ISSN: 2339-2541
JURNAL GAUSSIAN, Volume 12, Nomor 3, Tahun 2023, Halaman 453 - 464
Online di: https://ejournal3.undip.ac.id/index.php/gaussian/

PERBANDINGAN ANALISIS *SURVIVAL* MENGGUNAKAN REGRESI COX *PROPORTIONAL HAZARD* DAN REGRESI WEIBULL PADA PASIEN COVID-19 DI RSUD TAMAN HUSADA BONTANG

Sindi Damayanti[1*], Triastuti Wuryandari[2], Sudarno Sudarno[3]
[1,2,3] Departemen Statistika, Fakultas Sains dan Matematika, Universitas Diponegoro
***e-mail** : sindidamayanti@gmail.com

DOI: 10.14710/j.gauss.12.3.453-464

Article Info:
Received: 2023-01-04
Accepted: 2024-02-20
Available Online: 2024-02-26

Keywords:
COVID-19; Survival Analysis; Risk Factors; Cox Proportional Hazard; Weibull

Abstract: COVID-19 is brought on by the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) and transmitted to humans through animal. SARS-CoV-2 infection affects patient's metabolism and causes hyperinflammatory. This condition affects individuals with risk factors such as age, gender, diabetes, heart disease, hypertension, Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), obesity, and *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS). One approach to figuring out the association between the time of an occurrence and the independent factors is the Cox Proportional Hazard Regression. The Cox PH regression is a semiparametric model because it doesn't require a specific distribution test. There is a parametric model used in modeling and analyzing failure time data, namely Weibull regression. The case study is patients with COVID-19 at Taman Husada Bontang Regional Public Hospital who underwent hospitalization from August 2021 to September 2021 data. Based on the Cox PH Regression and Weibull Regression models, variables that affect the survival time of COVID-19 patients are heart disease and ARDS. The AIC value obtained using the Cox Proportional Hazard regression is 635.6149, this value is smaller than the Weibull regression which is 745.5509 so the use of survival analysis with the Cox Proportional Hazard regression is better than the Weibull regression in this case.

1. PENDAHULUAN

Kementerian Kesehatan RI (2020) menggambarkan virus corona sebagai virus yang menyebar melalui hewan ke manusia. SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) merupakan virus penyebab wabah COVID-19. Gejala ringan COVID-19 menyebabkan flu, pneumonia dapat terjadi akibat gejala COVID-19 menengah, dan sesak napas merupakan tanda umum gejala COVID-19 yang parah (Guan *et al*., 2020).

Reseptor ACE-2 adalah reseptor khusus yang digunakan oleh SARS-CoV-2 *(Chen et al*., 2020). Virus yang berikatan dengan ACE-2 akan mereplikasi dan menyebabkan inflamasi sebagai mekanisme pertahanan tubuh (Kurnia & Effendi, 2021). Inflamasi tubuh menyebabkan badai sitokin dan kegagalan multiorgan. Kondisi ini berdampak serius pada metabolisme tubuh individu dengan faktor risiko seperti diabetes, obesitas, hipertensi, dan komorbiditas lainnya.

Analisis *survival* adalah cabang statistik yang banyak digunakan di bidang medis. Salah satu model regresi untuk data *survival* yang sering dijumpai yakni model regresi Cox *Proportional Hazard* atau dikenal dengan model Cox. Model Cox merupakan model semiparametrik. Model Cox mengasumsikan hazardnya proporsional. Model Cox digunakan untuk mengetahui hubungan antara waktu sampai suatu peristiwa terjadi dengan variabel yang diduga memengaruhi. Model regresi lainnya adalah model parametrik antara lain model weibull, eksponensial, lognormal, dan lain-lain. Model regresi Weibull tersedia untuk memodelkan dan menganalisis data waktu kegagalan. Regresi Weibull digunakan dalam analisis *survival* dimana variabel dependen memiliki distribusi Weibull.

Beberapa penelitian tentang model Cox pada penelitian yang dilakukan Anggraeni (2015) dengan membandingkan model regresi Weibull bahwa regresi Weibull lebih baik dibandingkan dengan regresi Cox *Proportional Hazard* pada studi kasus perbaikan kondisi klinis pasien penderita diabetes melitus tipe II di RSUD Ngudi Waluyo Wlingi. Pada penelitian yang dilakukan Sulantari dan Hariadi (2022) diperoleh variabel jenis kelamin dan komorbid sebagai dua faktor yang memengaruhi lama waktu sembuh pasien COVID-19 dengan gejala sedang di RSD Dr. Soebandi Jember.

Pada penelitian ini waktu kegagalan pasien COVID-19 di RSUD Taman Husada Bontang dimodelkan dengan pendekatan Regresi Cox *Proportional Hazard* dan Regresi Weibull berdasarkan faktor yang diduga memengaruhi.

2. TINJAUAN PUSTAKA

Menurut Klein dan Kleinbaum (2012) analisis *survival* adalah teknik analisis statistik terhadap data yang berkaitan dengan waktu dari kondisi awal penelitian hingga peristiwa tertentu terjadi. Kleinbaum dan Klein (2012) menyatakan bahwa kegagalan untuk mengalami suatu peristiwa (*failure time*), hilangnya objek penelitian (*lost of follow up*), dan penarikan objek penelitian adalah alasan penyensoran (*withdraws*).

Ada tiga jenis sensor dalam data survival berdasarkan batasan waktu penelitian, menurut Lee dan Wang (2003). Penyensoran tipe I terjadi ketika seluruh objek yang diteliti (n) mengawali penelitian secara bersamaan dan penelitian berakhir setelah batasan waktu t yang ditetapkan. Penyensoran tipe II terjadi apabila semua objek yang diteliti (n) mengawali penelitian secara bersamaan dan pengujian berakhir setelah terdapat r objek yang mengalami kegagalan, dengan $1 \leq r < n$. Ketika objek diuji pada beberapa interval selama jangka waktu yang ditentukan, sensor tipe III terjadi.

Terdapat tiga fungsi pada analisis *survival* yang saling berhubungan yaitu fungsi *survival*, fungsi *hazard*, serta fungsi densitas peluang. Fungsi *survival* $S(t)$, diartikan peluang seseorang memiliki waktu *survival* lebih lama dibandingkan *t* (Lee & Wang, 2003).

$$S(t)= P\,(T > t) \tag{1}$$

Peluang bahwa seseorang tidak bertahan dalam rentang dari *t* ke $t + \Delta t$ ditentukan oleh fungsi densitas peluang (Lee & Wang, 2003).

$$f(t) = \lim_{\Delta t \to 0} \left[\frac{P(t<T<(t+\Delta t))}{\Delta t}\right] \tag{2}$$

Fungsi *hazard* $h(t)$ adalah laju kegagalan seseorang bertahan hidup dalam periode *t* hingga $t + \Delta t$, dengan ketentuan seseorang bertahan pada waktu *t*. Fungsi *hazard* ditunjukkan pada persamaan (3) (Lee & Wang, 2003).

