan dua model survival yaitu Extended Cox dan Stratified Cox. Kedua model survival ini merupakan model alternatif jika asumsi proporsional pada model Cox proporsional hazard tidak dipenuhi. Perbandingan model dilakukan dengan menggunakan data ketahanan pasien Covid-19 di Kota Palopo Sulawesi Selatan. Setelah dilakukan pemodelan dengan menggunakan model Extended Cox dan Stratified Cox, nilai AIC dibandingkan untuk melihat model yang lebih baik. Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa, memodelkan ketahanan pasien Covid-19 di Kota Palopo lebih baik dengan menggunakan Stratified Cox.

Kata Kunci: Survival; Cox; Covid-19; Extended; Stratified

Abstract

This article compares two survival models namely Extended Cox and Stratified Cox. These two survival models are alternative models if the proportional assumption of the Cox proportional hazard model is not met. The comparison of the models was carried out using data on the resilience of Covid-19 patients in Palopo City, South Sulawesi. After modeling using the Extended Cox and Stratified Cox models, the AIC values are compared to see a better model. The results obtained indicate that modeling the resilience of Covid-19 patients in Palopo City is better by using Stratified Cox.

Keywords: Survival; Cox; Covid-19; Extended; Stratified

1. Pendahuluan

Prosedur statistika dimana variabel responnya berupa waktu ketahanan beserta variabel-variabel yang mempengaruhinya disebut analisis ketahanan [1][2]. Waktu awal kejadian sampai akhirnya peristiwa atau event yang dianggap menarik terjadi disebut waktu ketahanan. Secara garis besar dapat dikatakan bahwa, waktu ketahanan adalah suatu peristiwa yang diukur berdasarkan titik awal tertentu sampai sebuah peristiwa yang dianggap menarik terjadi. Peristiwa atau event yang dimaksud dalam hal ini berupa kematian, lama ketahanan baterai hingga rusak, lama suatu mesin rusak dan lainnya. Tidak hanya berupa peristiwa negatif, namun juga berupa hal positif, misalkan waktu tunggu pasien dari sakit hingga akhirnya sembuh.

Ada banyak manfaat yang dapat diperoleh dari analisis ketahanan ini, diantaranya adalah dalam bidang medis, seorang ahli farmasi ingin mengetahui efektif atau tidak obat yang mereka buat, atau arsitektur yang ingin mengetahui ketahanan rancangan bangunan yang mereka ciptakan. Alasan mengapa analisis survival ini lebih cocok digunakan untuk beberapa kasus tertentu dibandingkan dengan analisis lain digambarkan dalam narasi berikut [3]. Seorang tertarik untuk meneliti ketahanan seorang yang sakit dimana penyakit tersebut belum ditemukan obatnya. Hal yang tentu saja menarik

untuk diteliti adalah apa saja faktor-faktor yang mempengaruhi lama kesembuhan pasien tersebut, atau bahkan pasien tersebut meninggal. Jika dilihat dari model kasus tersebut, maka tentu saja kita berpikir bahwa kita bisa saja menggunakan regresi logistik. Meskipun demikian, regresi logistik tidak memperhitungkan lama waktu ketahanan pasien. Lama waktu ketahanan pasien satu bulan atau tiga bulan, dalam regresi logistic bisa saja dianggap sama. Sehingga penggunaan analisis Survival lebih tepat digunakan.

Dalam penelitian ini digunakan data ketahanan pasien Covid-19 di Kota Palopo. Asal muasal dari mana awal virus ini berkembang adalah Wuhan-China. Penyebaran virus ini sangat cepat, bahkan menyerang hampir seluruh negara di dunia. Di Kota Palopo sendiri, jumlah pasien yang terinfeksi virus ini sudah banyak, bahkan Kota Palopo sempat masuk ke zona merah penularan virus Covid-19. Tentu penyebaran dari Covid-19 ini memberikan dampak baik dari segi ekonomi dan sosial.

Berdasarkan penjelasan di atas, maka perlu dilakukan penelitian terkait dengan Covid-19. Penelitian ini memodelkan tentang ketahanan pasien Covid-19. Berdasarkan model yang diperoleh, dapat dilihat bagaimana pengaruh faktor yang digunakan terhadap kesembuhan pasien Covid-19. Hasil penelitian yang diperoleh diharapkan dapat menjadi masukan bagi pemerintah Kota Palopo untuk menurunkan angka penyebaran Covid-19.

