

Analisis Risiko Kematian Pasien Covid-19 Menggunakan Model Extended Cox

Analysis of the Death Risk of Covid-19 Patients Using Extended Cox model

Cyndy Romarizka, Mohamat Fatekurohman^{*}), I Made Tirta
Jurusan Matematika, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Jember

^{*}E-mail: mfatekurohman.fmipa@unej.ac.id

ABSTRACT

Globally, in 2021, there were 170,051,718 COVID-19 cases and 3,540,437 patients who died. The high mortality rate of patients infected with COVID-19 gives an idea to research the analysis of the factors that influence the death of Covid-19 patients. The data used in this study is data on Covid-19 patients obtained from the Mexican Government, with response variables namely time and status and predictor variables, namely patient laboratory results in the form of a history of illness that has been suffered by Covid-19 patients so that they adopt the extended model to evaluate the data. The data in this study are heterogeneous and large in number so that data clustering is carried out into 3 clusters, namely low emergency clusters, medium emergency clusters and high emergency clusters using *K-means* clustering. Because the study could not find the factors that influence the death of Covid-19 patients, two clusters were chosen, namely the medium emergency cluster and the high emergency cluster. So that the factors that influence the death of Covid-19 patients in the medium emergency cluster are sorted by the highest *hazard ratio*, namely pneumonia, old age, renal chronic, diabetes, Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), immune system, hypertension, cardiovascular, obesity, gender, and asthma. In the high emergency cluster, sorted by the highest *hazard ratio* is the immune system, renal chronic, cardiovascular, COPD, tobacco, hypertension, obesity, gender, and pneumonia.

Keywords: Covid-19, Comorbid diseases, Extended cox, *K-Means* Clustering.

PENDAHULUAN

Covid-19 merupakan penyakit dengan penyebaran penularan yang sangat cepat dan berbahaya hingga berisiko kematian. Covid-19 disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus2* (SARS-CoV-2) dan virus ini memiliki genetik RNA artinya virus ini sangat agresif untuk hidup dalam sel lain yang aktif. Masa inkubasi covid-19 paling cepat 5-6 hari atau paling lama 14 hari sejak terpapar virus (Backer *et al.*, 2020). Berdasarkan penelitian dari Dai (2020) Corona virus dapat menular bila seseorang bersin, batuk, atau berbicara.

Adanya transportasi masa kini, penyebaran Covid-19 memperlihatkan peningkatan yang sangat drastis hingga menyebar keseluruh dunia dan berbanding lurus dengan jumlah kematian pasien Covid-19 yang cukup signifikan. Berdasarkan analisis kematian pasien covid-19 dari bidang kesehatan yang diteliti oleh Ejaz *et al* (2020), Lu & Shi (2020), Rahayu *et al.* (2021), dan Zou *et al.* (2020), pasien yang memiliki *comorbid*: hipertensi, diabetes, Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), Cardiovascular disease (CVD), *renal diseases*, *obesity*, *asthma* berpotensi mengalami kematian. Sisi kesehatan sudah

membuktikan *comorbid* menjadi penyebab utama pasien covid-19 mengalami kematian. Lalu bagaimana peranan statistika dalam membuktikan *comorbid* adalah penyebab kematian pasien covid-19. Analisis survival merupakan kumpulan metode untuk mengevaluasi data yang memiliki variabel waktu mulai dari awal sampai terjadinya suatu *event* (dapat berupa kematian/pemulihan) dengan diberikan status pensensoran untuk menjadi pembanding kemampuan ketahanan hidup manusia (Creed, 2020).

Berdasarkan definisi tersebut, penelitian ini memilih analisis survival untuk mengetahui penyebab kematian pasien covid-19. Penelitian-penelitian sebelumnya untuk memperkuat bahwa analisis survival tepat digunakan untuk menganalisis penyebab kematian pasien covid-19. Berdasarkan penelitian dari Sulantari & Wigid (2020) tentang penerapan analisis survival untuk mendapatkan *insight* lama waktu sembuh pasien Covid-19 di Kabupaten Jember dengan menerapkan metode Kaplan Meier dan *log rank* Hasil penelitian tersebut diperoleh bahwa waktu sembuh pasien covid-19 adalah 16 hari perawatan dimana pasien perempuan lebih cepat *survive* dibandingkan dengan pasien laki-laki.

Penelitian selanjutnya dilakukan oleh Audiana & Fatekurohman (2020) menganalisis tingkat kesembuhan pasien covid-19 menggunakan metode Kaplan Meier berdasarkan jenis kelamin dan usia pasien.

