

**GENERAL LINEAR MIXED MODEL (GLMM) PADA  
DATA LONGITUDINAL MULTI-RESPON  
(Studi Kasus pada Penderita Tuberkulosis Paru  
di RS. Saiful Anwar Malang)**

**SKRIPSI**

oleh:  
**SYLVIA PRAWITTA**  
**0710950043 - 95**



**PROGRAM STUDI STATISTIKA  
JURUSAN MATEMATIKA  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS BRAWIJAYA  
MALANG  
2011**

UNIVERSITAS BRAWIJAYA



**GENERAL LINEAR MIXED MODEL (GLMM) PADA  
DATA LONGITUDINAL MULTI-RESPON  
(Studi Kasus pada Penderita Tuberkulosis Paru  
di RS. Saiful Anwar Malang)**

**SKRIPSI**

Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar  
Sarjana Sains dalam bidang Statistika

oleh:

**SYLVIA PRAWITTA**  
**0710950043 - 95**



**PROGRAM STUDI STATISTIKA  
JURUSAN MATEMATIKA  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS BRAWIJAYA  
MALANG  
2011**

## LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI

**GENERAL LINEAR MIXED MODEL (GLMM) PADA  
DATA LONGITUDINAL MULTI-RESPON  
(Studi Kasus pada Penderita Tuberkulosis Paru  
di RS. Saiful Anwar Malang)**

Oleh:

**SYLVIA PRAWITTA  
0710950043-95**

**Setelah dipertahankan di depan Majelis Penguji  
pada tanggal 2 Desember 2011  
dan dinyatakan memenuhi syarat untuk memperoleh gelar  
Sarjana Sains dalam bidang Statistika**

Pembimbing

Dra. Ani Budi Astuti, MSi.  
NIP. 19680209 199203 2 001

Ketua Penguji

Adji Achmad R.F.,Ssi.MSc  
NIP. 19810908 200501 1 002

Mengetahui,  
Ketua Jurusan Matematika  
Fakultas MIPA Universitas Brawijaya

Dr. Abdul Rouf Alghofari, MSc.  
NIP. 19670907 199203 1 001

## LEMBAR PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Sylvia Prawitta

NIM : 0710950043

Jurusan : Matematika/Statistik

Penulis Skripsi Berjudul : *General Linear Mixed Model (GLMM) pada Data Longitudinal Multi-respon (Studi Kasus pada Penderita Tuberkulosis Paru di RS. Saiful Anwar Malang)*

Dengan ini menyatakan bahwa :

1. Skripsi ini adalah benar-benar karya saya sendiri dan bukan hasil plagiat dari karya orang lain. Karya-karya yang tercantum dalam Daftar Pustaka Skripsi ini, semata-mata digunakan sebagai acuan/referensi.
2. Apabila dikemudian hari diketahui bahwa isi Skripsi saya merupakan hasil plagiat, maka saya bersedia menanggung resiko yang akan saya terima.

Demikian pernyataan ini dibuat dengan segala kesadaran.

Malang, 2 Desember 2011

Yang menyatakan,

Sylvia Prawitta  
NIM. 0710950043

**GENERAL LINEAR MIXED MODEL (GLMM) PADA DATA  
LONGITUDINAL MULTI-RESPON**  
**(Studi Kasus pada Penderita Tuberkulosis Paru  
di RS. Saiful Anwar Malang)**

**ABSTRAK**

Data longitudinal merupakan data yang memiliki dua ciri yaitu pengukuran berulang pada subjek penelitian yang sama selama kurun waktu tertentu dan terdapat hubungan antar observasi yang diteliti dari waktu ke waktu. Pada data longitudinal sering ditemukan observasi yang memiliki lebih dari dua peubah respon yang saling berhubungan dan bersifat kuantitatif. Karena penelitian tersebut berulang pada subjek yang sama, maka data longitudinal selalu berkorelasi, sehingga analisis data yang sesuai menggunakan analisis data longitudinal multi-respon. Penelitian ini bertujuan untuk membentuk model dari data longitudinal multi-respon pada bidang kesehatan menggunakan *General Linear Mixed Model* (GLMM). Data yang akan dimodelkan merupakan data sekunder mengenai pengaruh terapi Obat Anti Tuberkulosis (OAT) pada penderita tuberkulosis paru. Peubah respon yang diamati antara lain BMI (*Body Mass Index*), LED (Laju Endap Darah), monosit, dan kadar suPAR (*soluble urokinase plasminogen activator receptor*). Model akhir yang terbentuk pada penderita tuberkulosis paru menunjukkan bahwa selama masa pengobatan mengalami peningkatan Body Mass Index (BMI), penurunan Laju Endap Darah (LED), penurunan monosit dan penurunan kadar *soluble urokinase plasminogen activator receptor* (suPAR). Hal ini menunjukkan keberhasilan terapi OAT pada penderita tuberkulosis paru. Peningkatan usia penderita Tuberkulosis Paru mengakibatkan peningkatan *Body Mass Index* (BMI), Laju Endap Darah (LED), monosit dan kadar *soluble urokinase plasminogen activator receptor* (suPAR). Perbedaan jenis kelamin pada penderita Tuberkulosis Paru hanya mempengaruhi peubah respon *Body Mass Index* (BMI), sedangkan peubah respon yang lain tidak dipengaruhi oleh perbedaan jenis kelamin.

Kata kunci : Data longitudinal, multi-respon, GLMM

**GENERAL LINEAR MIXED MODEL (GLMM) IN  
LONGITUDINAL DATA MULTI-RESPONSE  
(Case Study in Patients with Pulmonary Tuberculosis  
in RS. Saiful Anwar Malang)**

**ABSTRACT**

Longitudinal data is data that has two characteristics which repeated measurements on the same subjects during a certain period and there is a relationship between the studied observations from time to time. In the longitudinal data is often found to observations that have more than two response variables are interconnected and quantitative. Because the study was repeated on the same subject, then the longitudinal data are always correlated. Thus the corresponding data analysis using longitudinal data analysis of multi-response. This study aimed to establish the model of multi-response longitudinal data on health using the General Linear Mixed Model (GLMM). Data to be modeled is a secondary data on the effects of Anti Tuberculosis Drug therapy in patients with pulmonary tuberculosis. Variable responses were observed, among others, BMI (Body Mass Index), ESR (erythrocyte sedimentation rate), monocytes, and levels of Supar (soluble urokinase plasminogen activator receptor). Final model is formed in patients with pulmonary tuberculosis showed that during the treatment period increased Body Mass Index (BMI), decreased erythrocyte sedimentation rate (ESR), decreased monocyte and decreased levels of soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR). This demonstrates the success of Anti Tuberculosis Drug therapy in patients with pulmonary tuberculosis. Increased Pulmonary Tuberculosis patient age resulted in increased Body Mass Index (BMI), erythrocyte sedimentation rate (ESR), monocytes and levels of soluble urokinase plasminogen activator receptor (Supar). The gender difference in patients with Pulmonary Tuberculosis only affects the response variable is Body Mass Index (BMI), whereas the other response variables are not influenced by gender differences.

Key words: Data longitudinal, multi-response, GLMM

## KATA PENGANTAR

Puji Syukur kehadirat Allah SWT atas berkat, rahmat dan hidayah-Nya, sehingga penulis mampu menyelesaikan skripsi yang berjudul “*General Linear Mixed Model (GLMM) pada Data Longitudinal Multi-respon (Studi Kasus pada Penderita Tuberkulosis Paru di RS. Saiful Anwar Malang)*”.

Penulis mengucapkan terimakasih pada semua pihak yang telah membantu penyelesaian skripsi ini, terutama kepada:

1. Ibu Dra. Ani Budi Astuti, MSi. sebagai dosen pembimbing dan Bapak Adji Achmad Rinaldo Fernandes, SSi., MSc. sebagai ketua pengaji, yang telah banyak memberikan bimbingan, masukan serta motivasi.
2. Ibu Ir. Heni Kusdarwati, MS. selaku dosen pengaji atas saran dan masukan bermanfaat yang telah diberikan.
3. Bapak Dr. Abdul Rouf Alghofari, MSc. selaku Ketua Jurusan Matematika Fakultas MIPA Universitas Brawijaya.
4. Mama, Papa, Adik, semua keluarga dan orang terdekat atas dukungan, perhatian dan doa yang diberikan selama ini kepada penulis untuk mencapai prestasi terbaik.
5. Seluruh teman-teman Statistika 2007 atas kebersamaan, perjuangan, dukungan, kerjasama dan semangat selama ini.
6. Teman-teman Statistika 2005, 2006, dan 2008 atas bantuan, dukungan dan perhatiannya.
7. Seluruh pihak yang telah berpartisipasi yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, penulis menerima saran dan kritik yang membangun demi kesempurnaan skripsi ini. Semoga skripsi ini ini dapat bermanfaat bagi banyak pihak.