2. Metode Penelitian

2.1 Fungsi Survival

Secara matematis, fungsi *survival* merupakan probabilitas individu atau suatu objek tertentu untuk tetap bertahan setelah melewati suatu satuan waktu. Persamaan matematikanya dapat disajikan pada persamaan berikut

$$\begin{aligned} S(t) &= P(T > t). \\ &= 1 - P(T \leq t) \\ &= 1 - F(t) \end{aligned} \tag{1}$$

dengan $F(t) = P(T \leq t)$. Jika fungsi kepekatan peluang $f(t)$ diintegrasikan, maka juga diperoleh persamaan fungsi Survival.

$$S(t) = P(T > t) = \int_t^{\infty} f(u)du.$$

2.2 Fungsi Kepekatan Peluang

Limit dari perubahan waktu terhadap probabilitas suatu objek penelitian dalam interval t sampai δt akan menghasilkan fungsi kepekatan peluang.

$$f(t) = \lim_{\delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T \leq t + \delta t)}{\delta t} \tag{2}$$

2.3 Fungsi Hazard

Pada tahun 1972, Cox mendefinisikan fungsi hazard. Menurutnya fungsi hazard adalah probabilitas suatu objek mengalami kegagalan misalkan kematian dan lainnya pada waktu t dengan syarat bahwa objek tersebut telah bertahan pada waktu t :

$$h(t) = \lim_{\delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T \leq t + \delta t | T \geq t)}{\delta t} \tag{3}$$

Berdasarkan pemaparan dari dua persamaan di atas, maka hubungan anatar fungsi survival dan fungsi hazard dapat digambarkan secara matematis berikut:

$$\begin{aligned}
h(t) &= \lim_{\delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T \leq t + \delta t | T \geq t)}{\delta t} \\
&= \lim_{\delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T \leq t + \delta t) / P(T \geq t)}{\delta t} \\
&= \frac{\left(\lim_{\delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T \leq t + \delta t)}{\delta t} \right)}{1 - F(t)} \\
&= \frac{f(t)}{1 - F(t)} \\
h(t) &= \frac{f(t)}{S(t)} = \frac{-S'(t)}{S(t)} = -\frac{d}{dt} \ln S(t)
\end{aligned} \tag{4}$$

Persamaan di atas diintegrasikan dari 0 sampai t dengan $S(0) = 1$ [4], yaitu

$$\begin{aligned}
-\int_0^t h(x) dx &= \ln S(t) \\
H(t) &= -\ln S(t) \\
S(t) &= \exp[-H(t)]
\end{aligned} \tag{5}$$

2.4 Fungsi Likelihood

Untuk menjelaskan tentang fungsi *likelihood*, maka dipilih peubah acak dari fungsi kepadatan peluang $f(X, \beta)$. β dalam hal ini merupakan suatu parameter. Peluang bersama dari semua fungsi kepadatan peluang inilah yang dinamakan fungsi *likelihood*. Atau secara matematis disajikan sebagai berikut [5]

$$\begin{aligned}
L(\beta) &= f(X_1, \beta) f(X_2, \beta) \dots f(X_n, \beta) \\
&= \prod_{i=1}^n f(X_i, \beta)
\end{aligned} \tag{6}$$

Parameter β diperoleh dengan penyelesaian persamaan berikut

$$\begin{aligned}
\frac{\partial \ln L(\beta)}{\partial \beta} &= 0 \\
\sum_{i=1}^n \frac{\partial \ln f(X_i, \beta)}{\partial \beta} &= 0.
\end{aligned} \tag{7}$$

2.5 Model Regresi Stratified Cox

Salah satu model dalam analisis survival yang banyak digunakan karena memiliki model yang cukup sederhana adalah Cox proporsional. Namun demikian terkadang diperoleh suatu kasus dimana asumsi proporsional ini tidak dipenuhi. Jika demikian maka diperlukan suatu pendekatan yang mampu memodelkan data yang tidak proporsional. Salah satunya adalah Stratified Cox. Jika dilihat dari bentuk matematisnya, maka terlihat bahwa Stratified Cox adalah hasil modifikasi dari model Cox proporsional hazard. Ide dasar dari model ini adalah dengan melakukan pengelompokan tertentu terhadap variabel yang gagal memenuhi asumsi proporsional. Variabel yang digunakan nantinya akan dibagi menjadi dua, yakni yang memenuhi asumsi proporsional dan tidak. Variabel yang memenuhi asumsi proporsional akan masuk ke dalam model, sedangkan yang tidak memenuhi akan membuat kelompok tertentu [6][7].

Narain *et al.* [8] mendefinisikan bentuk hazard dari *stratified Cox* adalah sebagai berikut:

$$h_s(t, X) = h_{0s}(t) \exp[\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_k X_k] \tag{8}$$