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

Model Cox merupakan model semiparametrik karena tidak menetapkan asumsi tentang bentuk distribusi. Asumsi yang terpenuhi adalah *proportional hazard*, artinya hazardnya konstan untuk setiap waktu pada individu yang berbeda. Model Cox *Proportional Hazard* merupakan model regresi untuk data *survival* yang mengukur hubungan *hazard rate* dengan variabel independen (Jenkins, 2004). Persamaan umum cox PH dinyatakan pada persamaan (4) (Kleinbum & Klein, 2012).

$$h_i(t, \boldsymbol{X}) = h_0(t) \exp\left(\sum_{k=1}^{p} \beta_k x_{ki}\right) \tag{4}$$

dengan

$h_0(t)$: fungsi *hazard* dasar
β_k : parameter regresi
x_{ki} : nilai variabel independen ke-*k* dari individu ke-*i*, k = 1,2,..,*p* dan *i* = 1,2,..,*n*

Estimasi parameter menggunakan *Maximum Partial Likelihood Estimation* (MPLE) mengasumsikan tidak terjadi kejadian bersama (*ties*). Ketika dua individu atau lebih mengalami kejadian pada waktu yang sama, keadaan ini dikenal sebagai *ties.* Peluang kegagalan suatu individu pada saat t_i, dengan ketentuan bahwa salah satu waktu kegagalan r yang tercatat, $t_1, t_2, \dots, t_r$, adalah t_i. Jika x_i digunakan untuk mewakili vektor variabel independen dari seseorang yang gagal pada waktu t_i. Fungsi *partial likelihood* pada persamaan (5).

$$\mathrm{L}(\boldsymbol{\beta}) = \prod_{i=1}^{r} \frac{\exp\left(\sum_{k=1}^{p} \beta_k x_{ik}\right)}{\sum_{i \epsilon R(t_i)} \exp\left(\sum_{k=1}^{p} \beta_k x_{ik}\right)} \tag{5}$$

$$\ln\{\mathrm{L}(\boldsymbol{\beta})\} = \ln \prod_{i=1}^{r} \frac{\exp\left(\sum_{k=1}^{p} \beta_k x_{ik}\right)}{\sum_{l \epsilon R(t_i)} \exp\left(\sum_{k=1}^{p} \beta_k x_{lk}\right)} \tag{6}$$

Turunan pertama fungsi *partial likelihood* dimaksimalkan untuk memberikan estimasi β_k, yang dihasilkan dengan memecahkan:

$$\frac{\partial \ln \mathrm{L}(\boldsymbol{\beta})}{\partial \beta_k} = \sum_{i=1}^{n} \left[\sum_{k=1}^{p} x_{ik} - \frac{\sum_{l \epsilon R(t_i)} \exp\left(\sum_{k=1}^{p} \beta_k x_{lk}\right) \sum_{k=1}^{p} x_{ik}}{\sum_{l \epsilon R(t_i)} \exp\left(\sum_{k=1}^{p} \beta_k x_{lk}\right)} \right] = 0 \tag{7}$$

Turunan kedua $\ln \mathrm{L}(\boldsymbol{\beta})$ terhadap β_k pada persamaan (8).

$$\frac{\partial^2 \ln \mathrm{L}(\boldsymbol{\beta})}{\partial^2 \beta_k} = -\sum_{i=1}^{n} \left[\frac{\sum_{l \epsilon R(t_i)} \exp\left(\sum_{k=1}^{p} \beta_k x_{lk}\right) \left(\sum_{k=1}^{p} x_{ik}\right)^2}{\sum_{l \epsilon R(t_i)} \exp\left(\sum_{k=1}^{p} \beta_k x_{lk}\right)} - \frac{\left(\sum_{l \epsilon R(t_i)} \left(\sum_{k=1}^{p} x_{ik}\right) \exp\left(\sum_{k=1}^{p} \beta_k x_{lk}\right)\right)^2}{\left(\sum_{l \epsilon R(t_i)} \exp\left(\sum_{k=1}^{p} \beta_k x_{lk}\right)\right)^2} \right] \tag{8}$$

Fungsi parsial likelihood p dimensional vektor $\boldsymbol{\beta} = \left(\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_p\right)^T$ merupakan $\mathrm{L}(\boldsymbol{\beta})$. $\boldsymbol{g}(\boldsymbol{\beta})$ vektor dengan ukuran p dari turunan parsial pertama $\mathrm{L}(\boldsymbol{\beta})$. Turunan parsial kedua dari $\mathrm{L}(\boldsymbol{\beta})$ merupakan matriks Hessian $\boldsymbol{H}(\boldsymbol{\beta})$ berukuran $p \times p$. Metode Newton-Raphson pada iterasi numerik merupakan salah satu metode dalam memaksimalkan fungsi partial likelihood (Collet, 2003). Pendekatan iterasi Newton-Raphson mengestimasi parameter.

$$\hat{\boldsymbol{\beta}}^{(l+1)} = \hat{\boldsymbol{\beta}}^{(l)} - \mathbf{H}\left(\hat{\boldsymbol{\beta}}^{(l)}\right)^{-1} \boldsymbol{g}\left(\hat{\boldsymbol{\beta}}^{(l)}\right) \tag{9}$$

Iterasi berakhir jika $\left|\hat{\boldsymbol{\beta}}^{(l+1)} - \hat{\boldsymbol{\beta}}^{(l)}\right| \leq \varepsilon$

Data yang memuat ties akan mengakibatkan permasalahan ketika membentuk *partial likelihood* yakni menentukan anggota himpunan risiko. Salah satu metode untuk mengatasi *ties* adalah metode *partial likelihood exact* yang diusulkan oleh (Cox, 1972) dalam Collet (2003). Persamaan umum *partial likelihood exact* dinyatakan pada persamaan (10).