Malang, Desember 2011

Penulis

## DAFTAR ISI

	Halaman
<b>HALAMAN JUDUL.....</b>	<b>i</b>
<b>HALAMAN PENGESAHAN .....</b>	<b>ii</b>
<b>HALAMAN PERNYATAAN .....</b>	<b>iii</b>
<b>ABSTRAK.....</b>	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>v</b>
<b>KATA PENGANTAR .....</b>	<b>vi</b>
<b>DAFTAR ISI .....</b>	<b>vii</b>
<b>DAFTAR TABEL.....</b>	<b>ix</b>
<b>DAFTAR GAMBAR.....</b>	<b>x</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN .....</b>	<b>xi</b>
 <b>BAB I PENDAHULUAN</b>	
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	2
1.3 Batasan Masalah .....	2
1.4 Tujuan .....	2
1.5 Manfaat Penelitian .....	2
 <b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b>	
2.1 Data Longitudinal .....	3
2.2 Analisis Dua Tahap .....	5
2.3 Model Umum <i>General Linear Mixed Model</i> .....	6
2.4 <i>General Linear Mixed Model</i> pada Data Longitudinal Multi-respon .....	7
2.5 Eksplorasi Data .....	9
2.6 Pengujian Multi-respon.....	11
2.7 Pembentukan Model <i>Marginal</i> pada Peubah Multi-respon.....	13
2.7.1 Pemodelan Komponen Ragam .....	13
2.7.2 Pemodelan Efek Tetap .....	14
2.8 Pendugaan Parameter GLMM pada Peubah Multi-respon.....	15
2.8.1 Pendugaan Model Marginal .....	15
2.8.2 Pendugaan Subyek Spesifik .....	18
2.9 Pengujian Hipotesis Parameter Efek Tetap.....	19

Halaman

2.10 Kebaikan model .....	20
2.11 Tuberkulosis Paru .....	21

**BAB III METODE PENELITIAN**

3.1 Sumber Data .....	23
3.2 Metode Analisis .....	23

**BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN**

4.1 Eksplorasi Data .....	27
4.1.1 Eksplorasi Profil Individu .....	27
4.1.2 Eksplorasi Profil Gabungan .....	28
4.1.3 Eksplorasi Variabel Penyerta .....	32
4.2 Pembentukan Model Awal .....	34
4.3 Pembentukan Model Marginal .....	34
4.3.1 Pemilihan Efek Acak .....	34
4.3.2 Pemilihan Efek Tetap .....	35
4.4 Pendugaan Parameter Model Marginal .....	35
4.5 Model Akhir General Linear Mixed Model Pada Data Longitudinal Multi-respon .....	36
4.6 Kebaikan Model .....	37

**BAB V KESIMPULAN DAN SARAN**

5.1 Kesimpulan .....	39
5.2 Saran .....	39

**DAFTAR PUSTAKA .....** 41

**LAMPIRAN .....** 45

## DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1 Kerangka Data Longitudinal Seimbang .....	4
Tabel 2.2 Contoh Matriks Korelasi pada Tiga Peubah Respon.....	12
Tabel 2.3 Profil Penderita Tuberkulosis Paru Terhadap Peubah Respon yang Diteliti .....	21
Tabel 3.1 Peubah Respon dan Peubah Penjelas yang Diamati .....	23
Tabel 4.1 Korelasi Antara 4 Peubah Respon pada 3 Waktu Perulangan .....	30
Tabel 4.2 Pemilihan Efek Acak dengan Efek Tetap Waktu Linier.....	34
Tabel 4.3 Hasil Pengujian Efek Tetap dan Peubah Penyerta.....	35
Tabel 4.4 Pendugaan Parameter Efek Tetap.....	35

## DAFTAR GAMBAR

	Halaman	
Gambar 2.1	Gambaran Umum Suhu Tubuh Penderita Demam Berdarah Dongue (DBD) .....	3
Gambar 2.2	Statistik Uji t.....	13
Gambar 3.1	Diagram Alir Pembentukan GLMM pada Data Longitudinal Multi-respon .....	25
Gambar 4.1	Profil Individu.....	27
Gambar 4.2	Struktur Rata-rata.....	28
Gambar 4.3	Struktur Ragam.....	29
Gambar 4.4	Perubahan Rata-rata Respon pada Penderita Tuberkulosis Paru Jenis Kelamin Laki-laki dan Perempuan .....	32
Gambar 4.5	Perubahan Rata-rata Respon pada Penderita Tuberkulosis paru usia $\leq 30$ th dan Usia $> 30$ th.....	33

## DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1.	Data Pasien Penderita Tuberkulosis Paru.....
Lampiran 2.	Syntax Pembentukan GLMM Multi-respon Menggunakan Software SAS 9.13 .....
Lampiran 3.	Hasil Pendugaan Efek Acak Intersep .....
Lampiran 4.	Hasil Analisis Data dengan Efek Tetap Linier.....
	53



UNIVERSITAS BRAWIJAYA



## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Data longitudinal merupakan data yang memiliki dua ciri yaitu pengukuran berulang pada subjek penelitian yang sama selama kurun waktu tertentu dan terdapat hubungan antar observasi yang diteliti dari waktu ke waktu (Rutledge, 1995). Data longitudinal digunakan pada ilmu hayati, misalnya pada bidang kesehatan atau pertanian. Pada bidang kesehatan, analisis data longitudinal digunakan untuk mengetahui perubahan respon terhadap waktu, misalnya pada analisis kurva pertumbuhan dan kurva respon terhadap pengobatan. Karena penelitian tersebut berulang pada subjek yang sama, maka setiap observasi pada data longitudinal selalu berkorelasi, sehingga model regresi biasa dengan asumsi antar observasi saling bebas tidak dapat terpenuhi.

Secara umum, penelitian untuk mengetahui peubah penjelas yang paling berpengaruh terhadap lebih dari satu respon menggunakan model MANOVA. Korelasi antara pengamatan di dalam unit yang sama pada data longitudinal menyebabkan prosedur MANOVA tidak dapat diterapkan, sehingga metode yang tepat untuk analisis data longitudinal dengan lebih dari satu peubah respon menggunakan *General Linear Mixed Model* yang biasa disebut GLMM (Khutoryansky, 2003). GLMM biasanya diterapkan pada data longitudinal yang memiliki peubah respon dengan skala data interval atau rasio. Menurut Verbeke dan Molenberghs (2000), GLMM merupakan penggabungan analisis dua tahap (*two-stage analysis*) menjadi model tunggal. Analisis tersebut merupakan pendekatan alternatif untuk analisis data longitudinal dengan merangkum vektor pengukuran berulang untuk setiap unit *cross-sectional* (subjek) ke dalam bentuk vektor penduga koefisien regresi subjek-spesifik pada tahap pertama dan menghubungkan penduga tersebut dengan peubah penjelas yang diketahui menggunakan teknik regresi multipeubah pada tahap kedua.

Pada data longitudinal sering ditemukan observasi yang memiliki lebih dari dua peubah respon yang saling berhubungan dan bersifat kuantitatif. Salah satu contoh penerapan data longitudinal pada

bidang kesehatan yaitu pada penderita penyakit demam berdarah. Dalam masa pengobatan respon penderita yang diamati pada kasus ini tidak hanya suhu tubuh, melainkan juga berat badan, tekanan darah dan jumlah trombosit yang terkandung dalam darah pasien. Ketiga respon tersebut selalu berkorelasi karena diamati pada subjek yang sama. Sehingga, analisis data yang sesuai menggunakan analisis data longitudinal multi-respon. Harmamik (2011) menganalisis data longitudinal birespon menggunakan *General Linear Mixed Model* (GLMM). Model ini menghasilkan dugaan yang lebih baik daripada dua model pada satu respon. Untuk itu, penelitian ini akan membentuk model dari data longitudinal multi-respon pada bidang kesehatan menggunakan *General Linear Mixed Model* (GLMM).

## 1.2 Rumusan Masalah

Permasalahan dalam penelitian adalah bagaimana GLMM multi-respon yang terbentuk pada data penderita Tuberkulosis Paru?

## 1.3 Batasan Masalah

Permasalahan yang dibahas di dalam penelitian dibatasi pada:

1. Data yang digunakan adalah data longitudinal seimbang.
2. Peubah respon memiliki skala data interval atau rasio.
3. Mengikutsertakan seluruh peubah penyerta yang ada.
4. Efek acak pada model GLMM multi-respon berupa efek acak intersep ( $b_0$ ) dan *slope* waktu linier ( $b_1$ ).

## 1.4 Tujuan

Tujuan penelitian adalah membentuk model data penderita Tuberkulosis Paru menggunakan GLMM multi-respon.