dengan

$s =$ strata yang didefinisikan dari Z^* , $s = 1, 2, \dots, m^*$

$h_0s(t)$ = fungsi dasar hazard untuk setiap strata

$\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_k$ = parameter regresi

2.6 Model Regresi Extended Cox

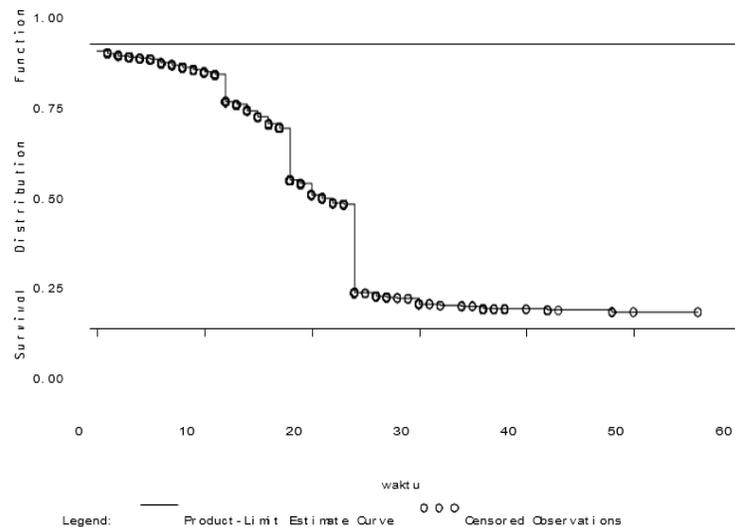
Selain Stratified Cox, model Extended Cox juga merupakan model dalam analisis survival yang dapat digunakan jika asumsi proporsional tidak terpenuhi. Model ini digunakan pada umumnya jika ada variabel yang bergantung terhadap waktu, dan hal ini membuat sehingga asumsi proporsional tidak terpenuhi. Tidak berbeda jauh dengan *Stratified Cox*, model *Extended Cox* juga merupakan perluasan dari *Cox proportional hazard*. Bentuk umumnya adalah menggabungkan antara variabel yang memenuhi asumsi proporsional ditambahkan dengan variabel yang tidak proporsional. Dalam model ini yang dimaksud dengan tidak memenuhi asumsi proporsional adalah variabel yang berkaitan dengan waktu. Model regresi *Cox Extended* didefinisikan sebagai berikut:

$$h(t, x(t)) = h_0(t) \exp \left[\sum_{a=1}^{p_1} \beta_a X_a + \sum_{b=p_1+1}^{p_2} \beta_b X_b + \sum_{b=p_1+1}^{p_2} \delta_b X_b(t_j) \right] \quad (9)$$

3. Hasil dan Pembahasan

3.1. Kurva Survival Kaplan-Meier dan Uji Log Rank

Guna menaksir fungsi survival, maka digunakan analisis Kaplan-Meier [9]. Sebagai alat analisis secara visual, fungsi survival Kaplan-Meier digambarkan dalam suatu kurva. Kurva ini akan memberikan informasi terkait dengan gambaran hubungan antara waktu survival dan fungsi survivalnya. Dalam hal kesembuhan pasien Covid-19 ini, maka akan dilihat probabilitas seorang pasien Covid-19 akan sembuh setelah terpapar untuk pertama kali dalam jangka waktu 14 hari yang dipengaruhi faktor jenis kelamin, usia, dan penyakit bawaan. Kurva survival Kaplan-Meier berdasarkan kasus kesembuhan pasien Covid-19 disajikan sebagai berikut:



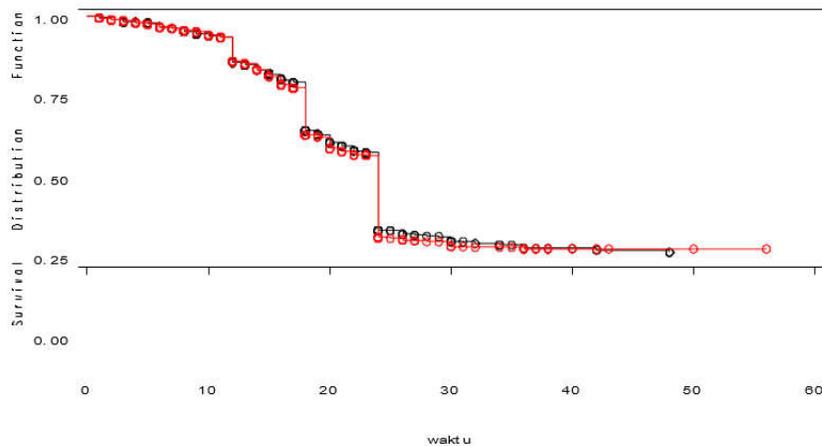
Gambar 1. Kurva Survival Kaplan-Meier Lama Sembuh Pasien Covid-19

Berdasarkan Gambar di atas terlihat bahwa di awal periode waktu, ketahanan pasien Covid-19 terbilang cukup tinggi dalam kisaran rentan waktu satu sampai empat belas hari. Namun demikian, setelah melewati fase tersebut, ketahanan pasien akan perlahan-lahan menurun. Penurunan drastis terjadi pada kisaran waktu 25 sampai 30 hari. Ini menandakan bahwa pada masa tersebut banyak pasien yang mengalami penurunan kesehatan yang drastis bahkan sampai meninggal.