$$\mathrm{L}(\boldsymbol{\beta}_{Exact}) = \prod_{i=1}^{r} \frac{\exp\left(\sum_{k=1}^{p} \beta_k \mathbf{s}_i\right)}{\sum_{l \epsilon R_{t_i, d_i}} \exp\left(\sum_{k=1}^{p} \beta_k x_{lk}\right)} \tag{10}$$

dengan

$\boldsymbol{S}_i$: vektor dari jumlah nilai kovariat X pada kasus kejadian bersama
d_i : banyak *ties* ketika waktu ke-*i*
x_{lk} : variabel independen ke-*k* dengan himpunan risiko *l*
R_{t_i} : himpunan risiko mengalami kejadian ketika waktu ke-*i*

Menurut Kleinbaum dan Klein (2012), nilai Residual Schoenfeld untuk tiap variabel independen dengan rank *survival time* dikorelasikan menggunakan korelasi Pearson untuk uji asumsi *proportional hazard*. Menentukan estimasi model Cox PH dan residual Schoenfeld dari variabel ke-*k* pada individu ke-*i* (Schoenfeld, 1982).

$$\hat{r}_{k,i} = \delta_i\{x_{ki} - \hat{a}_{ki}\} \tag{11}$$

dengan

δ_i : status individu ke-*i* (0: tersensor; 1: tidak tersensor)
x_{ki} : nilai dari variabel independen ke-*k*, k = 1, 2, ..., *p* untuk individu ke-*i*
$\hat{a}_{ki}$: rata-rata terboboti dari variabel independen ke-*k* untuk individu pada Rt_i

Uji korelasi antara residual Schoenfeld dengan rank waktu *survival*.

Hipotesis:

$H_0 : \rho = 0$ (asumsi proportional *hazard* terpenuhi)

$H_1 : \rho \neq 0$ (asumsi proportional *hazard* tidak terpenuhi)

Taraf signifikansi:

$\propto$ = 5%

Statistik uji:

$$r_{\text{hitung}} = \frac{\sum_{i=1}^{n}(R_{ik}-\bar{R}_{ik})(RT_i-\bar{R}T_i)}{\sqrt{\sum_{i=1}^{p}(R_{ik}-\bar{R}_{ik})^2}\sqrt{\sum_{i=1}^{p}(RT_i-\overline{RT}_i)}^2} \quad (12)$$

dengan

R : schoenfeld residual setiap variabel

RT : rank waktu *survival*

Kriteria penolakan:

Tolak H_0 jika $r_{\text{hitung}} \geq +r_{\text{tabel}}$ atau $r_{\text{hitung}} \leq -r_{\text{tabel}}$ atau $p-value < \alpha$ dengan r_{tabel} diperoleh dari tabel r (pearson product momen).

a. Uji Simultan pada Regresi Cox *Proportional Hazard*

Hipotesis:

$H_0 :\ \beta_1 = \beta_2 = \cdots = \beta_k = 0$

H_1 : Minimal terdapat satu $\beta_k \neq 0$, k = 1, 2, . . ., p

Statistik uji:

$$\chi^2_{hitung} = -2\ ln\frac{L(0)}{L(\hat{\beta}_k)} = 2\ln L(\hat{\beta}_k) - 2\ln L(0) \quad (13)$$

Kriteria penolakan:

Tolak H_0 jika $\chi^2_{hitung} > \chi^2_{\alpha;db=p}$ atau *p-value* < α

b. Uji Parsial pada Regresi Cox *Proportional Hazard*

Hipotesis:

$H_0 :\ \beta_k = 0$

$H_1 :\ \beta_k \neq 0$, k = 1, 2, . . ., p

Statistik uji:

$$Z_{hitung} = \frac{\hat{\beta}_k}{SE(\hat{\beta}_k)} \quad (14)$$

Kriteria penolakan :

Tolak H_0 jika $|Z_{hitung}| > Z_{\alpha/2}$ atau *p-value* < α

Menurut Lee dan Wang (2003) peningkatan atau penurunan risiko individu berdasarkan perlakuan tertentu dapat dinyatakan dengan *Hazard Ratio*.

$$\widehat{HR} = \frac{h_0(t)\exp\ (\beta X_k{}^*)}{h_0(t)\exp\ (\beta X_k)} = e^{(X_k{}^* - X_k)\boldsymbol{\beta}} \quad (15)$$

Menurut Lawless (1982), fungsi den peluang dari distribusi Weibull dengan λ merupakan parameter skala (λ) dan parameter bentuk (γ) dinyatakan pada persamaan (16).

$$f(t) = \frac{\gamma}{\lambda}\left(\frac{t}{\lambda}\right)^{\gamma-1} exp\left(-\left(\frac{t}{\lambda}\right)^{\gamma}\right),\ \lambda > 0,\ \gamma > 0,\ t > 0 \quad (16)$$

Estimasi parameter dengan *maximum likelihood* (MLE) pada distribusi Weibull.

$$L(\lambda,\gamma) = \prod_{i=1}^{n}\frac{\gamma}{\lambda}\left(\frac{t_i}{\lambda}\right)^{\gamma-1}\exp\left(-\left(\frac{t_i}{\lambda}\right)^{\gamma}\right) \quad (17)$$

$$\ln L(\lambda,\gamma) = \sum_{i=1}^{n}\left[\ln\left(\frac{\gamma}{\lambda}\right) + (\gamma-1)\ln\left(\frac{t_i}{\lambda}\right) - \left(\frac{t_i}{\lambda}\right)^{\gamma}\right] \quad (18)$$

Turunan pertama fungsi *partial likelihood* dimaksimalkan untuk memberikan estimasi λ dan γ, yang dihasilkan dengan memecahkan:

$$\frac{\partial \ln L(\lambda,\gamma)}{\partial\lambda} = \sum_{i=1}^{n}\left[-\frac{1}{\hat{\lambda}} - \frac{(\hat{\gamma}-1)}{\hat{\lambda}} - \frac{(\hat{\gamma})}{\hat{\lambda}}\left(\frac{t_i}{\hat{\lambda}}\right)^{\hat{\gamma}}\right] = 0 \quad (19)$$

$$\frac{\partial \ln L(\lambda,\gamma)}{\partial \gamma} = \sum_{i=1}^{n}\left[\frac{1}{\hat{\gamma}} + \ln\left(\frac{t_i}{\hat{\lambda}}\right) - \left(\frac{t_i}{\hat{\lambda}}\right)^{\hat{\gamma}} \ln\left(\frac{t_i}{\hat{\lambda}}\right)\right] = 0 \qquad (20)$$

Persamaan (19) dan (20) diselesaikan secara numerik menggunakan iterasi, salah satunya dengan metode Newton-Raphson karena tidak diperoleh hasil yang closed-form.