Penelitian berikutnya dari Hanifa (2021), analisis ketahanan hidup pasien covid-19 di rumah sakit Universitas Airlangga dengan menerapkan metode regresi *cox proportional hazard*, *insight* yang diperoleh adalah faktor-faktor yang mempengaruhi ketahanan hidup pasien covid-19 yaitu penyakit penyerta, jenis kelamin, jenis pekerjaan, usia dan treatment yang diterima pasien. Penelitian dari Aini (2011) tentang study kasus pasien transplantasi ginjal menerapkan model alternatif *extended cox* model karena ada variabel yang tidak memenuhi *proportional hazard*. Diakhir penelitian dapat disimpulkan bahwa model *extended cox* menjelaskan lebih baik daripada model *proportional hazard*.

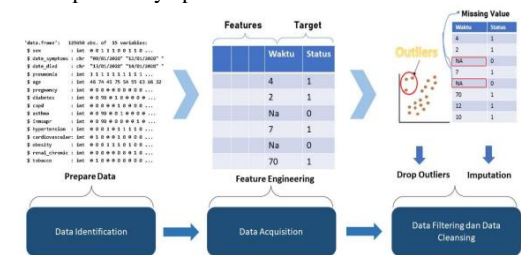
Selanjutnya penelitian Riyandianci (2017) pada kasus pasien penderita kanker rahim mengadopsi dua model yaitu stratified *cox* dan *extended cox*. Model terbaik dipilih berdasarkan nilai AIC (*Akaike Information Criteria*) terkecil yaitu model *extended cox*. Berdasarkan penelitian sebelumnya dan fakta yang telah diuraikan, maka penulis akan melakukan analisis risiko kematian pasien Covid-19 dengan menerapkan model *extended cox* untuk mendapatkan *insight* tentang faktor-faktor yang mempengaruhi kematian pasien Covid-19.

METODE

Data yang digunakan pada penelitian ini merupakan data sekunder yang didapatkan dari data rekam medis pasien covid-19 yang menjalani rawat inap di suatu rumah sakit. Data ini diperoleh dari Mexican government sebanyak 20.000 pasien covid-19 menjalani rawat inap dengan selang waktu maret hingga juni 2020. Penelitian ini memiliki variabel *independent* yang didefinisikan sebagai faktor-faktor yang mempengaruhi kematian pasien covid-19 sehingga ada 13 faktor yang digunakan yaitu jenis kelamin, *pneumonia*, usia, *asthma*, hipertensi, obesitas, *immunosuppression*, *renal chronic*, diabetes, kehamilan, merokok, *cardiovascular*. Variabel *dependent* dalam penelitian ini didefinisikan sebagai waktu pasien yaitu waktu awal positif covid hingga mengalami kematian dan status pasien yaitu mengalami *survive* atau kematian.

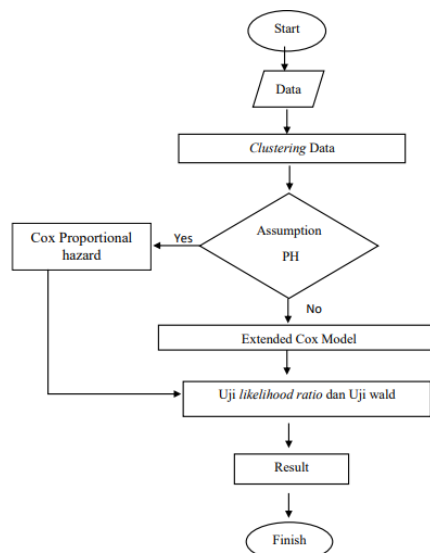
Mengingat data ini masih dalam keadaan “kotor” dan belum layak untuk dilakukan analisis karena dalam data tersebut belum ada variabel *dependent*, masih terdapat *missing value* dan *outlier*, sehingga diperlukan pengolahan data untuk memperbaiki kualitas data agar siap di analisis maupun membuat

model. Sebuah proses yang harus dilakukan ada data *pre-processing*. Berikut merupakan alur *pre-processing* data yang dilakukan di program R dan untuk proses-nya perhatikan Gambar 1.



Gambar 1. Data *pre-processing*

Setelah memperoleh data bersih maka langkah selanjutnya melakukan tujuan analisis. Metode analisis data yang digunakan terlebih dahulu adalah algoritma *K-means* kemudian dilanjutkan dengan analisis survival menggunakan model *extended cox*. Gambar 2 berikut merupakan alur analisis data.