## 1.5 Manfaat Penelitian

Manfaat yang dapat diperoleh dari penelitian adalah:

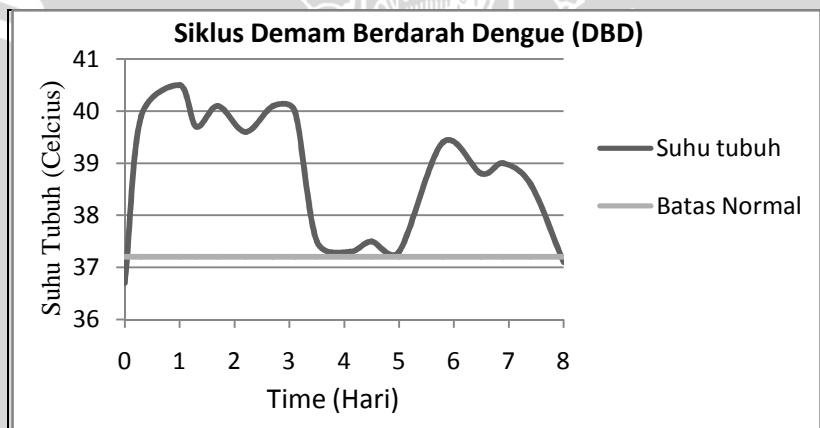
1. Dapat digunakan untuk mempelajari perilaku model, perubahan dinamis respon terhadap waktu dan menentukan karakteristik yang mempengaruhi perubahan serta besarnya pengaruh tersebut.
2. Dapat digunakan untuk mendiagnosa perubahan penyakit Tuberkulosis Paru.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Data Longitudinal

Data longitudinal merupakan data yang memiliki dua ciri yaitu pengukuran berulang pada subjek penelitian yang sama selama kurun waktu tertentu dan terdapat hubungan antar observasi yang diteliti dari waktu ke waktu. Pada bidang kesehatan, analisis data longitudinal digunakan untuk mengetahui perubahan respon dari waktu ke waktu, misalnya pada analisis kurva pertumbuhan dan kurva respon terhadap pengobatan. Karena penelitian tersebut berulang pada subjek yang sama, maka setiap observasi pada data longitudinal selalu berkorelasi (Rutledge, 1995). Salah satu contoh gambaran dari data longitudinal adalah sebagai berikut :



Gambar 2.1 Gambaran Umum Suhu Tubuh Penderita Demam Berdarah Dengue (DBD).

Gambar 2.1 menunjukkan contoh plot data longitudinal, di mana garis pada plot digunakan untuk menghubungkan hasil pengukuran tiap subjek penelitian (Purnomo,2011). Berdasarkan Gambar 2.1, dapat diliha pola suhu tubuh pada penderita DBD. Dalam masa pengobatan, respon penderita yang diamati pada kasus ini tidak hanya suhu tubuh, melainkan juga berat badan, tekanan darah dan jumlah trombosit yang terkandung dalam darah pasien. Keempat

respon tersebut selalu berkorelasi karena diamati pada subjek yang sama. Sehingga, analisis data yang sesuai yaitu menggunakan analisis data longitudinal multi-respon.

Menurut Hedeker dan Gibbons (2006), keuntungan data longitudinal adalah tersedia informasi perubahan peubah respon terhadap waktu pada masing-masing subjek. Sedangkan kelemahan menggunakan data longitudinal adalah:

1. Respon antar unit waktu tidak saling bebas atau terdapat korelasi, sehingga memerlukan metode yang lebih rumit untuk menganalisis.
2. Masalah data hilang yang sering disebabkan oleh jumlah subjek yang semakin berkurang seiring dengan bertambahnya waktu pengamatan.

Data penelitian di mana banyaknya unit waktu untuk setiap unit *cross-sectional* sama disebut data longitudinal seimbang (Verbeke dan Molenberghs, 2000). Kerangka data longitudinal seimbang memperlihatkan unit pengukuran yang sama (tetap) dan jumlah pengamatan untuk unit *cross-sectional* (subjek) sama pada semua subjek yang diamati. Kerangka data longitudinal seimbang (*balanced longitudinal data*) sebagai berikut :

Tabel 2.1 Kerangka data longitudinal seimbang

i	t	$Y_{it}$	$X_{it}$
1	1	$Y_{11}$	$X_{11}$
	2	$Y_{12}$	$X_{12}$
	:	:	:
	T	$Y_{1T}$	$X_{1T}$
2	1	$Y_{21}$	$X_{21}$
	2	$Y_{22}$	$X_{22}$
	:	:	:
	T	$Y_{2T}$	$X_{2T}$
:	:	:	:
S	1	$Y_{S1}$	$X_{S1}$
	2	$Y_{S2}$	$X_{S2}$
	:	:	:
	T	$Y_{ST}$	$X_{ST}$

di mana:

i : unit *cross-sectional* ke-i (i : 1,2,..., S)

- $t$  : unit waktu ke- $t$  ( $t : 1, 2, \dots, T$ )  
 $Y_{it}$  : nilai peubah respon unit *cross-sectional* ke- $i$  dan unit waktu ke- $t$ .  
 $X_{it}$  : nilai peubah penjelas unit *cross-sectional* ke- $i$  dan unit waktu ke- $t$ .

## 2.2 Analisis Dua Tahap

Menurut Verbeke dan Molenberghs (2000) data longitudinal pada praktiknya menggunakan fungsi regresi linier pada setiap subjek (subjek-spesifik). Metode ini disebut dengan analisis dua-tahap (*two-stage analysis*).

### a. Tahap 1

Pada tahap ini peubah acak  $Y_{ij}$  menunjukkan respon yang ingin diamati, untuk individu ke- $i$ , pada saat  $t_{ij}$ , di mana  $i = 1, \dots, S$ , dan  $j = 1, \dots, n_i$ .

Model pada Tahap 1 didefinisikan sebagai:

$$Y_i = Z_i \beta_i + \varepsilon_i, \quad (2.1)$$

dengan matriks  $Y_i$ ,  $Z_i$ ,  $\beta_i$  dan  $\varepsilon_i$  berturut-turut didefinisikan sebagai berikut:

$$Y_i = \begin{bmatrix} y_{1i} \\ y_{2i} \\ y_{3i} \\ \vdots \\ y_{ni} \end{bmatrix}_{n_i \times 1}, \quad Z_i = \begin{bmatrix} 1 & t_1 & t_1^2 & \dots & t_1^r \\ 1 & t_2 & t_2^2 & \dots & t_2^r \\ 1 & t_3 & t_3^2 & \dots & t_3^r \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 1 & t_{n_i} & t_{n_i}^2 & \dots & t_{n_i}^r \end{bmatrix}_{n_i \times q},$$

$$\beta_i = \begin{bmatrix} \beta_{1i} \\ \beta_{2i} \\ \beta_{3i} \\ \vdots \\ \beta_{qi} \end{bmatrix}_{q \times 1}, \quad \text{dan} \quad \varepsilon_i = \begin{bmatrix} \varepsilon_1 \\ \varepsilon_2 \\ \varepsilon_3 \\ \vdots \\ \varepsilon_{n_i} \end{bmatrix}_{n_i \times 1}$$

di mana:

$Y_i$  : vektor berdimensi  $n_i$  pengukuran berulang untuk subjek ke- $i$

$Z_i$  : matriks peubah penjelas yang diketahui, memodelkan bagaimana respon disusun berdasarkan waktu untuk subjek ke- $i$

- $\beta_i$  : vektor koefisien regresi subjek-spesifik berdimensi q yang tidak diketahui  
 $\epsilon_i$  : vektor komponen sisaan  $\epsilon_{ij}$ ,  $\epsilon_i \sim N(\mathbf{0}, \sigma^2 I_{n_i})$   
 $I_{n_i}$  : matriks identitas berdimensi  $n_i$

b. Tahap 2

Pada tahap kedua, model regresi multipeubah digunakan untuk menjelaskan keragaman antarsubjek dihubungkan dengan koefisien regresi subjek spesifik  $\beta_i$ , dengan bentuk:

$$\beta_i = K_i \beta + b_i \quad (2.2)$$

di mana :

- $K_i$  : matriks ( $q \times p$ ) peubah penjelas yang diketahui  
 $\beta$  : vektor dimensi p parameter regresi yang tidak diketahui  
 $b_i$  : vektor komponen sisaan,  $b_i \sim N_q(\mathbf{0}, D)$   
 $D$  : matriks peragam pada satu peubah respon.