$$\frac{\partial^2 \ln L(\lambda,\gamma)}{\partial \lambda^2} = \sum_{i=1}^{n}\left[-\frac{1}{\hat{\lambda}^2} + \frac{(\hat{\gamma}-1)}{\hat{\lambda}^2} - \frac{\hat{\gamma}(\hat{\gamma}+1)}{\hat{\lambda}^2}\left(\frac{t_i}{\hat{\lambda}}\right)^{\hat{\gamma}}\right] \qquad (21)$$

$$\frac{\partial^2 \ln L(\lambda,\gamma)}{\partial \gamma^2} = -\sum_{i=1}^{n}\left[\frac{1}{\hat{\gamma}^2} + \left(\frac{t_i}{\hat{\lambda}}\right)^{\hat{\gamma}}\left(ln\left(\frac{t_i}{\hat{\lambda}}\right)\right)^2\right] \qquad (22)$$

$$\frac{\partial^2 \ln L(\lambda,\gamma)}{\partial \lambda \partial \gamma} = \sum_{i=1}^{n}\left[-\frac{1}{\hat{\lambda}} + \left(\frac{t_i}{\hat{\lambda}}\right)^{\hat{\gamma}}\left\{\frac{1}{\hat{\lambda}} - \frac{\hat{\gamma}}{\hat{\lambda}} ln\left(\frac{t_i}{\hat{\lambda}}\right)\right\}\right] \qquad (23)$$

Pendekatan iterasi Newton-Raphson menghasilkan estimasi parameter.

$$\boldsymbol{\theta}^{(l+1)} = \boldsymbol{\theta}^{(l)} - \boldsymbol{H}^{-1}\left(\boldsymbol{\theta}^{(l)}\right)\boldsymbol{U}\left(\boldsymbol{\theta}^{(l)}\right) \qquad \text{dimana } \boldsymbol{\theta} = [\lambda \quad \gamma]^T \qquad (24)$$

Iterasi berakhir jika $\left|\boldsymbol{\theta}^{(l+1)} - \boldsymbol{\theta}^{(l)}\right| \leq \varepsilon$

Model regresi parametrik data *survival* memodelkan hubungan antara variabel independen dan waktu *survival*, yang diasumsikan memiliki distribusi Weibull. Fungsi hazard h(t) ditentukan untuk T yang diberikan oleh $\boldsymbol{X}$ dalam persamaan (25), yaitu

$$h(t|\boldsymbol{X}) = \frac{\gamma}{\lambda_{\boldsymbol{X}}^{\gamma}}\ (t^{\gamma-1}) \qquad (25)$$

Model skala-lokasi diperoleh dengan transformasi logaritma $Y = \ln T$. Menurut Lawless (1982), bentuk fungsional untuk λ yang sering digunakan adalah $\exp(\boldsymbol{\beta^T X})$ dengan $\boldsymbol{X} = [X_1 \quad X_2 \quad \cdot\cdot \quad X_p]^T$ merupakan vektor variabel independen dan $\boldsymbol{\beta^T} = [\beta_0 \quad \beta_1 \quad \beta_2 \quad \cdot\cdot \quad \beta_p]$ merupakan koefisien regresi. Model regresi Weibull ditunjukkan pada persamaan (26).

$$\lambda_{\boldsymbol{X}} = \exp(\beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \cdots + \beta_p X_p + \varepsilon_i) \qquad (26)$$

Hipotesis :

H_0 : S(t) = F_0(t) atau waktu rawat inap mengikuti suatu bentuk distribusi

H_1 : S(t) $\neq F_0$(t) atau waktu rawat inap tidak mengikuti suatu bentuk distribusi

Statistik uji:

$$D = max|\ S(t) - F_0(t)\ | \qquad (27)$$

dengan

F_0(t) : fungsi distribusi kumulatif

S(t) : nilai empiris distribusi kumulatif sampel

Kriteria penolakan:

Tolak H_0 jika $D_{hitung} > D_{n;\propto}$ atau *p-value* < ∝ (0,05)

Fungsi kepadatan peluang pada regresi Weibull sebagai berikut (Chairina *et al*. 2020).

$$f(y,\boldsymbol{\theta}) = \gamma y^{\gamma-1}\exp\left(-\gamma(\boldsymbol{\beta}^T\boldsymbol{X})\right) \times \exp\left(-y^{\gamma}\exp\left(-\gamma\boldsymbol{\beta}^T\boldsymbol{X}\right)\right) \qquad (28)$$

Estimasi parameter menggunakan *maximum likelihood* (MLE) pada regresi Weibull.

$$L(\boldsymbol{\theta}) = \prod_{i=1}^{n}\left[\gamma y_i^{\gamma-1}\exp\left(-\gamma(\boldsymbol{\beta}^T\boldsymbol{x}_i)\right)\right] \times \prod_{i=1}^{n}\left[\exp\left(-y_i^{\gamma}\exp\left(-\gamma\boldsymbol{\beta}^T\boldsymbol{x}_i\right)\right)\right] \qquad (28)$$

$$\ln\left(L(\boldsymbol{\theta})\right) = \sum_{i=1}^{n}[\ln\gamma + (\gamma-1)\ln y_i - \gamma\boldsymbol{\beta}^T\boldsymbol{x}_i] - \sum_{i=1}^{n}\left[y_i^{\gamma}\exp(-\gamma\boldsymbol{\beta}^T\boldsymbol{x}_i)\right] \qquad (29)$$

Turunan pertama fungsi *partial likelihood* dimaksimalkan untuk memberikan estimasi γ dan β_j, yang dihasilkan dengan memecahkan:

$$\frac{\partial \ln L(\boldsymbol{\theta})}{\partial \gamma} = \sum_{i=1}^{n}\left[y_i^{\gamma}\boldsymbol{\beta}^T\boldsymbol{x}_i\exp(-\gamma\boldsymbol{\beta}^T\boldsymbol{x}_i)\right] + \sum_{i=1}^{n}\left[\frac{1}{\gamma} + \ln y_i - \boldsymbol{\beta}^T\boldsymbol{x}_i - y_i^{\gamma}\ln y_i\exp(-\gamma\boldsymbol{\beta}^T\boldsymbol{x}_i)\right] = 0 \qquad (30)$$

$$\frac{\partial \ln L(\boldsymbol{\theta})}{\partial \beta_k} = \sum_{i=1}^{n}\left[-\gamma x_{ki} + \gamma y_i^{\gamma} x_{ki}\exp(-\gamma\boldsymbol{\beta}^T\boldsymbol{x}_i)\right] = 0 \qquad (31)$$