Setelah melihat kurva survival Kaplan-Meier untuk semua faktor secara simultan, maka akan dilihat lagi kurva survival Kaplan-Meier secara parsial untuk masing-masing faktor jenis kelamin, usia, dan penyakit pembawa. Hasil analisisnya disajikan sebagai berikut:

a. Faktor Jenis Kelamin

Salah satu faktor yang diduga berpengaruh terhadap ketahanan pasien Covid-19, adalah jenis kelamin. Akan dilihat apakah jenis kelamin laki-laki memiliki ketahanan yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien yang berjenis kelamin perempuan ataupun sebaliknya. Kurva Kaplan-Meier berikut menampilkan ketahanan pasien Covid-19 berdasarkan jenis kelamin.



Gambar 2. Kurva *Survival* Kaplan-Meier Faktor Jenis Kelamin

Berdasarkan grafik di atas terlihat bahwa kurva ketahanan pasien laki-laki maupun perempuan cenderung berimpit dari awal priode sampai beberapa waktu setelahnya. Kurva dengan warna hitam menunjukkan probabilitas ketahanan untuk pasien laki-laki sedangkan kurva dengan warna merah menunjukkan ketahanan pasien berjenis kelamin perempuan. Sehingga berdasarkan gambar tersebut diduga bahwa tidak ada pengaruh jenis kelamin terhadap ketahanan pasien Covid-19, atau dengan kata lain baik perempuan maupun laki-laki memiliki ketahanan terhadap Covid-19 yang relatif sama. Menggunakan metode grafik dalam menarik kesimpulan seringkali kurang objektif, sehingga dilakukan uji Log rank untuk memastikan hal tersebut. Hasil uji log Rank dapat disajikan pada tabel di bawah ini.

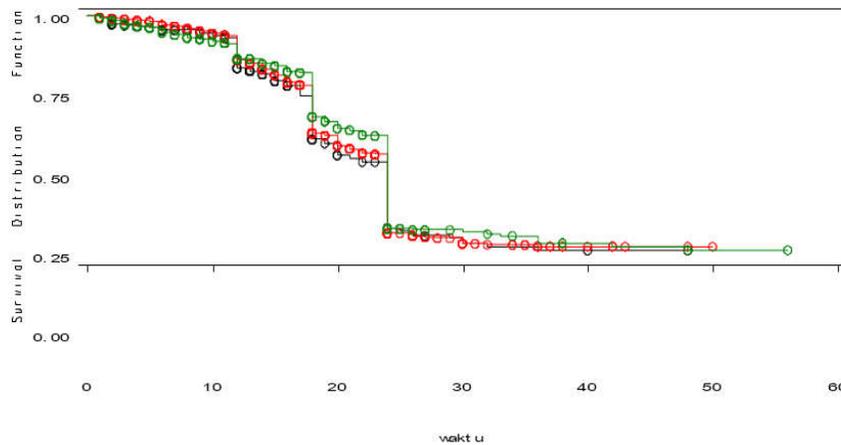
Tabel 1. Output uji *Log Rank* Jenis Kelamin

<i>Log Rank</i>	df	<i>P-Value</i>
1,4213	1	0,1274

Tabel 1 di atas menampilkan hasil uji Log Rank terhadap ketahanan pasien Covid-19 berdasarkan faktor jenis kelamin. Hasil uji Log Rank memberikan nilai statistik uji sebesar 1,4213 dengan nilai signifikansi 0,1274. Dengan menggunakan alpha sebesar 0,05, maka hasil tersebut memberikan kesimpulan bahwa tidak ada perbedaan ketahanan signifikan antara pasien laki-laki dan pasien perempuan. Hal ini sekaligus memvalidasi dugaan awal dengan menggunakan metode grafik sebelumnya.

b. Faktor Usia

Selain jenis kelamin, faktor yang juga diduga berpengaruh terhadap ketahanan pasien Covid-19 adalah usia. Kurva ketahanan berdasarkan faktor usia disajikan pada Gambar 3 berikut:



Gambar 3. Kurva *Survival* Kaplan-Meier Faktor usia

Untuk memudahkan melihat ketahanan pasien Covid-19 berdasarkan faktor usia, maka faktor usia ini dibedakan atas tiga jenjang, yakni pasien dengan usia dibawah 20 tahun, usia 20 sampai 35 tahun, serta pasien dengan usia di atas 35 tahun. Grafik hitam merupakan ketahanan pasien yang usianya di bawah 20 tahun, grafik hijau menjelaskan ketahan pasien dengan rentang usia 20 sampai 35 tahun, sedangkan grafik merah adalah pasien dengan usia lebih dari 35 tahun. Jika diperhatikan dari kurva di atas, maka terlihat di awal priode ketiga kelompok tersebut cenderung saling berimpit, yang artinya di semua jenjang usia memiliki ketahanan yang relatif sama. Namun demikian, seiring bertambahnya waktu, terlihat pasien dengan usia antara 20 sampai 35 tahun cenderung memiliki ketahanan lebih tinggi. Jika diperhatikan lebih jauh lagi, maka kita akan menemukan ada ketidakkonsistenan ketahanan untuk ketiga jenjang usia tersebut. Ketidakkonsistenan yang dimaksud adalah terkadang kurva yang satu dan lainnya saling berpotongan atau juga berimpit satu sama lain, artinya bahwa ketahanan pasien untuk faktor usia ini tidak selalu sama sepanjang waktu. Jika ditinjau dari segi proporsioanal, maka peristiwa ini menandakan peristiwa yang melanggar asumsi proporsioanal.