### 2.3 Model Umum *General Linear Mixed Model* (GLMM)

Menurut Verbeke dan Molenberghs (2000), kombinasi analisis dua-tahap ke dalam model statistika tunggal, yaitu mensubsitusikan  $\beta_i$  pada persamaan (2.2) ke dalam persamaan (2.1) akan diperoleh *General Linear Mixed Model* (GLMM) seperti berikut:

$$Y_i = X_i \beta + Z_i b_i + \epsilon_i \quad (2.3)$$

di mana  $X_i = Z_i K_i$  matriks peubah penjelas berukuran ( $n_i \times p$ ) yang diketahui. Model tersebut mengasumsikan vektor pengukuran berulang (*repeated measurements*) mengikuti model regresi linier dengan parameter populasi-spesifik,  $\beta$  (sama untuk semua subjek) dan parameter subjek-spesifik  $b_i$ , di mana  $b_i$  diasumsikan bersifat acak sehingga biasa disebut efek acak.

Menurut Hedeker dan Gibbons (2006), kelebihan GLMM dalam memodelkan data longitudinal adalah:

1. Memodelkan evolusi respon pada subjek terhadap waktu secara jelas.
2. Lebih fleksibel dalam hal pengukuran berulang, dengan tidak membutuhkan jumlah observasi sama untuk setiap subjek dan waktu dapat berupa nilai kontinu.

3. Spesifikasi struktur peragam yang lebih fleksibel dalam pengukuran berulang.
4. Model dapat diperluas menjadi level yang lebih tinggi, pengukuran berulang setiap subjek dalam kelompok.

## 2.4 General Linear Mixed Model (GLMM) Pada Data Longitudinal Multi-respon

Thiebaut, *et al.* (2002) mendefinisikan *General Linear Mixed Model* pada peubah birespon dengan Gaussian adalah model campuran dari komponen acak, orde ke-1 dari *auto-regressive*, AR(1) dan komponen sisaan. Perluasan dari model tersebut menjadi

model multi-respon, misalkan  $\mathbf{Y}_i = \begin{bmatrix} Y_{1i} \\ Y_{2i} \\ \vdots \\ Y_{ki} \end{bmatrix}$ , merupakan vektor respon untuk subjek i, dengan  $\mathbf{Y}_{ki}$  adalah vektor pengukuran  $n_{ki}$ , maka k ( $k = 1, 2, \dots, \text{dst.}$ ) dengan  $n_{1i} = n_{2i} = n_{ki}$ . *General Linear Mixed Model* pada peubah multi-respon yang dapat digunakan adalah sebagai berikut :

$$\mathbf{Y}_{1i} = \mathbf{X}_{1i}\boldsymbol{\beta}_1 + \mathbf{Z}_{1i}\mathbf{b}_{1i} + \mathbf{W}_{1i} + \boldsymbol{\varepsilon}_{1i} \quad (2.4)$$

$$\mathbf{Y}_{2i} = \mathbf{X}_{1i}\boldsymbol{\beta}_2 + \mathbf{Z}_{1i}\mathbf{b}_{1i} + \mathbf{W}_{2i} + \boldsymbol{\varepsilon}_{2i} \quad (2.5)$$

:

$$\mathbf{Y}_{ki} = \mathbf{X}_{1i}\boldsymbol{\beta}_k + \mathbf{Z}_{1i}\mathbf{b}_{1i} + \mathbf{W}_{ki} + \boldsymbol{\varepsilon}_{ki} \quad (2.6)$$

di mana:

$$\boldsymbol{\varepsilon}_{ki} \sim N(\mathbf{0}, \sigma_{\varepsilon_k}^2 \mathbf{I}_{n_i})$$

$$\mathbf{b}_{1i} \sim N(\mathbf{0}, \mathbf{G}_1)$$

$$\mathbf{W}_{ki} \sim N(\mathbf{0}, \mathbf{R}_{ki})$$

$\mathbf{X}_{1i}$  : matriks ( $n_i \times p_k$ ) peubah penjelas yang diketahui

$\boldsymbol{\beta}_k$  : vektor berdimensi  $p_k$  berisi efek tetap (*fixed effect*)

$\mathbf{Z}_{1i}$  : matriks peubah penjelas yang diketahui, peubah respon disusun berdasarkan waktu untuk subjek ke-i.

$\mathbf{b}_{1i}$  : vektor efek acak (*random effect*) berdimensi q, dengan ( $q_k \leq p_k$ )

$\mathbf{I}_{n_i}$  : matriks identitas berdimensi  $n_i$ .

$\boldsymbol{\varepsilon}_{ki}$  : vektor komponen sisaan diasumsikan bebas.

$\sigma_{\varepsilon_k}^2 \mathbf{I}_{n_i} = \begin{bmatrix} \sigma_{\varepsilon_1}^2 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \sigma_{\varepsilon_2}^2 & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & \sigma_{\varepsilon_i}^2 \end{bmatrix}$  adalah matriks kovarian dari komponen sisaan.

$\mathbf{W}_{ki}(t) : \begin{bmatrix} w_{1i}(t) \\ w_{2i}(t) \\ \vdots \\ w_{ki}(t) \end{bmatrix}$  adalah fungsi kovarian.

Misalkan pada data longitudinal yang memiliki tiga peubah respon pada tiga waktu perulangan :

$\mathbf{w}_{ki}(t) = \mathbf{R}_i \otimes$  matriks korelasi antar waktu perulangan

$$\mathbf{W}_{ki}(t) = \begin{bmatrix} \sigma_{w_1}^2 & \sigma_{w_1 w_2} & \sigma_{w_1 w_3} \\ \sigma_{w_1 w_2} & \sigma_{w_2}^2 & \sigma_{w_2 w_3} \\ \sigma_{w_1 w_3} & \sigma_{w_2 w_3} & \sigma_{w_3}^2 \end{bmatrix} \otimes \begin{bmatrix} 1 & \rho & \rho^2 \\ \rho & 1 & \rho \\ \rho^2 & \rho & 1 \end{bmatrix}$$

$$\mathbf{R}_3 \text{ respon} = \begin{bmatrix} \sigma_{w_1}^2 & \sigma_{w_1 w_2} & \sigma_{w_1 w_3} \\ \sigma_{w_1 w_2} & \sigma_{w_2}^2 & \sigma_{w_2 w_3} \\ \sigma_{w_1 w_3} & \sigma_{w_2 w_3} & \sigma_{w_3}^2 \end{bmatrix}$$

$$\mathbf{R}_{\text{multirespon}} = \begin{bmatrix} \sigma_{w_1}^2 & \sigma_{w_1 w_2} & \sigma_{w_1 w_3} & \cdots & \sigma_{w_1 w_{ki}} \\ \sigma_{w_1 w_2} & \sigma_{w_2}^2 & \sigma_{w_2 w_3} & \cdots & \sigma_{w_2 w_{ki}} \\ \sigma_{w_1 w_3} & \sigma_{w_2 w_3} & \sigma_{w_3}^2 & \cdots & \sigma_{w_3 w_{ki}} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \sigma_{w_1 w_{ki}} & \sigma_{w_2 w_{ki}} & \sigma_{w_3 w_{ki}} & \cdots & \sigma_{w_{ki}}^2 \end{bmatrix}$$

$$\text{Matriks korelasi pada 3 waktu perulangan} \begin{bmatrix} 1 & \rho & \rho^2 \\ \rho & 1 & \rho \\ \rho^2 & \rho & 1 \end{bmatrix}$$

Matriks korelasi pada q waktu perulangan.

$$\begin{bmatrix} 1 & \rho & \rho^2 & \cdots & \rho^r \\ \rho & 1 & \rho & \cdots & \rho^{r-1} \\ \rho^2 & \rho & 1 & \rho & \vdots \\ \vdots & \vdots & \rho & \ddots & \rho \\ \rho^r & \rho^{r-1} & \cdots & \rho & 1 \end{bmatrix}$$

## 2.5 Eksplorasi Data

Menurut Verbeke dan Molenberghs (2000), pembentukan model dan aspek formal kesimpulan awal dilakukan melalui eksplorasi data. Eksplorasi data sangat penting untuk menentukan struktur awal model, berupa rata-rata (efek tetap) dan ragam (efek acak), sehingga diperoleh model GLMM awal yang bersifat tentatif (sementara). Eksplorasi ini dapat dilakukan dengan menggunakan profil individu dan distribusi marginal respon.

### a. Eksplorasi Profil Individu

Pola individu dapat terlihat dengan jelas melalui grafik profil individu. Hasil eksplorasi profil individu akan memperlihatkan variasi pada nilai awal pengamatan, dan variasi nilai pengamatan baik di dalam maupun antar subjek. Kesimpulan terhadap pengaruh perubahan waktu terhadap keragaman perubahan respon juga merupakan hasil yang dapat diperoleh melalui eksplorasi ini (Fernandes dan Wardhani, 2008).