Persamaan (30) dan (31) diselesaikan secara numerik menggunakan iterasi, salah satunya dengan metode Newton-Raphson karena tidak diperoleh hasil yang closed-form.

$$\frac{\partial^2 \ln L(\boldsymbol{\theta})}{\partial \gamma^2} = \sum_{i=1}^{n}\left[-\frac{1}{\gamma^2} - y_i^{\gamma}(\ln y_i)^2 \exp(-\gamma\boldsymbol{\beta}^T\boldsymbol{x}_i)\right] - \sum_{i=1}^{n}\left[y_i^{\gamma}(\boldsymbol{\beta}^T\boldsymbol{x}_i)^2 \exp(-\gamma\boldsymbol{\beta}^T\boldsymbol{x}_i)\right] + 2\sum_{i=1}^{n}\left[y_i^{\gamma}(\ln y_i)(\boldsymbol{\beta}^T\boldsymbol{x}_i)\exp(-\gamma\boldsymbol{\beta}^T\boldsymbol{x}_i)\right] \quad (32)$$

$$\frac{\partial^2 \ln L(\boldsymbol{\theta})}{\partial \beta_k^2} = \sum_{i=1}^{n}\left[-\gamma^2 y_i^{\gamma}(x_{ki})^2 \exp(-\gamma\boldsymbol{\beta}^T\boldsymbol{x}_i)\right] \quad (33)$$

$$\frac{\partial^2 \ln L(\boldsymbol{\theta})}{\partial \gamma \partial \beta_k} = \sum_{i=1}^{n}\left[-x_{ki} + \gamma y_i^{\gamma}(\ln y_i)x_{ki}\exp(-\gamma\boldsymbol{\beta}^T\boldsymbol{x}_i)\right] + \sum_{i=1}^{n}\left[y_i^{\gamma}x_{ki}\exp(-\gamma\boldsymbol{\beta}^T\boldsymbol{x}_i)\right] + \sum_{i=1}^{n}\left[-\gamma y_i^{\gamma}x_{ki}(\boldsymbol{\beta}^T\boldsymbol{x}_i)\exp(-\gamma\boldsymbol{\beta}^T\boldsymbol{x}_i)\right] \quad (34)$$

$$\frac{\partial^2 \ln L(\boldsymbol{\theta})}{\partial \beta_k \partial \beta_m} = \sum_{i=1}^{n}\left[-\gamma^2 y_i^{\gamma}\, x_{ki}x_{mi}\exp(-\gamma\boldsymbol{\beta}^T\boldsymbol{x}_i)\right] \quad (35)$$

Pendekatan iterasi Newton-Raphson menghasilkan estimasi parameter.

$$(\boldsymbol{\theta})^{(l+1)} = (\boldsymbol{\theta})^{(l)} - \boldsymbol{H}^{-1}\left((\boldsymbol{\theta})^{(l)}\right)\boldsymbol{g}\left((\boldsymbol{\theta})^{(l)}\right) \quad (36)$$

Iterasi berakhir jika nilai $\left|\boldsymbol{\theta}^{(l+1)} - \boldsymbol{\theta}^{(l)}\right| < \varepsilon$.

a. Uji Simultan pada Regresi Weibull

Hipotesis :

$H_0 :\ \beta_1 = \beta_2 = \cdots = \beta_p = 0$

H_1 : minimal terdapat satu $\beta_j \neq 0$, j = 1, 2, . . ., p

Statistik uji :

$$\chi^2_{hitung} = -2\ ln\frac{L(\widehat{\omega})}{L(\widehat{\Omega})} = 2\ln L(\widehat{\Omega}) - 2\ln L(\widehat{\omega}) \qquad \text{dengan } \widehat{\omega} = \{\gamma, \beta_0\} \quad (37)$$

Kriteria penolakan :

Tolak H_0 jika $\chi^2_{hitung} > \chi^2_{p,\alpha}$ atau *p-value* < α

b. Uji Parsial pada Regresi Weibull

Hipotesis :

$H_0 :\ \beta_k = 0$

$H_1 :\ \beta_k \neq 0$, k = 1, 2, . . ., p

Statistik uji :

$$Z_{hitung} = \frac{\widehat{\beta}_k}{SE(\widehat{\beta}_k)} \quad (38)$$

Kriteria penolakan :

Tolak H_0 jika $\left|Z_{hitung}\right| > Z_{\alpha/2}$ atau *p-value* < α

Hazard Ratio Regresi Weibull

$$\widehat{HR} = \frac{\left(\lambda_{x_k}\right)^{\gamma}}{\left(\lambda_{x_k^*}\right)^{\gamma}} \quad (39)$$

Model terbaik diperoleh berdasarkan nilai Kriteria Informasi Akaike (AIC) dengan seleksi eliminasi *backward* (Collet, 2003).

Persamaan berikut digunakan untuk menghitung nilai AIC berdasarkan regresi Cox PH.

$$AIC = -2\ln L(\widehat{\boldsymbol{\beta}}) + (2 \times \text{jumlah parameter}) \quad (40)$$

Persamaan berikut digunakan untuk menghitung nilai AIC berdasarkan regresi Weibull.

$$AIC = -2\ln L(\widehat{\boldsymbol{\theta}}) + (2 \times \text{jumlah parameter}) \quad (41)$$

3. METODE PENELITIAN

Data yang digunakan berasal dari rekam medis rawat inap pasien COVID-19 RSUD Taman Husada Bontang periode Februari 2021 hingga September 2021. Data diolah dengan R Studio dan Statgraphics 19. Waktu rawat inap pasien COVID-19 sebagai variabel dependen. Data tersensor jika pasien sembuh atau isolasi mandiri atau rujuk ke rumah sakit lain atau pulang atas permintaan sendiri dan tidak tersensor jika pasien meninggal. Umur

(X_1), jenis kelamin (X_2), diabetes (X_3), penyakit jantung (X_4), hipertensi (X_5), PPOK (X_6), obesitas (X_7), dan ARDS (X_8) sebagai variabel independen.

Langkah-langkah dalam analisis tercantum di bawah ini.