Gambar 2. Diagram alir analisis data

HASIL DAN PEMBAHASAN

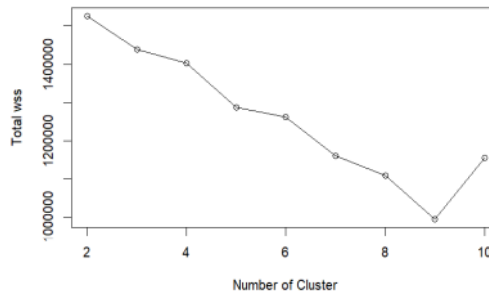
Data Sekunder pasien covid-19 merupakan data yang besar dan heterogen. Data yang besar ditunjukkan dengan adanya 123.991 row (123.991 pasien). Data heterogen ditunjukkan terdapat 13 variabel *independent* dengan tipe data *factor* yang hanya berisi angka 0 atau 1, sedangkan 2 variabel *dependent* yaitu variabel status memiliki tipe data faktor dengan besaran angka 0 atau 1, namun variabel waktu bertipe data *numeric*, sehingga diterapkan *clustering* dengan algoritma *K-Means* untuk mengelompokkan data pasien covid-19. algoritma *K-means* menggunakan *partitioning method* yaitu memerlukan jumlah *cluster*

sebagai input. Pada penelitian ini jumlah *cluster* tidak ditentukan secara subjektif melainkan secara objektif dengan menggunakan metode elbow. Ide dasar teknik Elbow adalah mengoptimalkan *Within Sum of Square* (WSS). Penentuan k-optimum divisualisasikan pada Gambar 3.

Nilai k-optimum diperoleh jumlah *cluster* ditambah namun penurunan WSS tidak lagi

drastis. Pada Gambar 3, ketika jumlah *cluster* ditambah dari 3 ke 4 penurunan WSS sudah tidak drastis lagi, sehingga k-optimum dalam penelitian ini adalah $k = 3$.

Setelah menemukan jumlah *cluster* tahapan selanjutnya membangun model *K-Means clustering* dengan bantuan *software R*, sehingga diperoleh summary model pada Tabel 1.



Gambar 3. Grafik metode Elbow

Tabel 1. Summary Model K-Means Clustering

Variabel	Cluster 1	Cluster 2	Cluster 3
Sex	0,09164	-0,3658	-0,1185
Pneumonia	-0,38158	0,07887	0,8776
Pregnancy	0,03176	-0,08552	-0,0586
Diabetes	-0,21141	0,0604	0,48126
COPD	-0,1077	0,30823	0,0098
Asthma	-0,01615	0,00787	-0,04036
Innsupr	-0,6684	0,0526	0,14222
Hypertension	-0,20901	0,04687	0,47979
Cardiovascular	-0,0965	0,12361	0,19139
Obesity	-0,05926	0,22646	0,72756
Renal Chronic	-0,1291	0,0564	0,28821
Tobacco	-0,29734	3,36308	-0,2953
Age	-0,30037	0,04438	0,69607
Waktu	0,62705	-0,08517	-1,4453
Status	0,63034	0,087221	1,46247
Size	80039	10054	33839
WSS	696938	168998	564143

Iterasi = 2

Secara berturut-turut diperoleh WSS (*Within Sum of Square*) yaitu jumlah jarak kuadrat tiap observasi ke centroid tiap *cluster*-nya adalah 696938, 168998, 564143. Selain nilai WSS diperoleh juga nilai BSS (*Between Sum of Square*) yaitu jumlah jarak kuadrat terbobot dari tiap centroid ke rata-rata global dimana di bobot-kan berdasarkan banyaknya observasi pada *cluster* sebesar 429771. Nilai yang bisa digunakan untuk menentukan seberapa baik *cluster* yang dihasilkan oleh algoritma *K-means*

clustering adalah rasio dari BSS terhadap total WSS yang mengindikasikan seberapa berkumpulnya data di setiap centroid-nya. Hasil rasio kedua nilai tersebut adalah 98.84%, apabila semakin mendekati 100% maka semakin baik.

Interpretasi dapat dilakukan dengan melihat Tabel 2 yaitu hasil *profiling* untuk mendapatkan karakteristik tiap *cluster* yang diuraikan sebagai berikut ini.

Tabel 2. *Profiling Cluster*

Variabel	Cluster Min Value	Cluster Max Value
Age	1	3
Asthma	3	1
Cardiovascular	1	3
Copd	1	2
Diabetes	1	3
Hypertension	1	3
Inmsupr	1	2
Obesity	1	2
Pneumonia	1	3
Pregnancy	3	1
Renal chronic	1	3
Sex	2	1
Status	1	3
Tobacco	1	2
Waktu	3	1

Cluster 1 adalah *cluster* terbesar yaitu dengan jumlah observasi sebesar 80039. *Cluster 1* disebut sebagai *cluster low emergency* hal ini ditunjukkan 99% status pasien *survive* dengan rata-rata waktu 95 hari. Pada *cluster* ini, jumlah pasien yang hamil memiliki persentase 98% dari keseluruhan data pasien dengan status hamil. Persentase rata-rata pasien yang tidak memiliki *comorbid* seperti *asthma*, *cardiovascular*,

diabetes, hypertension, *obesity*, *pneumonia*, dan *renal chronic* sebesar 93% dari jumlah data di *cluster 1*.