### b. Eksplorasi Profil Gabungan

Eksplorasi distribusi marginal merupakan eksplorasi terhadap rata-rata profil yang diobservasi pada subpopulasi. Tiga aspek data yang dapat diamati adalah sebagai berikut:

#### 1) *Average Evolution* (Perubahan Rata-rata)

*Average Evolution* menunjukkan bagaimana profil untuk sejumlah subpopulasi yang relevan (atau populasi secara keseluruhan) berubah seiring perubahan waktu. Nilai dari rata-rata dapat dihitung dengan menggunakan rumus :

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n} \quad (2.7)$$

Dengan  $x_i$  merupakan nilai sampel ke- $i$  dan  $n$  merupakan jumlah sampel. Hasil dari eksplorasi ini akan berguna untuk memilih struktur efek-tetap pada GLMM.

## 2) Variance Structure (Struktur Ragam)

Perubahan terhadap ragam penting diamati untuk pembentukan model longitudinal yang tepat, hal ini diperoleh melalui pembentukan plot kuadrat sisaan *General Linear Model* (GLM) menggunakan metode *Ordinary Least Square* (OLS) terhadap waktu. Perhitungan nilai ragam dapat dihitung menggunakan rumus sebagai berikut :

$$S^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n-1} \quad (2.8)$$

di mana:

- $S^2$  : ragam sampel  
 $x_i$  : nilai sampel ke-i  
n : jumlah sampel

Pengamatan pada perubahan variasi respon terhadap waktu, akan diperoleh kesimpulan awal mengenai perlu atau tidak mengikutsertakan efek acak selain efek tetap ke dalam model data longitudinal.

## 3) Correlation Structure (Struktur Korelasi)

Struktur korelasi menggambarkan bagaimana pengukuran di dalam subjek berkorelasi. Nilai korelasi dapat dihitung dengan rumus :

$$r = \frac{n \sum_{i=1}^n x_i y_i - \left( \sum_{i=1}^n x_i \right) \left( \sum_{i=1}^n y_i \right)}{\sqrt{\left( n \sum_{i=1}^n x_i^2 - \left( \sum_{i=1}^n x_i \right)^2 \right) \left( n \sum_{i=1}^n y_i^2 - \left( \sum_{i=1}^n y_i \right)^2 \right)}} \quad (2.9)$$

di mana :

- r : koefisien korelasi  
x : peubah X  
y : peubah Y  
n : banyaknya data

Verbeke dan Molenberghs (2000) menyatakan bahwa apabila pengamatan dilakukan pada subjek berbeda yang diasumsikan saling bebas, maka struktur yang dimaksudkan merupakan pola peragam pengukuran pada subjek yang sama. Weiss (2005) menyatakan bentuk umum struktur peragam adalah berupa *unstructured covariance*. Matriks *unstructured covariance* (peragam tidak terstruktur) memiliki total parameter sebanyak  $T(T+1)/2$ . Parameter ragam ke- $k$  adalah  $\sigma_k^2$ , parameter  $\rho_{tk}$  adalah korelasi antara dua pengamatan dari subjek yang sama yang memenuhi  $\text{Corr}(Y_{it}, Y_{it+k}) = \rho_{tk}$ , untuk  $t \neq k$ .

Selain *unstructured covariance*, adapula struktur peragam *first-order autoregressive* (AR (1)). Struktur peragam *first-order autoregressive* (AR (1)) memiliki dua parameter yaitu  $\sigma^2$  dan  $\rho$ . Pada model tersebut, ragam bersifat konstan terhadap seluruh waktu pengamatan,  $\sigma^2$ , dan  $\text{Corr}(Y_{it}, Y_{it+k}) = \rho^k$  untuk semua  $j$  dan  $k$  dan  $\rho \geq 0$  (Weiss, 2005).

Menurut Molenbergh dan Verbeke (2005), pembentukan GLMM didasarkan pada pembentukan model *marginal* karena model marginal membuat asumsi spesifik mengenai keterikatan struktur rata-rata dan struktur ragam pada peubah penjelas  $\mathbf{X}_i$  dan  $\mathbf{Z}_i$ . Pembentukan model marginal dilakukan secara terpisah terhadap pemodelan komponen ragam  $\boldsymbol{\alpha}$  dan vektor efek tetap  $\boldsymbol{\beta}$ , di bawah metode pendugaan parameter *Restricted Maximum Likelihood* (REML) dan *Maximum Likelihood* (ML).

## 2.6 Pengujian Multi-respon

Suatu data dikatakan sesuai dianalisis menggunakan General Linear Mixed Model (GLMM) multi-respon apabila ada nilai korelasi yang signifikan pada data tersebut. Setelah menghitung koefien korelasi antar respon menggunakan persamaan (2.9), dilakukan uji koefisien korelasi pada matriks korelasi seperti pada Tabel 2.2.

Tabel 2.2 Contoh matriks korelasi pada tiga peubah respon dan tiga waktu perulangan.

		Y <sub>1</sub>			Y <sub>2</sub>			Y <sub>3</sub>		
		t=1	t=2	t=3	t=1	t=2	t=3	t=1	t=2	t=3
Y <sub>1</sub>	t=1	1	$\rho_{11.12}$	$\rho_{11.13}$	$\rho_{12.11}$	$\rho_{12.12}$	$\rho_{12.13}$	$\rho_{13.11}$	$\rho_{13.12}$	$\rho_{13.13}$
	t=2	$\rho_{11.21}$	1	$\rho_{11.23}$	$\rho_{12.21}$	$\rho_{12.22}$	$\rho_{12.23}$	$\rho_{13.21}$	$\rho_{13.22}$	$\rho_{13.23}$
	t=3	$\rho_{11.31}$	$\rho_{11.32}$	1	$\rho_{12.31}$	$\rho_{12.32}$	$\rho_{12.33}$	$\rho_{13.31}$	$\rho_{13.32}$	$\rho_{13.33}$
Y <sub>2</sub>	t=1	$\rho_{21.11}$	$\rho_{21.12}$	$\rho_{21.13}$	1	$\rho_{22.12}$	$\rho_{22.13}$	$\rho_{23.11}$	$\rho_{23.12}$	$\rho_{23.13}$
	t=2	$\rho_{21.21}$	$\rho_{21.22}$	$\rho_{21.23}$	$\rho_{22.21}$	1	$\rho_{22.23}$	$\rho_{23.21}$	$\rho_{23.22}$	$\rho_{23.23}$
	t=3	$\rho_{21.31}$	$\rho_{21.32}$	$\rho_{21.33}$	$\rho_{22.31}$	$\rho_{22.32}$	1	$\rho_{23.31}$	$\rho_{23.32}$	$\rho_{23.33}$
Y <sub>3</sub>	t=1	$\rho_{31.11}$	$\rho_{31.12}$	$\rho_{31.13}$	$\rho_{32.11}$	$\rho_{32.12}$	$\rho_{32.13}$	1	$\rho_{33.12}$	$\rho_{33.13}$
	t=2	$\rho_{31.21}$	$\rho_{31.22}$	$\rho_{31.23}$	$\rho_{32.21}$	$\rho_{32.22}$	$\rho_{32.23}$	$\rho_{33.21}$	1	$\rho_{33.23}$
	t=3	$\rho_{31.31}$	$\rho_{31.32}$	$\rho_{31.33}$	$\rho_{32.31}$	$\rho_{32.32}$	$\rho_{32.33}$	$\rho_{33.31}$	$\rho_{33.32}$	1

Pengujian koefisien korelasi dilakukan untuk mengetahui adanya korelasi antar dua peubah dengan hipotesis sebagai berikut:

$$H_0 : \rho_i = 0 \text{ lawan } H_1 : \rho_i \neq 0$$

Dengan statistik uji sebagai berikut:

$$t_{hit} = \frac{r\sqrt{n-2}}{\sqrt{1-r^2}} \quad (2.10)$$

di mana:

$r$  : koefisien korelasi

$n$  : banyaknya data

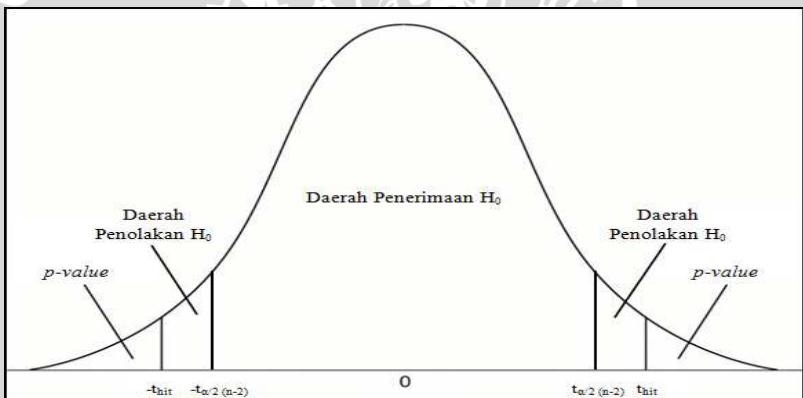
Pengujian korelasi dilakukan menggunakan sebaran  $t$  dengan derajat bebas ( $n - 2$ ) dan taraf nyata ( $\alpha$ ) tertentu dalam menentukan daerah kritis yang menjadi dasar pengambilan keputusan. Ketentuan dalam uji koefisien korelasi ini adalah apabila  $|t_{hit}| \leq t_{tabel}$  maka terima  $H_0$ , artinya kedua peubah saling bebas, jika  $|t_{hit}| > t_{tabel}$  maka tolak  $H_0$ , artinya ada hubungan antara dua variabel.