Agar secara statistik dugaan tersebut dapat diprtanggung jawabkan, maka dilanjutkan dengan melakukan uji log rank. Hasil dari uji log rank untuk faktor usia disajikan pada Tabel 2.

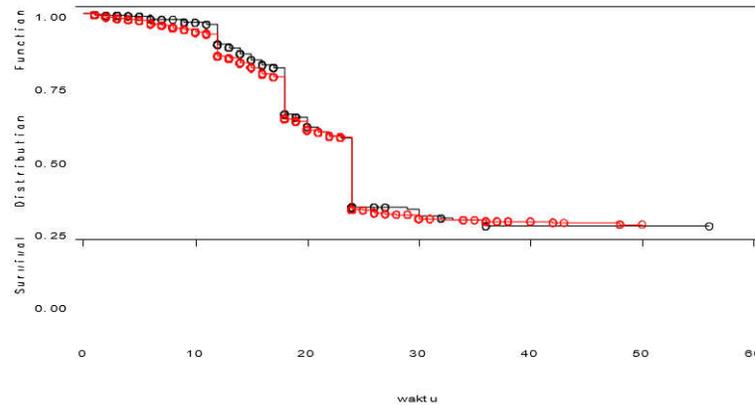
Tabel 2. Uji *Log Rank* Faktor usia

<i>Log Rank</i>	df	<i>P-Value</i>
5,2278	2	0,0686

Tabel 2 di atas menampilkan hasil uji Log Rank terhadap ketahanan pasien Covid-19 berdasarkan faktor usia. Hasil ini akan memberi justifikasi secara statistik terkait dengan ada atau tidaknya perbedaan ketahanan pasien Covid-19 berdasarkan faktor usia. Hasil uji Log Rank memberikan nilai statistik uji sebesar 5,2278 dengan nilai signifikansi sebesar 0,0686. Dengan menggunakan nilai alpha sebesar 0,05, maka hasil tersebut memberikan kesimpulan bahwa tidak ada perbedaan ketahanan yang signifikan antara ketiga jenjang usia yang diteliti. Hal ini sekaligus memvalidasi dugaan awal dengan menggunakan metode grafik sebelumnya.

c. Faktor Penyakit Bawaan

Faktor terakhir dalam penelitian ini yang diduga berpengaruh terhadap ketahanan pasien Covid-19 adalah penyakit bawaan. Akan dilihat apakah jika ada penyakit bawaan maka akan menurunkan ketahanan pasien Covid-19. Berikut kurva ketahanan Kaplan-Meier berdasarkan faktor penyakit bawaan.



Gambar 4. Kurva *Survival* Kaplan-Meier faktor penyakit bawaan

Gambar 4 menjelaskan secara visual perbedaan ketahanan pasien Covid-19 jika dilihat berdasarkan ada tidaknya penyakit bawaan atau penyakit penyerta pada pasien. Kurva hitam menggambarkan ketahanan pasien Covid-19 tanpa adanya penyakit penyerta, sedangkan kurva dengan warna merah merupakan ketahanan pasien Covid-19 dengan penyakit penyerta. Dapat kita lihat pada gambar bahwa ketahanan pasien Covid-19 tanpa disertai penyakit bawaan cenderung lebih tinggi. Namun demikian, berjalannya waktu terlihat bahwa kedua kurva saling berimpit. Artinya adalah semakin lama baik ada penyakit bawaan ataupun tidak, ketahanan pasien pun akan terus menurun jika masa sakit melewati dua pekan. Agar kesimpulan dapat dipertanggung jawabkan secara statistik, maka dilakukan uji Log rank. Hasilnya disajikan pada Tabel 3.

Tabel 3. Uji *Log Rank* Faktor penyakit bawaan

<i>Log Rank</i>	df	<i>P-Value</i>
0,7751	1	0,3786

Tabel 3 di atas menampilkan hasil uji Log Rank terhadap ketahanan pasien Covid-19 berdasarkan faktor penyakit bawaan. Hasil ini akan memberi justifikasi secara statistik terkait dengan ada atau tidaknya perbedaan ketahanan pasien Covid-19 berdasarkan faktor penyakit bawaan. Hasil uji Log Rank memberikan nilai statistik uji sebesar 0,7751 dengan nilai signifikansi sebesar 0,3786. Dengan menggunakan nilai alpha sebesar 0,05, maka hasil tersebut memberikan kesimpulan bahwa terdapat perbedaan ketahanan yang signifikan antara pasien dengan penyakit bawaan dan pasien tanpa penyakit bawaan. Hal ini sekaligus membantah dugaan awal dengan menggunakan metode grafik sebelumnya.