1. Mengumpulkan data rekam medis.
2. Mendeskripsikan karakteristik pasien COVID-19.
3. Menganalisis dengan tahapan sebagai berikut.

a. Menguji asumsi *proportional hazard*.
b. Menguji distribusi data waktu *survival*.
c. Mengestimasi parameter pada regresi Cox PH dan regresi Weibull.
d. Memilih model terbaik pada masing-masing model regresi Cox PH dan regresi Weibull.
e. Menguji signifikansi parameter regresi Cox PH dan Weibull.
f. Menemukan fungsi *hazard* regresi Cox PH dan regresi Weibull.
g. Menghitung *hazard ratio* pada setiap variabel independen.
h. Membandingkan regresi Cox PH dan regresi Weibull.

4. Menyimpulkan hasil analisis.

4. HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik data pasien rawat inap COVID-19 pada RSUD Taman Husada Bontang menggunakan analisis statistik deskriptif disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik Pasien Rawat Inap Penderita COVID-19

Variabel	Mean	Median	Min	Max
Lama Rawat Inap (T)	9,70508	9	1	36
Umur (X_1)	50,8116	53	0	81

	Kategori	Jumlah	Persentase
Status Pasien (d)	Tersensor	203	68,8136%
	Meninggal	92	31,1864%
Jenis Kelamin (X_2)	Perempuan	139	47,1186%
	Laki-laki	156	52,8814%
Diabetes (X_3)	Tidak Diabetes	191	64,7458%
	Diabetes	104	35,2542%
Penyakit Jantung (X_4)	Tidak Penyakit Jantung	240	81,3559%
	Penyakit Jantung	55	18,6441%
Hipertensi (X_5)	Tidak Hipertensi	179	60,6780%
	Hipertensi	116	39,3220%
PPOK (X_6)	Tidak PPOK	283	95,9322%
	PPOK	12	4,0678%
Obesitas (X_7)	Tidak Obesitas	269	91,1864%
	Obesitas	26	8,8136%
ARDS (X_8)	Tidak ARDS	179	60,6780%
	ARDS	116	39,3220%

Uji asumsi *proportional hazard* secara formal dengan uji *goodness of fit* pada Tabel 2.

Tabel 2. Uji *Goodness of Fit*

Variabel	Korelasi	*p-value*	Keputusan
X_1	0,0394	0,7500	H_0 Gagal Ditolak
X_2	-1,1011	0,6573	H_0 Gagal Ditolak
X_3	-0,1254	0,3750	H_0 Gagal Ditolak
X_4	0,2000	0,0675	H_0 Gagal Ditolak
X_5	-0,1277	0,5412	H_0 Gagal Ditolak
X_6	-0,0268	0,9821	H_0 Gagal Ditolak
X_7	-0,0020	0,6462	H_0 Gagal Ditolak
X_8	0,0141	0,7516	H_0 Gagal Ditolak

Pada taraf signifikansi 5% didapatkan keputusan pada setiap faktor, H_0 gagal ditolak karena nilai *p-value* lebih 0,05. Seluruh faktor yang diduga memengaruhi ketahanan hidup pasien rawat inap COVID-19 memenuhi asumsi *proportional hazard*.

Langkah awal analisis regresi yakni mengidentifikasi model dengan metode Exact seperti pada Tabel 3.

Tabel 3. Estimasi Parameter pada Model Awal Regresi Cox *Proportional Hazard*

Parameter	Estimasi Parameter (β)	Z_{hitung}	*p-value*	Keputusan
X_1	0,0052	0,490	0,6241	H_0 Gagal Ditolak
X_2	-0,3631	-1,588	0,1123	H_0 Gagal Ditolak
X_3	0,2369	1,047	0,2950	H_0 Gagal Ditolak
X_4	0,7074	2,839	0,0045	H_0 Ditolak
X_5	0,2536	1,043	0,2969	H_0 Gagal Ditolak
X_6	-0,9697	-1,808	0,0706	H_0 Gagal Ditolak
X_7	-0,0469	-0,119	0,9053	H_0 Gagal Ditolak
X_8	2,1265	7,142	9,19e-13	H_0 Ditolak
Likelihood ratio test = 92,36 on 8 df, p < 2,2e-16				
n = 295, number of events = 92				

Berdasarkan Tabel 3. diperoleh model berikut :

$$\hat{h}(t) = h_0(t)\exp\,(0{,}0052X_1 - 0{,}3631X_2 + 0{,}2369X_3 + 0{,}7074X_4 + 0{,}2536X_5 - 0{,}9697X_6 - 0{,}0469X_7 + 2{,}1265X_8)$$

Pada uji serentak dengan taraf signifikansi 5% diperoleh keputusan H_0 ditolak. Model dapat digunakan dan minimal terdapat satu variabel independen yang signifikan terhadap model. Pada uji parsial dengan taraf signifikansi 5% H_0 gagal ditolak untuk variabel umur, jenis kelamin, diabetes, hipertensi, PPOK, dan obesitas sedangkan H_0 ditolak untuk variabel penyakit jantung dan ARDS. Hal ini menunjukkan bahwa faktor risiko seperti penyakit jantung dan ARDS berpengaruh secara signifikan terhadap ketahanan hidup atau lama rawat inap pasien COVID-19.

Tabel 4. Seleksi Model Regresi Cox *Proportional Hazard* dengan Eliminasi *Backward*

Variabel Independen	AIC
$X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7, X_8$	636,3861
$X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_8$	634,4004
$X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_8$	632,6498
X_2, X_4, X_5, X_6, X_8	631,8482
X_2, X_4, X_6, X_8	631,8506
X_2, X_4, X_8	634,7542
X_4, X_8	635,6149

Berdasarkan Tabel 4. model yang digunakan memiliki nilai AIC sebesar 342,9553 yakni dengan variabel independen yaitu penyakit jantung dan ARDS.

Tabel 5. Estimasi Parameter pada Model Cox *Proportional Hazard*

Parameter	Estimasi Parameter (β)	$exp(\beta)$	Z_{hitung}	*p-value*	Keputusan
X_4	0,7773	2,1755	3,32	0,0009	H_0 Ditolak
X_8	2,0781	7,9896	7,06	1,67e-12	H_0 Ditolak
Likelihood ratio test = 81,14 on 2 df, p < 2,2e-16					
n = 295, number of events = 92					

Berdasarkan Tabel 5. diperoleh persamaan berikut :

$$\hat{h}(t) = h_0(t)\exp\,(0{,}7773X_4 + 2{,}0781X_8)$$

Pasien berpenyakit jantung pada COVID-19 memiliki risiko kematian 2,1755 kali lebih tinggi dibandingkan pasien tidak berpenyakit jantung. Nilai HR pada variabel penyakit jantung adalah 2,1755, dimana 2,1755 > 1 mengindikasikan bahwa penyakit jantung merupakan faktor risiko terhadap terjadinya meninggal. Pasien ARDS pada COVID-19 memiliki risiko kematian 7,9896 kali lebih tinggi dibandingkan pasien tidak ARDS. Nilai

HR pada variabel ARDS adalah 7,9896, dimana 7,9896 > 1 mengindikasikan bahwa diagnosis ARDS merupakan faktor risiko terhadap terjadinya meninggal.