Nilai koefisien korelasi  $r$  berkisar antara -1 sampai 1. Hubungan linier sempurna terjadi jika nilai  $r = 1$  atau  $r = -1$ . Bila  $r$  mendekati 1 atau -1 hubungan antara kedua peubah kuat dan dikatakan terdapat korelasi yang tinggi antar keduanya. Akan tetapi bila  $r$  mendekati nol, hubungan linier antara kedua peubah sangat lemah. Untuk  $r = 0$ , diartikan tidak terdapat hubungan linier antara kedua peubah (Walpole, 1992).

Selain menggunakan statistik uji, penarikan kesimpulan suatu hipotesis juga bisa dilakukan dengan menggunakan peluang signifikan ( $p$ -value).  $P$ -value didefinisikan sebagai peluang untuk memperoleh hasil paling sedikit sama ekstrim dengan titik data yang diberikan. Misalnya titik data yang diberikan adalah statistik uji  $t$  yang didapatkan dari persamaan (2.10). Jika statistik uji  $t$  tersebut mengikuti *studentized distribution* atau distribusi T maka  $p$ -value didapatkan dari:

$$p - value = P(T \leq -|t_{hit}|) + P(T \geq |t_{hit}|) \quad (2.11)$$

di mana  $p$  adalah  $p$ -value, nilai kritis pada distribusi T atau *studentized distribution*. Untuk tingkat kepercayaan  $\alpha$ , perbandingan  $p$  dengan  $\alpha$  memungkinkan untuk membuat suatu kesimpulan bagi ditolak atau tidaknya suatu hipotesis nol yaitu jika  $p \leq \alpha$  maka  $H_0$  ditolak dan  $p > \alpha$  maka  $H_0$  diterima (Dodge, 2008). Contoh daerah penerimaan dan penolakan  $H_0$  dengan  $\alpha = 0,05$  ditunjukkan oleh gambar berikut :



Gambar 2.2. Statistik uji t

Berdasarkan Gambar 2.2 apabila  $t_{hit}$  berada di daerah penolakan  $H_0$  maka  $p - value < \alpha$ , sehingga dapat disimpulkan hipotesis nol ditolak.

## 2.7 Pembentukan Model Marginal Pada Peubah Multi-respon

### 2.7.1 Pemodelan Komponen Ragam

Pemodelan komponen ragam yang benar sangat berguna dalam interpretasi variasi acak pada data dan untuk memperoleh kesimpulan

yang valid. Efek acak pada GLMM menunjukkan variabilitas intersep dan *slope* pada subjek-spesifik, tidak dijelaskan oleh peubah penjelas yang diikutsertakan dalam model (Verbeke dan Molenberghs, 2000).

Pemodelan komponen ragam dilakukan melalui pemilihan efek acak yang akan diikutsertakan pada model GLMM akhir melalui perbandingan model dengan struktur efek acak berbeda secara bertahap, dimulai dengan membandingkan model dengan derajat polinomial paling tinggi (jumlah efek acak paling banyak) dengan model di mana derajat polinomial lebih rendah (jumlah efek acak lebih sedikit).

Verbeke dan Molenberghs (2000) mendefinisikan distribusi nol yang asimtotik ( $-2\ln\lambda_N$ ) adalah gabungan dari peubah acak  $\chi^2$  sebagaimana peubah acak lainnya. Pada kasus efek acak  $q$  dan efek acak  $q+1$ ,  $-2\ln\lambda_N$  merupakan gabungan  $\chi^2_q$  dan  $\chi^2_{q+1}$  dengan bobot yang sama 0,5. Nilai probabilitas (*p-value*) diberikan oleh:

$$P\text{-value} = P(X_{q,q+1}^2 > -2\ln\lambda_N) \\ = 0.5 [P(X_q^2 > -2\ln\lambda_N) + P(X_{q+1}^2 > -2\ln\lambda_N)] \quad (2.12)$$

$$\text{di mana } -2\ln\lambda_N = -2\ln\left[\frac{L_{REML}(\hat{\theta}_{REML,0})}{L_{REML}(\hat{\theta}_{REML})}\right] \quad (2.13)$$

adalah uji *likelihood ratio* di bawah pendugaan menggunakan REML.  $\hat{\theta}_{REML,0}$  dan  $\hat{\theta}_{REML}$  adalah penduga REML *likelihood* model pada hipotesis nol dan hipotesis alternatif.

## 2.7.2 Pemodelan Efek Tetap

Analog dengan pemilihan efek acak, pemodelan efek tetap dilakukan melalui pemilihan peubah tetap yang akan diikutsertakan pada model GLMM akhir berdasar hasil eksplorasi data dengan mengikutsertakan seluruh peubah penyerta. Apabila struktur rata-rata menunjukkan pola kuadratik maka pemilihan efek tetap dimulai dengan membandingkan model dengan derajat polinomial paling tinggi dengan model di mana derajat polinomial lebih rendah. Misalkan peubah tetap yang terdapat pada kasus ini yaitu peubah tetap waktu, maka pemilihan efek tetap dimulai dari membandingkan efek tetap waktu dengan derajat polinomial paling tinggi seperti pada matriks berikut :

$$\mathbf{X}_i = \begin{bmatrix} 1 & t_{i1} & t_{i1}^2 & \cdots & t_{i1}^r & : & x_{1i1} & x_{2i1} & \cdots & x_{pi1} \\ 1 & t_{i2} & t_{i2}^2 & \cdots & t_{i2}^r & : & x_{1i2} & x_{2i2} & \cdots & x_{pi1} \\ 1 & t_{i3} & t_{i3}^2 & \cdots & t_{i3}^r & : & x_{1i3} & x_{2i3} & \cdots & x_{pi1} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 1 & t_{in_i} & t_{in_i}^2 & \cdots & t_{in_i}^r & : & x_{1in_i} & x_{2in_i} & \cdots & x_{pi1} \end{bmatrix}_{n_i \times q}$$

Uji *likelihood ratio* digunakan untuk memilih struktur rata-rata yang tepat, yaitu melalui perbandingan dua model bersarang dengan struktur rata-rata yang berbeda. Hipotesis nol yang diuji adalah  $H_0 = \beta \in \Theta_{\beta,0}$ , untuk subruang  $\Theta_{\beta,0}$  pada ruang parameter  $\Theta_\beta$  dari efek tetap  $\beta$ . Uji *Likelihood Ratio* didefinisikan sebagai berikut.

$$-2\ln\lambda_N = -2\ln \left[ \frac{L_{ML}(\hat{\theta}_{ML,0})}{L_{ML}(\hat{\theta}_{ML})} \right] \quad (2.14)$$

di mana  $\hat{\theta}_{ML,0}$  dan  $\hat{\theta}_{ML}$  adalah penduga *Maximum Likelihood* dari  $\Theta_{\beta,0}$  dan  $\Theta_\beta$ .  $-2\ln\lambda_N$  secara asimptotik di bawah hipotesis nol mengikuti sebaran  $\chi^2$  dengan derajat bebas adalah selisih dimensi p antara  $\Theta_\beta$  dan  $\Theta_{\beta,0}$  (Verbeke dan Molenberghs, 2000).

## 2.8 Pendugaan Parameter GLMM Pada Peubah Multi-respon

### 2.8.1 Pendugaan Model Marginal

Menurut Hsieh, *et. al.* (2006), model *marginal* GLMM pada data longitudinal multi-respon adalah:

$$\mathbf{Y}_{1i} \sim N(\mathbf{X}_{1i}\boldsymbol{\beta}_{1i}, \mathbf{Z}_{1i}\mathbf{G}_1\mathbf{Z}_{1i}^T + \mathbf{R}_i + \boldsymbol{\Sigma}_{1i}) \quad (2.15)$$

$$\mathbf{Y}_{2i} \sim N(\mathbf{X}_{2i}\boldsymbol{\beta}_{2i}, \mathbf{Z}_{2i}\mathbf{G}_1\mathbf{Z}_{2i}^T + \mathbf{R}_i + \boldsymbol{\Sigma}_{2i}) \quad (2.16)$$

$\vdots$

$$\mathbf{Y}_{ki} \sim N(\mathbf{X}_{ki}\boldsymbol{\beta}_{ki}, \mathbf{Z}_{ki}\mathbf{G}_1\mathbf{Z}_{ki}^T + \mathbf{R}_i + \boldsymbol{\Sigma}_{ki}) \quad (2.17)$$

Pandang  $\alpha$  adalah komponen ragam yang menyatakan vektor semua parameter ragam dan peragam di dalam  $\mathbf{V}_i = \mathbf{Z}_i\mathbf{G}_i\mathbf{Z}_i^T + \mathbf{R}_i + \boldsymbol{\Sigma}_i$ , dengan demikian  $\alpha$  terdiri dari  $q(q+1)/2$  elemen berbeda pada  $\mathbf{G}$  dan semua parameter pada  $\boldsymbol{\Sigma}_i$ . Pandang  $\boldsymbol{\theta} = (\boldsymbol{\beta}', \alpha')'$  adalah vektor berdimensi s dari semua parameter pada model marginal  $\mathbf{Y}_i$ , dan  $\boldsymbol{\Theta} : \Theta_\beta \times \Theta_\alpha$  menyatakan ruang parameter untuk  $\boldsymbol{\theta}$ , sehingga  $\mathbf{G}$  dan semua  $\boldsymbol{\Sigma}_i$  semi definit positif.