3.2. Pengujian Asumsi *Proportional Hazard (PH)*

Salah satu model dalam analisis survival yang banyak digunakan adalah Cox proporsional hazard. Alasan mengapa model ini cukup populer karena tidak memerlukan asumsi terkait dengan bentuk kurva survivalnya. Namun demikian, merupakan suatu hal yang penting sebelum menggunakan model Cox proporsional hazard adalah menguji asumsi proporsional [10]. Sebab jika asumsi ini dilanggar, maka pastinya pemodelan akan memberikan bias yang besar pula.

Ada dua metode yang dapat digunakan untuk uji asumsi proporsional yakni dengan metode grafik dan uji statistik. Meskipun ada dua metode ini, namun metode grafik sering kali memberikan penafsiran berbeda anatara tiap orang sehingga pendekatan lain yang dapat digunakan adalah dengan menggunakan kriteria *Goodness of Fit* (GOF). Tabel 4 menampilkan hasil uji *Goodness of Fit* (GOF) untuk semua faktor.

Tabel 4. Pengujian Asumsi *Proportional*

Variabel	Korelasi	<i>P-Value</i>	Keputusan
Jenis kelamin	0,00176	0,8623	Gagal tolak H_0
Usia	0,04261	0,0763	Tolak H_0
Penyakit bawaan	0,01452	0,5371	Gagal tolak H_0

Pada Tabel 4 terlihat bahwa, dari ketiga faktor yang digunakan, satu diantaranya gagal memenuhi asumsi proporsional yakni faktor usia, sedangkan dua faktor lainnya memenuhi asumsi proporsional. Hal tersebut dapat dilihat dari nilai signifikansinya. Dengan menggunakan nilai alpha sebesar 0,05, hanya satu nilai signifikansi yang nilainya kurang dari nilai alpha yakni usia. Hal ini menunjukkan bahwa secara statistik memang faktor usia tidak memenuhi asumsi proporsional. Selain menggunakan uji *Goodness of Fit* (GOF), proporsionalnya suatu faktor sebenarnya juga dapat diduga dengan melihat grafik survival yang dipaparkan pada bagian sebelumnya. Jika pada grafik survivalnya saling berpotongan, maka mengindikasikan asumsi proporsional tidak dipenuhi.

Berdasarkan hasil uji tersebut, maka pemodelan ketahanan pada pasien Covid-19 di Kota Palopo akan menggunakan perluasan pada model Cox proporsional hazard. Ada dua model alternatif, yakni model Stratified Cox dan Extended Cox. Kedua model ini pada dasarnya merupakan pengembangan dari model Cox proporsional hazard, namun dapat digunakan jika ada faktor yang melanggar asumsi proporsional. Berikut disajikan pemodelan dengan menggunakan kedua model tersebut.

3.3. Pembentukan Model Regresi *Stratified Cox*

Pada bagian sebelumnya telah dilakukan uji terhadap asumsi proporsional untuk masing-masing faktor. Berdasarkan hasil uji diperoleh bahwa satu faktor yang tidak memenuhi asumsi proporsional yakni usia. Oleh sebab itu digunakan model Stratified Cox yang mampu memodelkan waktu survival jika ada faktor yang tidak memenuhi asumsi proporsional. Ide dasar dari Stratified Cox adalah dengan membentuk stratifikasi atau kelompok terhadap faktor yang tidak memenuhi asumsi proporsional. Meskipun demikian, faktor lain pun akan tetap digunakan dalam pemodelan. Berdasarkan uji asumsi sebelumnya diperoleh bahwa faktor usia yang tidak memenuhi asumsi proporsional. Selanjutnya dilakukan estimasi parameter dengan menggunakan model Stratified Cox. Estimasi parameter ini sendiri nantinya akan digunakan dalam membentuk model survival berdasarkan data pasien Covid-19 di Kota Palopo yang digunakan dalam penelitian ini. Secara lengkap, hasil estimasi parameter untuk model Stratified Cox dapat dilihat pada tabel 5 berikut:

Tabel 5. Estimasi Parameter Model Regresi *Stratified Cox* dengan strata usia

Variabel	Estimasi Parameter	Chi-Square	<i>p-value</i>	Keputusan
Jenis kelamin (X_1)	-0,04134	0,7742	0,4154	Gagal tolak H_0
Usia (1) ($X_2(1)$)	0,1467	2,1136	0,1517	Gagal tolak H_0
Usia (2) ($X_2(2)$)	0,08621	1,8221	0,1862	Gagal tolak H_0
Penyakit bawaan (X_3)	0,07721	0,5144	0,0472	Tolak H_0
<i>Likelihood Ratio</i>		11,9721	0,0141	Tolak H_0