Cluster 2 adalah *cluster* terkecil yaitu dengan jumlah observasi sebesar 10054. *Cluster 2* disebut sebagai *cluster medium emergency* hal ini ditunjukkan 35% status pasien mengalami kematian dengan rata-rata waktu 68 hari. Persentase rata-rata pasien yang tidak memiliki *comorbid* seperti *asthma*, *cardiovascular*, diabetes, *hypertension*, *obesity*, *pneumonia*, dan *renal chronic* sebesar 17% dari jumlah data di *cluster 2*.

Cluster 3 adalah merupakan *cluster high emergency* hal ini ditunjukkan 94% status pasien mengalami kematian dengan rata-rata waktu 16 hari. Persentase rata-rata pasien yang memiliki *comorbid* seperti *asthma*, *cardiovascular*, diabetes, hypertension, *obesity*, *pneumonia*, dan *renal chronic* sebesar 28% dari jumlah data di *cluster 3*.

Setelah *cluster* terbentuk dilakukan pengujian *proportional hazard* akan diterapkan pada data *cluster 2* dan *cluster 3*. Hasil uji *proportional hazard* disajikan pada Tabel 3 dan Tabel 4.

Tabel 3 Uji *proportional hazard* melalui pendekatan Goodnes of Fit Index (GOF) pada *cluster 2*

Variabel	Chisq	Df	P-value	Keterangan
Sex	5,76e+00	1	0,016	Memenuhi
Pneumonia	7,42e+01	1	<2e-16	Tidak Memenuhi
Age	3,70e+01	1	1,2e-09	Tidak Memenuhi
Pregnancy	4,31e-03	1	0,948	Memenuhi
Hypertension	1,44e+00	1	0,230	Memenuhi
Obesity	1,74e-00	1	0,188	Memenuhi
Diabetes	9,29e-01	1	0,335	Memenuhi
Inmsupr	8,66e-01	1	0,352	Memenuhi
Asthma	2,27e-02	1	0,880	Memenuhi
Cardiovascular	4,73e-01	1	0,491	Memenuhi
COPD	3,92e+00	1	0,048	Memenuhi
Renal Chronic	2,6e+00	1	0,124	Memenuhi

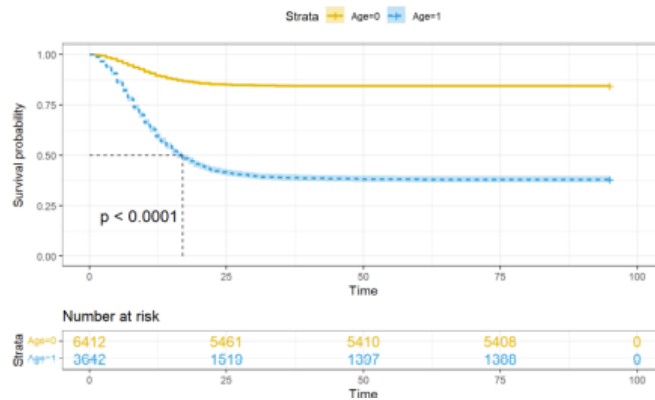
Tabel 4 Uji *proportional hazard* melalui pendekatan Goodnes of Fit Index (GOF) pada *cluster 3*

Variabel	Chisq	Df	P-value	Keterangan
Sex	1,42e+02	1	<2e-16	Tidak Memenuhi
Pneumonia	4,36e-01	1	0,510	Memenuhi
Age	2,27e+02	1	<2e-16	Tidak Memenuhi
Pregnancy	1,11e-02	1	0,92	Memenuhi
Hypertension	7,44e+02	1	<2e-16	Tidak Memenuhi
Obesity	6,49e-01	1	0,42	Memenuhi
Tobacco	1,33e-02	1	0,91	Memenuhi
Diabetes	9,48e+02	1	<2e-16	Tidak Memenuhi
Renal Chronic	5,78e+02	1	<2e-16	Tidak Memenuhi
Inmsupr	1,23e+02	1	<2e-16	Tidak Memenuhi
Tobacco	1,33e-02	1	0,91	Memenuhi
Asthma	1,39e+00	1	0,24	Memenuhi
Cardiovascular	2,84e+02	1	<2e-16	Tidak Memenuhi
Copd	1,67e+03	1	<2e-16	Tidak Memenuhi