### a. Penduga *Maximum Likelihood* (ML) Bagi Efek Tetap

Menurut Molenbergh dan Verbeke (2005), pendekatan klasik untuk mendapatkan kesimpulan berdasarkan nilai duga parameter efek tetap  $\beta$  diperoleh dengan memaksimumkan fungsi *likelihood* marginal:

$$L_{ML}(\theta) = \prod_{i=1}^s \left\{ (2\pi)^{-\frac{n}{2}} |\mathbf{V}_i(\alpha)|^{-\frac{1}{2}} \exp\left(-\frac{1}{2} (\mathbf{Y}_i - \mathbf{X}_i\beta)' \mathbf{V}_i^{-1}(\alpha) (\mathbf{Y}_i - \mathbf{X}_i\beta)\right) \right\} \quad (2.18)$$

terhadap  $\theta$ . Asumsikan  $\alpha$  diketahui. Penduga *Maximum Likelihood* (ML) untuk efek tetap  $\beta$ , diperoleh melalui memaksimumkan (2.18), bersyarat terhadap komponen ragam  $\alpha$  adalah:

$$\hat{\beta}(\alpha) = \left( \sum_{i=1}^s \mathbf{X}'_i \mathbf{W}_i \mathbf{X}_i \right)^{-1} \sum_{i=1}^s \mathbf{X}'_i \mathbf{W}_i \mathbf{y}_i \quad (2.19)$$

di mana  $\mathbf{W}_i = \mathbf{V}_i^{-1}(\alpha)$ , dan matriks ragam peragam bagi  $\hat{\beta}$  diberikan persamaan (2.20) berikut.

$$\begin{aligned} var(\hat{\beta}) &= \left( \sum_{i=1}^s \mathbf{X}'_i \mathbf{W}_i \mathbf{X}_i \right)^{-1} \left( \sum_{i=1}^s \mathbf{X}'_i \mathbf{W}_i var(\mathbf{Y}_i) \mathbf{W}_i \mathbf{X}_i \right) \left( \sum_{i=1}^s \mathbf{X}'_i \mathbf{W}_i \mathbf{X}_i \right)^{-1} \\ &= \left( \sum_{i=1}^s \mathbf{X}'_i \mathbf{W}_i \mathbf{X}_i \right)^{-1} \end{aligned} \quad (2.20)$$

sehingga  $\hat{\beta}(\alpha) \sim N(\beta, var(\hat{\beta}))$ .

Penyelesaian persamaan seperti fungsi likelihood dapat juga menggunakan metode iterasi Newton-Raphson. Metode iterasi Newton-Raphson merupakan metode untuk menentukan nilai penduga suatu parameter secara berulang-ulang hingga konvergen pada suatu nilai tertentu. Pandang  $\mathbf{T}_1 = (T_{11}, T_{12}, \dots, T_{1k})$  merupakan vektor statistik berdimensi  $k$  yang diperoleh dari *trial solution*. Pandang  $\mathbf{T}_r$  merupakan vektor iterasi ke- $r$ .  $\hat{\theta} = (\hat{\theta}_1, \dots, \hat{\theta}_k)$  merupakan penduga maksimum likelihood. Di mana  $\varepsilon_r$  merupakan error pada iterasi ke- $r$  yang diperoleh dari selisih antara  $\mathbf{T}_r$  dan  $\hat{\theta}$ . Untuk

mencapai nilai  $\hat{\theta}$  yang konvergen maka  $\varepsilon_r \leq 10^{-6}$  untuk  $r \rightarrow \infty$  (Kale, 1962).

### b. Penduga *Restricted Maximum Likelihood* (REML) Bagi Komponen Ragam

Pendugaan komponen ragam menggunakan metode *Maximum Likelihood* tidak diperoleh nilai duga yang valid, sehingga digunakan penduga REML (Diggle, et. al, 2002).

Pandang model:  $\mathbf{Y} = \mathbf{X}\boldsymbol{\beta} + \mathbf{Z}\mathbf{b} + \mathbf{W} + \boldsymbol{\epsilon}$ , (2.6)  
merupakan kombinasi S regresi subjek-spesifik model (2.4) dan (2.5), di mana  $\mathbf{Y}$ ,  $\mathbf{b}$ , dan  $\boldsymbol{\epsilon}$ , dan matriks  $\mathbf{X}$  diperoleh dari menumpuk vektor  $\mathbf{Y}_i$ ,  $\mathbf{b}_i$ , dan  $\boldsymbol{\epsilon}_i$ , dan matriks  $\mathbf{X}_i$ , adapun  $\mathbf{Z}$  adalah matriks diagonal-blok dengan  $\mathbf{Z}_i$  pada diagonal utama dan nol selainnya, sedangkan  $\mathbf{W}$  adalah vektor realisasi orde-1 dari *auto-regressive*

dari  $\mathbf{W}_i \cdot \mathbf{Y}$  berdimensi  $\sum_{i=1}^S n_i$ , dan dinotasikan dengan n. Sehingga

$\mathbf{Y} \sim N(\mathbf{X}\boldsymbol{\beta}, \mathbf{V}(\boldsymbol{\alpha}))$ ,  $\mathbf{V}(\boldsymbol{\alpha})$  adalah matriks diagonal-blok dengan  $\mathbf{V}_i$  pada diagonal utama dan nol selainnya.

Penduga REML bagi komponen ragam  $\boldsymbol{\alpha}$  diperoleh dengan memaksimumkan Fungsi *Likelihood Error Contrasts*  $\mathbf{U} = \mathbf{A}'\mathbf{Y}$ , di mana  $\mathbf{A}$  adalah sembarang matriks ordo penuh ( $n \times (n-p)$ ) dengan kolom ortogonal terhadap kolom matriks  $\mathbf{X}$ .  $\mathbf{U} \sim N(\mathbf{0}, \mathbf{A}'\mathbf{V}(\boldsymbol{\alpha})\mathbf{A})$ , tidak tergantung pada  $\boldsymbol{\beta}$ .

Menurut Harville (1974) dalam Verbeke dan Molenberghs (2000), fungsi *Likelihood Error Contrasts* dapat dituliskan seperti:

$$L(\boldsymbol{\alpha}) = \pi^{-\frac{n-p}{2}} \left| \sum_{i=1}^S \mathbf{X}_i' \mathbf{X}_i \right|^{\frac{1}{2}} \left| \sum_{i=1}^S \mathbf{X}_i' \mathbf{V}_i^{-1} \mathbf{X}_i \right|^{-\frac{1}{2}} \prod_{i=1}^S |\mathbf{V}_i|^{-\frac{1}{2}} \\ \exp \left\{ -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^S (\mathbf{Y}_i - \mathbf{X}_i \hat{\boldsymbol{\beta}})' \mathbf{V}_i^{-1} (\mathbf{Y}_i - \mathbf{X}_i \hat{\boldsymbol{\beta}}) \right\} \quad (2.21)$$

di mana  $\hat{\boldsymbol{\beta}}$  diperoleh dari (2.19). Penduga REML bagi  $\boldsymbol{\alpha}$  dan  $\boldsymbol{\beta}$  dapat diperoleh dengan memaksimumkan fungsi likelihood REML sebagai berikut:

$$L_{REML} = \left| \sum_{i=1}^s \mathbf{X}_i' \mathbf{W}_i(\boldsymbol{\alpha}) \mathbf{X}_i \right|^{-1/2} L_{ML}(\boldsymbol{\theta}) \quad (2.22)$$

terhadap parameter  $\beta$  dan  $\alpha$  secara simultan, di mana  $\mathbf{W}_i = \mathbf{V}_i^{-1}(\boldsymbol{\alpha})$  dan  $L_{ML}(\boldsymbol{\theta})$  = fungsi *Maximum Likelihood* pada (2.18).