Berdasarkan hasil estimasi parameter, diperoleh model regresi *stratified Cox* tanpa interaksi adalah sebagai berikut.

$$\hat{h}_1(t) = \hat{h}_{01}(t) \exp(-0,04134 X_1 + 0,1467 X_2(1) + 0,08621 X_2(2) + 0,07721 X_3)$$

3.4. Model Regresi Extended Cox

Model dalam analisis survival lain selain Stratified Cox yang dapat digunakan jika terdapat variabel yang tidak memenuhi asumsi proporsional adalah Extended Cox. Sebagaimana halnya dengan Stratified Cox, model dasar Extended Cox ini juga berasal dari Cox proporsional hazard. Namun yang membedakan dari segi fungsi matematisnya adalah ada penambahan fungsi waktu. Sehingga jika ada variabel yang sifat ketahanannya berubah-ubah sepanjang waktu, maka dapat diakomodir dengan penambahan fungsi waktu tersebut. Penambahan fungsi waktu tersebut dapat berbagai macam. Dalam penelitian ini akan digunakan fungsi waktu dengan tipe *heaviside*. Hasil estimasi parameter dengan model Extended Cox ini disajikan pada tabel 6 berikut.

Tabel 6. Estimasi Parameter Model Regresi *Extended Cox*

Variabel	Estimasi Parameter	Chi_Square	<i>p-value</i>	Keputusan
Jenis kelamin (X_1)	-0,04231	0,7352	0,3873	Gagal tolak H_0
Usia (1) ($X_2(1)$)	0,16523	2,5321	0,1083	Gagal tolak H_0
Usia (2) ($X_2(2)$)	0,10080	2,0788	0,1603	Gagal tolak H_0
Penyakit bawaan (X_3)	-0,04977	0,5511	0,0453	Tolak H_0
Usia $\times g_1(t)$ (HV1)	0,35661	3,9167	0,0123	Tolak H_0
Usia $\times g_2(t)$ (HV2)	-0,35674	4,4221	0,0381	Tolak H_0
<i>Likelihood Ratio</i>		37,8721	<0,0001	Tolak H_0

Langkah berikutnya setelah dilakukan estimasi parameter adalah membentuk model matematisnya berdasarkan model Extended Cox.

$$\hat{h}(t, \mathbf{x}(t)) = \hat{h}_0(t) \exp (-0,04231 X_1 + 0,16523 X_2(1) + 0,10080 X_2(2) - 0,04977 X_3 + 0,35661 HV1 - 0,35674 HV2)$$

Dengan melihat nilai *likelihood ratio*, dapat dilihat hasil uji serentak. Dari tabel 6 di atas terlihat bahwa nilai *p-value* yang dihasilkan adalah 0,0001 yang artinya jika dibandingkan dengan taraf alpha 0,05 maka dapat dibuat kesimpulan bahwa terdapat variabel yang berpengaruh signifikan terhadap ketahanan pasien Covid-19.

Untuk melihat variabel mana saja yang berpengaruh maka, dapat dilihat dari nilai chi-square. Berdasarkan tabel 6, dapat disimpulkan bahwa terdapat dua variabel yang berpengaruh signifikan, yakni penyakit bawaan dan usia.

3.5. Pemilihan Model Terbaik

Dua model pengembangan dari model Cox proporsional hazard telah dilakukan pada bagian sebelumnya. Model yang dimaksud adalah Stratified Cox dan Extended Cox. Secara umum, kedua model tersebut dapat digunakan untuk pemodelan survival jika terdapat pelanggaran terhadap asumsi proporsional. Meskipun demikian, diperlukan untuk memilih model terbaik sehingga jika digunakan dalam pengambilan kebijakan dapat meminimalisir kesalahan. Untuk memilih model terbaik, maka akan digunakan kriteria perbandingan nilai AIC. Kriteria AIC mengisyaratkan bahwa jika dilakukan perbandingan model, maka model dengan AIC kecil merupakan model yang lebih baik [11], [12].

Tabel 7. Nilai AIC Model Regresi *Stratified* dan *Extended Cox*

	<i>Stratified</i>	<i>Extended</i>
AIC	32561,726	25611,731

Dari tabel 7 dapat terlihat nilai AIC dari masing-masing model. Terlihat bahwa nilai AIC model *Extended Cox* lebih kecil jika dibandingkan dengan model *Stratified Cox*. Nilai AIC untuk model *Extended Cox* adalah sebesar 25611,73, sedangkan untuk model *Stratified Cox* memberikan nilai AIC sebesar 32561,726. Hal ini juga sesuai dengan hasil yang diperoleh oleh [13]–[15] meskipun dengan kasus berbeda.