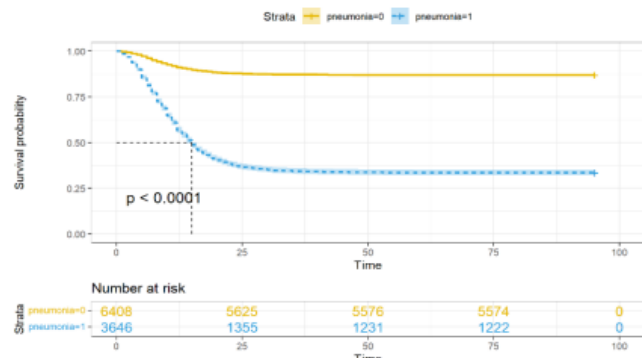
Berdasarkan Tabel 3 diperoleh dari 12 variabel yang diuji, terdapat 2 variabel yaitu, *pneumonia* dan *age*, yang memiliki p-value nya kurang dari taraf signifikansi yaitu $\alpha = 0.01$ artinya memberikan keputusan tolak H_0 yang menunjukkan dua variabel tersebut bergantung terhadap waktu atau dikatakan tidak memenuhi asumsi *proportional hazard* (Kurniawan *et al*, 2015; Rulli *et al*, 2018). *Rule* yang sama pada Tabel 4, terdapat 8 variabel yaitu, *sex*, *age*, *hypertension*, *diabetes*, *renal chronic*, *inmsupr*, *cardiovascular* dan *COPD* memenuhi asumsi *proportional hazard* artinya hasil keputusan ini meyakinkan untuk membangun model *extended*

cox.

Cluster medium emergency terdapat 2 variabel yaitu variabel *age* dan *pneumonia* yang bergantung terhadap waktu sehingga harus diinteraksikan dengan waktu terlebih dahulu sebelum tuning model. Interaksi waktu yang digunakan adalah fungsi Heaviside. Fungsi Heaviside dapat diketahui dengan membuat visualisasi kurva survival menggunakan function *survfit()* pada package *survival* di R. Secara berturut-turut kurva survival Kaplan Meier pada variabel *Age* dan *pneumonia*.



Gambar 4. Kurva survival Kaplan Meier pada variabel *Age*



Gambar 5. Kurva survival Kaplan Meier pada variabel *pneumonia*

Berdasarkan Gambar 4 adanya perbedaan nilai *hazard ratio* pada selang waktu hal ini ditunjukkan kecepatan grafik pasien yang berusia tua turun cepat hingga hari ke-30, namun setelahnya kurva konstan hingga akhir penelitian.

Pada Gambar 5, menggambarkan kurva survival Kaplan Meier pada variabel *pneumonia*. Kecepatan kurva Kaplan Meier turun pada hari ke 31 namun setelahnya kurva

konstan hingga akhir penelitian.

Setelah mendapatkan fungsi waktu kemudian di interaksi-kan dengan variabel yang tidak memenuhi *proportional hazard*. Kemudian melakukan *fitting* model *extended cox* dengan pendekatan Breslow (Hafid *et al*, 2020). Proses interaksi hingga *fitting* model ini dilakukan dengan bantuan *software* R. Model *extended cox* dengan pendekatan Breslow yang terbentuk disajikan pada Tabel 5.

Tabel 5. Model *extended cox* dengan fungsi Heaviside menggunakan pendekatan Breslow pada *Cluster medium emergency*

Variabel	β_j	$\exp(\beta_j)$	$se(\beta_j)$	z	P-value
<i>Sex</i>	-0,19410	0,82358	0,04741	-4,094	4,23e-05
<i>Hypertension</i>	0,17217	1,18788	0,040308	4,264	2,01e-05
<i>Obesity</i>	0,07216	1,07483	0,003839	1,880	0,060173
<i>Pregnancy</i>	-0,23207	0,79289	0,70956	-0,327	0,743616
<i>Diabetes</i>	0,20050	1,22202	0,03929	5,103	3,34e-07
<i>r_chronic</i>	0,3300	1,39101	0,06551	5,038	4,71e-07
<i>Cardiovascular</i>	0,13308	1,14235	0,06551	2,088	0,036754
<i>COPD</i>	0,19493	1,21522	0,05206	3,745	0,000181
<i>Age_t1</i>	1,16687	3,21192	0,05712	20,429	<2e-16
<i>Age_t2</i>	-1,22458	0,29388	0,13660	-8,964	<2e-16
<i>Pneumonia_t1</i>	1,96898	7,16339	0,06120	32,171	<2e-16
<i>Pneumonia_t2</i>	-1,08519	0,33784	0,14840	-7,313	2,62e-13
<i>Asthma</i>	-0,25033	0,77864	0,12031	-2,081	0,037463
<i>Inmsupr</i>	0,18399	1,20201	0,08393	2,192	0,028358
<i>Concordance</i> = 0.887 (se = 0,002)					
<i>Likelihood ratio test</i> = 7541 on 14 df, p=<2e-16					