Pengujian distribusi terhadap data waktu ketahanan hidup (*survival*) yakni lama rawat inap pasien COVID-19.

(i) Hipotesis
H_0 : Data waktu rawat inap berdistribusi Weibull
H_1 : Data waktu rawat inap tidak berdistribusi Weibull

(ii) Tingkat signifikansi
$\propto$ = 5% = 0,05

(iii) Statistik uji

Tabel 6. Uji Distribusi Data Waktu Ketahanan Hidup

	Weibull
Scale	29,3843
Shape	1,0662
p-value	0,4161
D_{hitung}	0,0517

(iv) Kriteria penolakan
Tolak H_0 jika $D_{hitung} > D_{n;\propto}$ atau *p-value* < $\propto$

(v) Keputusan
Pada Tabel 6. diperoleh nilai D_{hitung} = 0,0517 < $D_{295;0,05}$ = 0,0786 atau *p-value* = 0,4161 > $\propto$ = 0,05 sehingga H_0 gagal ditolak.
Pendekatan $D_{295;0,05} = \frac{1,35}{\sqrt{n}} = \frac{1,35}{\sqrt{295}} = 0,0786$

(vi) Kesimpulan
H_0 gagal ditolak pada tingkat signifikansi 5% maka variabel waktu rawat inap berdistribusi Weibull.

Pada analisis regresi Weibull, langkah awal yang dilakukan pada tahapan analisis regresi yakni mengidentifikasi model.

Tabel 7. Estimasi Parameter pada Model Awal Regresi Weibull

Parameter	Estimasi Parameter (β)	Z_{hitung}	*p-value*	Keputusan
Intercept	5,0439	8,45	< 2e-16	H_0 Ditolak
X_1	-0,0045	-0,46	0,6483	H_0 Gagal Ditolak
X_2	0,3400	1,62	0,1047	H_0 Gagal Ditolak
X_3	-0,2198	-1,06	0,2901	H_0 Gagal Ditolak
X_4	-0,6058	-2,68	0,0073	H_0 Ditolak
X_5	-0,2255	-1,00	0,3155	H_0 Gagal Ditolak
X_6	0,8866	1,80	0,0712	H_0 Gagal Ditolak
X_7	0,0818	0,23	0,8209	H_0 Gagal Ditolak
X_8	-1,9494	-5,93	3,1e-09	H_0 Ditolak
Scale = 0,95	Shape = 1/Scale = 1,0526			
Chisq = 89,83 on 8 degrees of freedom, p = 5e-16				

Berdasarkan Tabel 7. diperoleh model berikut.

$$\hat{\lambda} = \exp(5,04389 + -0,0045\,X_1 + 0,3400\,X_2 - 0,2198 - 0,6058X_4 - 0,2255X_5 + 0,8866X_6 + 0,0818X_7 - 1,9494X_8)$$

Estimasi dari $\hat{\gamma}$ sebesar 1,0526, sehingga diperoleh fungsi *hazard* sebagai berikut.

$$\hat{h}(t) = \left(\frac{1,0526}{\hat{\lambda}^{1,0526}}\right) t^{1,0526-1}$$

Pada uji serentak dengan taraf signifikansi 5% diperoleh keputusan H_0 ditolak. Model dapat digunakan dan minimal terdapat satu variabel independen yang signifikan terhadap model. Pada uji parsial dengan taraf signifikansi 5% H_0 gagal ditolak untuk variabel umur, jenis kelamin, diabetes, hipertensi, PPOK, dan obesitas sedangkan H_0 ditolak untuk variabel penyakit jantung dan ARDS. Hal ini menunjukkan bahwa faktor risiko seperti penyakit jantung dan ARDS berpengaruh secara signifikan terhadap ketahanan hidup atau lama rawat inap pasien COVID-19.

Tabel 8. Seleksi Model Regresi Weibull dengan Eliminasi *Backward*

Variabel Independen	AIC
$X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7, X_8$	746,2183
$X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_8$	744,2707
$X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_8$	742,4922
X_2, X_4, X_5, X_6, X_8	741,7289
X_2, X_4, X_6, X_8	741,6709
X_2, X_4, X_8	744,6065
X_4, X_8	745,5509

Berdasarkan Tabel 8. model yang digunakan memiliki nilai AIC sebesar 745,5509 yakni dengan variabel independen penyakit jantung dan ARDS.

Tabel 9. Estimasi Parameter pada Model Akhir Regresi Weibull

Parameter	Estimasi Parameter (β)	Z_{hitung}	*p-value*	Keputusan
Intercept	4,9083	14,16	< 2e-16	H_0 Ditolak
X_4	$-0{,}7112$	$-3{,}18$	0,0015	H_0 Ditolak
X_8	$-1{,}9756$	$-5{,}76$	8,2e-09	H_0 Ditolak
Scale = 0,984	Shape = 1/Scale = 1,0163			
Chisq = 78,5 on 2 degrees of freedom, p = 9e-18				

Berdasarkan Tabel 9. diperoleh model *hazard* pada persamaan berikut.

$$\hat{\lambda} = \exp(4{,}9083 - 0{,}7112\, X_4 - 1{,}9756\, X_8)$$

Estimasi dari $\hat{\gamma}$ sebesar 1,0662, sehingga fungsi *hazard* yang diperoleh sebagai berikut.

$$\hat{h}(t) = \left(\frac{1{,}0662}{\hat{\lambda}^{1{,}0662}}\right) t^{1{,}0662-1}$$

Pasien berpenyakit jantung pada COVID-19 memiliki risiko kematian 2,1346 kali lebih tinggi dibandingkan pasien tidak berpenyakit jantung. Nilai HR pada variabel penyakit jantung adalah 2,1346, dimana 2,1346 > 1 mengindikasikan bahwa penyakit jantung merupakan faktor risiko terhadap terjadinya meninggal. Pasien ARDS pada COVID-19 memiliki risiko kematian 8,2185 kali lebih tinggi dibandingkan pasien tidak ARDS. Nilai HR pada variabel ARDS adalah 8,2185, dimana 8,2185 > 1 mengindikasikan bahwa diagnosis ARDS merupakan faktor risiko terhadap terjadinya meninggal.