4. Kesimpulan

Model pengembangan dari Cox proporsional hazard dalam analisis survival telah dilakukan untuk kasus ketahanan pasien Covid-19 di Kota Palopo. Kedua model ini mampu memodelkan kasus ketahanan jika terdapat variabel yang tidak memenuhi asumsi proporsional. Berdasarkan nilai AIC, disimpulkan bahwa model ketahanan *Extended Cox* lebih baik digunakan dalam pemodelan ketahanan pasien Covid-19 di kota Palopo. Berdasarkan model *Extended Cox*, terdapat dua variabel yang berpengaruh secara signifikan terhadap ketahanan pasien, yakni usia dan penyakit bawaan. Meskipun demikian bukan berarti dalam segala kasus *Extended Cox* lebih baik untuk digunakan. tentu hasil yang berbeda akan ditemukan untuk kasus yang berbeda pula.

Referensi

- [1] R. Hidayat, “Bias Comparison of Parameter Estimates in Cox Proportional Hazard and Logistic Regression,” p. 13, 2015.
- [2] G. Salinas-Escudero, M. F. Carrillo-Vega, V. Granados-García, S. Martínez-Valverde, F. Toledano-Toledano, and J. Garduño-Espinosa, “A survival analysis of COVID-19 in the Mexican population,” *BMC Public Health*, vol. 20, no. 1, p. 1616, Dec. 2020, doi: 10.1186/s12889-020-09721-2.
- [3] J. M. Dennis, A. P. McGovern, S. J. Vollmer, and B. A. Mateen, “Improving Survival of Critical Care Patients With Coronavirus Disease 2019 in England: A National Cohort Study, March to June 2020*,” *Critical Care Medicine*, vol. 49, no. 2, pp. 209–214, Feb. 2021, doi: 10.1097/CCM.0000000000004747.
- [4] R. Hidayat, H. Sumarno, and E. H. Nugrahani, “Survival Analysis in Modeling the Birth Interval of the First Child in Indonesia,” *OJS*, vol. 04, no. 03, pp. 198–206, 2014, doi: 10.4236/ojs.2014.43019.
- [5] D. G. Kleinbaum and M. Klein, *Survival Analysis: A Self-Learning Text*. New York, NY: Springer New York, 2012. doi: 10.1007/978-1-4419-6646-9.
- [6] M. Nadjib Bustan, Arman, M. K. Aidid, F. A. Gobel, and Syamsidar, “Cox Proportional Hazard Survival Analysis to Inpatient Breast Cancer Cases,” *J. Phys.: Conf. Ser.*, vol. 1028, p. 012230, Jun. 2018, doi: 10.1088/1742-6596/1028/1/012230.
- [7] A. Neumann-Podczaska *et al.*, “Clinical Characteristics and Survival Analysis in a Small Sample of Older COVID-19 Patients with Defined 60-Day Outcome,” *IJERPH*, vol. 17, no. 22, p. 8362, Nov. 2020, doi: 10.3390/ijerph17228362.
- [8] S. Narain *et al.*, “Comparative Survival Analysis of Immunomodulatory Therapy for COVID-19 ‘Cytokine Storm’: A Retrospective Observational Cohort Study,” p. 17.
- [9] W. Lu *et al.*, “Survival Analysis and Risk Factors in COVID-19 Patients,” *Disaster med. public health prep.*, pp. 1–6, Mar. 2021, doi: 10.1017/dmp.2021.82.
- [10] G. Aprilicia *et al.*, “Survival COVID-19 in Adult Patients with Liver Cirrhosis,” *InaJGHE*, vol. 22, no. 2, pp. 124–129, Sep. 2021, doi: 10.24871/2222021124-129.
- [11] T. Singhal, “A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19),” *Indian J Pediatr*, vol. 87, no. 4, pp. 281–286, Apr. 2020, doi: 10.1007/s12098-020-03263-6.

- [12] C. Lin *et al.*, “Asymptomatic novel coronavirus pneumonia patient outside Wuhan: The value of CT images in the course of the disease,” *Clinical Imaging*, vol. 63, pp. 7–9, Jul. 2020, doi: 10.1016/j.clinimag.2020.02.008.
- [13] A. Di Castelnuovo *et al.*, “Common cardiovascular risk factors and in-hospital mortality in 3,894 patients with COVID-19: survival analysis and machine learning-based findings from the multicentre Italian CORIST Study,” *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, vol. 30, no. 11, pp. 1899–1913, Oct. 2020, doi: 10.1016/j.numecd.2020.07.031.
- [14] P. Q. Thai *et al.*, “Factors associated with the duration of hospitalisation among COVID-19 patients in Vietnam: A survival analysis,” *Epidemiol. Infect.*, vol. 148, p. e114, 2020, doi: 10.1017/S0950268820001259.
- [15] Y.C. Wu, C.-S. Chen, and Y.-J. Chan, “The outbreak of COVID-19: An overview,” *Journal of the Chinese Medical Association*, vol. 83, no. 3, pp. 217–220, Mar. 2020, doi: 10.1097/JCMA.0000000000000270.