Tabel 6. Model *extended cox* dengan fungsi Heaviside menggunakan pendekatan Breslow pada *Cluster High emergency*

Variabel	β_j	$\exp(\beta_j)$	$se(\beta_j)$	z	P-value
<i>Sex</i>	-0,02683	0,973522	0,000738	-36,360	<2e-16
<i>Hypertension_t1</i>	0,070258	1,072785	0,012601	5,576	2,47e-08
<i>Hypertension_t2</i>	-1,45845	0,232596	0,084676	-17,224	<2e-16
<i>Obesity</i>	0,031958	1,032474	0,013579	2,354	0,01859
<i>Pregnancy</i>	0,478162	0,613107	0,155086	3,083	0,00205
<i>Diabetes_t1</i>	0,131178	1,140170	0,012500	10,494	<2e-16
<i>Diabetes_t2</i>	-1,59060	0,203803	0,085284	-18,651	<2e-16
<i>Renal chronic_t1</i>	0,33003	1,39101	0,06551	5,038	4,71e-07
<i>Renal chronic_t2</i>	-1,36118	0,256357	0,163891	-8,305	<2e-16
<i>Cardiovascular_t1</i>	0,227788	1,255819	0,025519	8,926	<2e-16
<i>Cardiovascular_t2</i>	-1,08928	0,336456	0,088060	-12,370	<2e-16
<i>COPD_t1</i>	0,180774	1,198144	0,027211	6,643	3,07e-11
<i>COPD_t2</i>	-0,79284	0,452555	0,145433	-5,452	4,99e-08
<i>Age_t1</i>	0,153747	1,166196	0,012645	12,159	<2e-16
<i>Age_t2</i>	-1,57400	0,207214	0,044965	-35,005	<2e-16
<i>Pneumonia</i>	-0,10891	0,896805	0,012572	-8,664	<2e-16
<i>Sthma</i>	-0,00722	0,992806	0,040200	-0,180	0,85747
<i>Inmsupr_t1</i>	0,475481	1,608788	0,032635	14,570	<2e-16
<i>Inmsupr_t2</i>	-1,06256	0,345568	0,083057	-12,793	<2e-16
<i>Tobacco</i>	0,070656	1,073212	0,237981	0,297	0,76654
<i>Concordance</i> = 0.665 (se = 0.002)					
<i>Likelihood ratio test</i> = 19749 on 20 df, p=<2e-16					

Berdasarkan Tabel 5, model *extended cox* untuk mengetahui faktor-faktor penyebab kematian pasien covid-19 menggunakan fungsi Heaviside yaitu *sex* (x_1), *hypertension* (x_2), *obesity* (x_3), *pregnancy* (x_4), *diabetes* (x_5),

renal_chronic (x_6), *cardiovascular* (x_7), *copd* (x_8), *Age_t1* (x_9), *Age_t2* (x_{10}), *pneuemonia_t1* (x_{11}), *pneumonia_t2* (x_{12}), *asthma*(x_{13}), *inmsupr* (x_{14}) yang dapat dituliskan secara matematis, sebagai berikut.

$$h(t, x(t)) = h_0(t) \exp(-0.19410 x_1 + 0.17217 x_2 + 0.07216 x_3 - 0.23207 x_4 + 0.20050 x_5 + 0.33003 x_6 + 0.13308 x_7 + 0.19493 x_8 + 1.16687 x_9 - 1.22458 x_{10} + 1.96898 x_{11} - 1.08519 x_{12} - 0.25033 x_{14} + 0.18399 x_{13})$$

Interpretasi dari Tabel 5 adalah sebagai berikut:

1. Pada $t < 30$, nilai *hazard ratio*-nya adalah 3,21 artinya pasien berusia tua mengalami kematian 3,21 lebih cepat dibanding pasien berusia muda. Namun pada saat $t \geq 30$, pasien muda 0,29388 lebih lambat mengalami kematian dibandingkan dengan pasien yang berusia tua.
2. Pada $t < 31$, pasien penderita *pneumonia* mengalami kematian 7,16339 lebih cepat dibanding pasien yang bukan penderita *pneumonia*. Namun pada saat $t \geq 31$, pasien yang bukan penderita *pneumonia* 0,33784 lebih lambat mengalami kematian dibandingkan dengan pasien yang penderita *pneumonia*.