Nilai AIC untuk regresi Cox PH adalah 635,6149, sedangkan nilai AIC untuk regresi Weibull adalah 745,5509. Regresi Cox lebih baik dari regresi Weibull. Hal ini disebabkan oleh nilai AIC pada regresi Cox lebih rendah dari nilai AIC pada regresi Weibull.

5. KESIMPULAN

Model regresi Cox *Proportional Hazard* terdiri dari dua variabel yang memengaruhi waktu tahan hidup pasien COVID-19 sebagai berikut:

$$\hat{h}(t) = h_0(t)\exp\,(0{,}7773X_4 + 2{,}0781X_8)$$

Nilai AIC yang diperoleh berdasarkan model regresi Cox *Proportional Hazard* sebesar 635,6149 dengan variabel yang paling berpengaruh pada waktu ketahanan hidup pasien COVID-19 yaitu penyakit jantung dan ARDS.

Berdasarkan *hazard ratio* pada regresi Cox *Proportional Hazard* pasien COVID-19 yang menjalani rawat inap dengan kondisi penyerta penyakit jantung mempunyai risiko meninggal 2,1755 kali lebih besar dibandingkan pasien tidak dengan kondisi penyerta penyakit jantung. Pasien COVID-19 yang menjalani rawat inap dengan diagnosis ARDS mempunyai risiko meninggal 7,9896 kali lebih besar dibandingkan pasien tidak dengan diagnosis ARDS.

Model regresi Weibull terdiri dari dua variabel yang memengaruhi waktu tahan hidup pasien COVID-19 sebagai berikut:

$\hat{\lambda} = \exp(4{,}9083 - 0{,}7112\ X_4 - 1{,}9756\ X_8)$

Estimasi $\hat{\gamma}$ senilai 1,0662 sehingga diperoleh fungsi *hazard* sebagai berikut:

$$\hat{h}(t) = \left(\frac{1{,}0662}{\hat{\lambda}^{1{,}0662}}\right) t^{1{,}0662-1}$$

Nilai AIC yang diperoleh berdasarkan model regresi Weibull sebesar 745,5509 dengan variabel yang paling berpengaruh pada waktu ketahanan hidup pasien COVID-19 yaitu penyakit jantung dan ARDS.

Berdasarkan *hazard ratio* pada regresi Weibull pasien COVID-19 yang menjalani rawat inap dengan kondisi penyerta penyakit jantung mempunyai risiko meninggal 2,1346 kali lebih besar dibandingkan pasien tidak dengan kondisi penyerta penyakit jantung. Pasien COVID-19 yang menjalani rawat inap dengan diagnosis ARDS mempunyai risiko meninggal 8,2185 kali lebih besar dibandingkan pasien tidak dengan diagnosis ARDS.

Menurut pemodelan regresi Cox *Proportional Hazard* maupun regresi Weibull, ARDS dan penyakit jantung memengaruhi waktu kelangsungan hidup pasien COVID-19. Pada studi kasus ini, regresi Cox *Proportional Hazard* lebih baik dari regresi Weibull.

DAFTAR PUSTAKA

Chairina, P., Suyitno, & Siringoringo, M. 2020. Model-Model Regresi Weibull Univariat pada Indikator Pencemaran Air *Dissolved Oxygen* di Daerah Aliran Sungai Lingkungan Hutan Hujan Tropis Kalimantan Timur. Jurnal EKSPONENSIAL Vol. 11, No. 1, Hal: 19–28.

Chen, Y., Guo, Y., Pan, Y., & Zhao, Z. J. 2020. Structure Analysis of The Receptor Binding of 2019-nCoV. *Biochemical and Biophysical Research Communications* Vol. *525*, No. 1, Hal: 135–140.

Collet, D. 2003. *Modelling Survival Data in Medical Research Second Edition*. London: Chapman and Hall.

Fernandes, A. A. R., & Solimun. 2016. *PEMODELAN STATISTIKA PADA ANALISIS RELIABILITAS DAN SURVIVAL*. Malang: UB Media.

Guan, W., Ni, Z., Hu, Y., Liang, W., Ou, C., He, J., Liu, L., Shan, H., Lei, C., Hui, D. S. C., Bin Du, Li, L., Zeng, G., Yuen, K.-Y., Chen, R., Tang, C., Wang, T., Chen, P., Xiang, J., … Zhong, N. 2020. *Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China*. New England Journal of Medicine Vol. 382, No. 18, Hal: 1708–1720.

Jenkins, Stephen P. 2004. *Survival Analysis*. Unpublished manuscript, Institute for Social and Economic Research, University of Essex, Colchester, UK.

Kleinbaum, D. G., & Klein, M. 2012. *Survival Analysis: A Self-Learning Text 3rd Edition*. New York. Springer-Verlag.

Kurnia, D., & Effendi, R. 2021. Inflamasi pada Coronavirus Disease 2019. *Baiturrahmah Medical Journal* Vol. 1, No. 1, Hal: 77–86.

Lawless, J. F. 1982. *Statistical Models and Methods for Lifetime Data*. Hoboken. John Wiley & Sons, Inc.

Lee, E. T., & Wang, J. W. 2003. *Statistical Methods for Survival Data Analysis*. Hoboken. John Wiley & Sons, Inc.

Schoenfeld, D. 1982. Partial Residuals for The Proportional Hazards Regression Model. *Biometrika* Vol. 69, No. 1, Hal: 239–241.

Sulantari & Hariadi, W. 2022. Analisis Survival Model Regresi Cox Pada Lama Waktu Sembuh Pasien Gejala Sedang Covid-19. *Jurnal UJMC* Vol. 8, No.1, Hal: 43–54.

Susilo, A., Rumende, C. M., Pitoyo, C. W., Santoso, W. D., Yulianti, M., Herikurniawan, Sinto, R., Singh, G., Nainggolan, L., J. Nelwan, E., Chen, L. K., Widhani, A., Wijaya, E., Wicaksana, B., Maksum, M., Annisa, F., Jasirwan, C. O., & Yunihastuti, E. 2020. *Coronavirus disease 2019: Tinjauan Literatur Terkini*. Jurnal Penyakit Dalam Indonesia Vol. 7, No. 1, Hal: 45–67.

Wu, Z., & McGoogan, J. M. 2020. Characteristics of and Important Lessons From The Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72.314 Cases From The Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Jama* Vol. *323*, No. 13, Hal: 1239–1242.