Fitting model *cluster high emergency* memiliki perlakuan yang sama *cluster medium emergency*, hanya saja pada *cluster high emergency* terdapat 8 variabel yang harus dibentuk fungsi Heaviside. Hasil *fitting* model *cluster high emergency* disajikan pada Tabel 6.

Interpretasi dari Tabel 6 adalah sebagai berikut.

1. Pada $t < 31$, pasien penderita hipertensi mengalami kematian 1,072785 lebih cepat dibanding pasien yang bukan penderita hipertensi dan pasien penderita *renal chronic* mengalami kematian 1,39101 lebih cepat dibandingkan dengan pasien yang bukan penderita *renal chronic*. Namun pada saat $t \geq 31$ pasien yang bukan penderita hipertensi 0,232596 lebih lambat mengalami kematian dibandingkan dengan pasien yang penderita hipertensi, begitu juga dengan pasien yang tidak memiliki *comorbid renal chronic* mengalami kematian 0,256357 lebih lambat daripada pasien penderita *renal chronic*.
2. Pada $t < 27$, pasien berusia tua mengalami kematian 1,166196 lebih cepat dibanding pasien berusia muda. Namun pada saat $t \geq 27$ pasien yang berusia muda 0,207214 lebih lambat mengalami kematian dibandingkan dengan pasien yang berusia tua.
3. Pada $t < 17$, pasien yang memiliki kekebalan tubuh yang lemah mengalami

kematian 1,608788 lebih cepat dibanding pasien yang bukan dengan sistem kekebalan tubuh yang kuat. Namun pada saat $t \geq 17$ pasien sistem kekebalan tubuh-nya kuat 0,345568 lebih lambat mengalami kematian dibandingkan dengan pasien yang sistem kekebalan tubuh lemah.

4. Pada $t < 21$, pasien penderita *cardiovascular* mengalami kematian 1,255819 lebih cepat dibanding pasien yang bukan penderita *cardiovascular*. Namun pada saat $t \geq 21$ pasien yang bukan penderita *cardiovascular* 0,336456 lebih lambat mengalami kematian dibandingkan dengan pasien yang penderita *cardiovascular*.
5. Pada $t < 30$, pasien penderita *diabetes* mengalami kematian 1,140170 lebih cepat dibanding pasien yang bukan penderita *diabetes*. Namun pada saat $t \geq 30$ pasien yang bukan penderita *diabetes* 0,203803 lebih lambat mengalami kematian dibandingkan dengan pasien yang penderita *diabetes*.
6. Pada $t < 26$, pasien penderita COPD mengalami kematian 1,198144 lebih cepat dibanding pasien yang bukan penderita COPD. Namun pada saat $t \geq 26$ pasien yang bukan penderita COPD 0,452555 lebih lambat mengalami kematian dibandingkan dengan pasien yang penderita COPD.

Kesesuaian model yang terbentuk dapat diuji dengan menggunakan uji likelihood. Statistik uji disajikan pada tabel berikut ini.

Tabel 7. Statistik Uji likelihood *ratio*

Model <i>Extended cox</i>	$L(\omega)$	$L(\Omega)$
Cluster medium darurat	-29457.50	-25687.17
Cluster high darurat	-308877	-299003

Berdasarkan statistik uji yang sudah dilakukan, model di *cluster medium darurat* menolak H_0 karena $G_{hit}^2 = 7541 > \chi_{\alpha,p}^2 = 236848$ dan $p - value = 2e - 16 < \alpha = 0,05$ maka disimpulkan ada variabel yang berpengaruh terhadap model. Begitu juga dengan model *high emergency* menolak H_0 karena $G_{hit}^2 = 18748 > \chi_{\alpha,p}^2 = 31,4104$ dan $p - value = 2e - 16 < \alpha = 0,05$ maka disimpulkan ada variabel yang berpengaruh terhadap model.

Uji Wald *test* dilakukan untuk mengetahui lebih lanjut variabel-variabel apa saja yang berpengaruh signifikan terhadap model. Hasil uji Wald *test* dengan bantuan *R-programming* diperoleh semua variabel pada *cluster medium*

emergency berpengaruh signifikan kecuali variabel *pregnancy*. Pada *cluster high emergency* ada dua variabel yang tidak berpengaruh secara signifikan terhadap model yaitu variabel *pregnancy* dan *asthma*.

KESIMPULAN

Faktor yang mempengaruhi kematian pasien Covid-19 pada *cluster medium emergency* yang diurutkan berdasarkan *hazard ratio* tertinggi adalah *pneumonia*, usia tua, *renal chronic*, diabetes, COPD, sistem kekebalan tubuh, hipertensi, *cardiovascular*, obesitas, dan jenis kelamin, dan *asthma*. Faktor yang mempengaruhi kematian pasien Covid-19 pada *cluster high emergency* yang diurutkan berdasarkan *hazard ratio* tertinggi adalah sistem kekebalan tubuh, *renal chronic*, *cardiovascular*, COPD, tobacco, hipertensi, obesitas, jenis kelamin, *pneumonia*.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada rekan-rekan yang telah membantu menyelesaikan penelitian ini sehingga penelitian ini dapat berjalan dengan baik dan Lembaga Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat Universitas Jember (LP2M) yang telah memberikan dana untuk Hibah Penelitian Kelompok Riset Dimas Data Sains, Jurusan Matematika, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Sains, Universitas Jember Nomor Kontrak: 4164/UN25.3.1/LT/2022.

DAFTAR PUSTAKA

- Aini IN. 2011. *Extended cox Model Time for Time Independent Covariates That Violate the Proportional hazard Assumption in Cox Proportional Hazard Model*. [Thesis] Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Indonesia, Depok
- Audina B & Fatekurohman M. 2020. Analisis Survival pada Data Pasien Covid 19 di Kabupaten Jember. *BERKALA SAINSTEK*. **8**(4): 118-121
- Backer JA, Don K & Jacco W. 2020. Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20-28 January 2020. *Euro surveill*. **25**(5): 1-6.
- Creed JH, Gerke TA & Berglund AE. 2020. Maturv: Survival Analysis and Visualization In MATLAB. *The Journal of Open Source Software*. **5**(46): 1-5.
- Dai NF. 2020. Stigma Masyarakat Terhadap Pandemi Covid-19. *Prosiding Seminar nasional Problematika Sosial Pandemi Covid-19*. Indonesia. 66-73.
- Ejaz H, Alsrhani A, Zafar A, Javed H, Junaid K, Abdalla AE, Abosalif KO, Ahmed Z & Younas S. 2020. COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients. *Journal of Infection and Public Health*. **13**(12): 1833-1839.
- Hafid H, Bustan MN & Aidid MK. 2020. Penanganan Ties Event dalam Regresi Cox Proportional Hazard Menggunakan Metode Breslow (Kasus: Pasien Rawat Inap DBD di RSAL Jala Ammari Makassar). *Journal of Statistics and Its Application on Teaching and Research*. **5**(2): 13-19.
- Hanifa N. 2021. *Pemodelan Regresi Cox Proportional hazard Pada Ketahanan Hidup Pasien COVID-19 dengan Gejala Berat di Rumah sakit Universitas Airlangga Surabaya*. [Thesis] Institut Teknologi Sepuluh November, Surabaya.
- Kurniawan I, Kurnia A, & Sartono B. 2015. Survival Analysis with Extended Cox Model About Durability Debtor Efforts on Credit Risk. *Indonesian Journal of Statistics*. **20**(2): 85-95.
- Lu Q & Shi Y. 2020. Coronavirus disease (COVID-19) and neonate: What neonatologist need to know. *Medical Virology*. **92**(6): 1-4.
- Rahayu LAD, Admiyanti JC, Khalda YI, Ahda FR, Agistany NFF, Setiawati S, Shofiyanti NI & Warnaini C. 2021. Hipertensi, Diabetes Melitus, dan Obesitas Sebagai Faktor Komorbiditas Utama Terhadap Mortalitas Pasien Covid-19: Sebuah Studi Literatur. *Jurnal Ilmiah Mahasiswa Kedokteran Indonesia*. **9**(1): 91-97.
- Riyandianci N. 2017. Analisis Survival Pada Pasien Penderita Kanker Serviks di RSUD dr. Soetomo Surabaya Menggunakan Stratified Cox dan Extended cox. [Thesis] Institut Teknologi Sepuluh November, Surabaya.
- Rulli E, Ghilotti F, Biagioli E, Porcu L, Marabese M, D'Incalci M, Bellocco R & Torri V. 2018. Assessment of Proportional Hazard Assumption in Aggregate Data: A Systematic Review on Statistical Methodology In Clinical Trials Using Time-To-Event Endpoint. *British Journal of Center*. **119**: 1456-1463.
- Sulantari & Wigid H. 2020. Analisis Survival Waktu Sembuh Pasien Covid-19 di

- Kabupaten Banyuwangi. *Jurnal Pendidikan Matematika dan Matematika*. **4**(2): 375-386.
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H & Cao B. 2020. Clinical Course and Risk Factors for Mortality Of Adult Inpatients With COVID-19 In Wuhan, China: A Retrospective Cohort Study. *The Lancet*. **395**(10229): 1054-1062.