## 2.8.2 Pendugaan Subjek Spesifik

Efek acak  $\mathbf{b}_i$  mencerminkan penyimpangan subjek-spesifik dari profil rata-rata keseluruhan, sehingga penting dilakukan pendugaan nilai  $\mathbf{b}_i$ . Pendugaan terhadap efek acak dilakukan dengan mengasumsikan model (2.6),  $\mathbf{Y}_i = \mathbf{X}_i\beta + \mathbf{Z}_i\mathbf{b}_i + \mathbf{W}_i + \boldsymbol{\varepsilon}_i$  lebih sesuai dibandingkan model marginal. Pandang fungsi kepekatan posterior:

$$f(b_i|y_i) = f(b_i|Y_i = y_i) = \frac{f(y_i|b_i) f(b_i)}{\int f(y_i|b_i) f(b_i) db_i} \quad (2.23)$$

di mana:

$f(b_i)$  : fungsi densitas prior,  $b_i \sim N(\mathbf{0}, \mathbf{G})$

$y_i$  : nilai observasi bagi  $Y_i$

$b_i$  diduga melalui rata-rata distribusi posterior, disebut rata-rata posterior dari  $b_i$ . Menurut Molenbergh dan Verbeke (2000) penduga efek acak bagi  $b_i$  adalah :

$$\begin{aligned} \hat{b}_i(\theta) &= E(b_i|Y_i = y_i) \\ &= \int b_i f(b_i|y_i) db_i \\ &= G Z_i' V_i^{-1}(\boldsymbol{\alpha})(y_i - X_i\beta) \end{aligned} \quad (2.24)$$

Penduga  $b_i$  pada persamaan (2.24) disebut juga penduga *Empirical Bayes* (EB) dengan matriks peragam dari penduga tersebut.

$$Var(\hat{b}_i(\theta)) = G Z_i' \left\{ V_i^{-1} - V_i^{-1} X_i \left( \sum_{i=1}^s X_i' V_i^{-1} X_i \right)^{-1} X_i' V_i^{-1} \right\} Z_i G \quad (2.25)$$

## 2.9 Pengujian Hipotesis Parameter Efek Tetap

Pengujian hipotesis terhadap parameter efek tetap digunakan untuk memilih efek tetap yang sesuai pada model. Parameter efek tetap yang di uji yaitu intersep, slope waltu linier, dan parameter efek tetap dari peubah penyerta. Terdapat dua pendekatan pengujian hipotesis yang dapat digunakan.

### 1. Pendekatan Uji t

Pengujian hipotesis setiap parameter  $\beta_j$  pada vektor  $\beta$ ,  $j=1,2,\dots,p$ , secara umum untuk sembarang matriks  $L$  yang diketahui adalah sebagai berikut :

$$H_0: L\beta = 0 \text{ melawan } H_1: L\beta \neq 0 \quad (2.26)$$

Pendekatan uji t ( $t_{hitung}$ ) dan interval kepercayaan diperoleh melalui pendekatan distribusi:

$$t_{hitung} = (\hat{\beta} - \beta_j) / s.e(\hat{\beta}), \text{ dengan } s.e(\hat{\beta}) = \sqrt{\text{var}\hat{\beta}} \quad (2.27)$$

dan  $\text{var}\hat{\beta}$  didapat dari diagonal utama matriks  $\text{cov } \beta = (X'V^{-1}X)^{-1}$ , dengan distribusi t yang bersesuaian, di mana derajat bebas uji t diduga dari data pengamatan dan  $V^{-1}$  merupakan invers  $\text{var}\hat{\beta}$ . Hipotesis nol akan diterima apabila diperoleh nilai probabilitas (*p-value*) lebih besar dibandingkan peluang berbuat salah sebesar 0,05 dan sebaliknya apabila *p-value* lebih kecil dari 0,05 maka hipotesis nol ditolak (Fernandes dan Wardani, 2008).

### 2. Pendekatan Uji F

Menurut Verbeke dan Molenberghs (2000), pengujian hipotesis (2.26) secara simultan didasarkan pada pendekatan distribusi F dengan derajat bebas pertama adalah *rank* ( $L$ ), dan derajat bebas kedua diduga dari data pengamatan.

$$F_{hitung} = \frac{(\hat{\beta} - \beta)' L' \left[ L \left( \sum_{i=1}^s X_i' V_i^{-1} (\hat{\alpha}) X_i \right)^{-1} L' \right]^{-1} L (\hat{\beta} - \beta)}{\text{rank}(L)} \quad (2.28)$$

Menurut Schaaije *et al.* (2001), derajat bebas pada uji t dan derajat bebas kedua untuk menguji efek tetap pada uji F dihitung sebagai kontribusi minimum terhadap *rank* ( $\mathbf{XZ}$ ) dari efek acak yang

berisi efek tetap. Apabila tidak terdapat efek acak maka derajat bebas kedua sama dengan derajat bebas residual ( $N-p-1$ ). Hipotesis nol pada pendekatan uji F akan diterima apabila diperoleh nilai probabilitas ( $p\text{-value}$ ) lebih besar dibandingkan peluang berbuat salah sebesar 0.05 dan apabila diperoleh nilai probabilitas lebih kecil dari 0.05 maka hipotesis nol ditolak.

## 2.10 Kebaikan Model

Walpole (2000) menyebutkan, dalam analisis regresi, diperlukan melihat persen variansi respon yang dapat dijelaskan oleh model sehingga digunakan koefisien determinasi ( $R^2$ ) dengan persamaan sebagai berikut:

$$R^2 = \frac{JK_R}{JK_T} = \sum_{i=1}^n (\hat{Y}_i - \bar{Y}_i)^2 \Bigg/ \sum_{i=1}^n (Y_i - \bar{Y}_i)^2 \quad (2.29)$$

Besaran ini menunjukkan proporsi variansi total dalam respon Y yang dapat diterangkan oleh model.

Nilai besaran  $R^2$  berkisar antara 0 hingga 100 (dalam persen), semakin besar nilai  $R^2$  mengindikasikan semakin besar variansi total dalam respon Y yang dapat diterangkan oleh model.

Menurut Draper dan Smith (1992), ada statistik lain yang erat hubungannya dengan  $R^2$ , yaitu koefisien determinasi yang disesuaikan ( $R^2_{adjusted}$ ) yang didefinisikan sebagai:

$$R^2_{adjusted} = 1 - \frac{SSE/(n-p)}{SST/(n-1)} = 1 - \left(1 - R^2 \left(\frac{n-1}{n-p}\right)\right) \quad (2.30)$$

di mana:

$SSE$  : Jumlah Kuadrat Galat

$p$  : Banyaknya parameter model

$n$  : Banyak pengamatan

Pada  $R^2_{adjusted}$  telah dilakukan penyesuaian terhadap derajat bebas SSE dan SST. Penyesuaian dilakukan agar  $R^2_{adjusted}$  dapat digunakan tidak hanya untuk membandingkan beberapa persamaan regresi yang diterapkan pada segugus data, tetapi juga untuk membandingkan persamaan regresi dari dua atau lebih gugus data.

## 2.11 Tuberkulosis Paru

Tuberkulosis Paru (TB paru) adalah penyakit menular yang disebabkan oleh kuman *Mycobacterium Tuberkulosis* (*M. Tuberkulosis*). Bakteri ini dapat menyerang paru tetapi dapat juga menyerang organ tubuh lain. Diperkirakan sepertiga penduduk dunia telah terinfeksi kuman TB. India, Cina dan Indonesia berkontribusi lebih dari 50% (WHO Report, 2007). Indonesia merupakan negara ketiga di dunia dalam urutan jumlah penderita Tuberkulosis dengan prosentase sebanyak 10% dari total penderita Tuberkulosis di dunia, setelah India 30% dan Cina 15%.

Dalam kaitannya dengan upaya monitoring terhadap pengobatan, pada lima tahun terakhir ditemukan penanda biologis (*biology marker*) yang disebut dengan suPAR, yaitu kependekan dari *soluble urokinase plasminogen activator receptor*. uPAR atau *urokinase plasminogen activator receptor* merupakan komponen inti dari *plasminogen activation system*, di mana uPAR merupakan *receptor* seluler untuk serine protease *urokinase plasminogen activator* (uPA). uPAR dapat dipecah dan dilepaskan dari permukaan sel oleh beberapa protease, seperti *chymotrypsis*, *phospholipases* dan uPA menjadi bentuk terlarut (*soluble*) yang disebut suPAR (Jo Minji, 2003).

Menurut Oelsen (2002) dalam Chozin (2009), senyawa suPAR ini terdapat di permukaan sel monosit dan makrofag dan terlibat dalam proses adesi dan migrasi sel. Pada beberapa studi didapatkan kadar suPAR yang meningkat pada penderita tuberkulosis aktif dan keberhasilan terapi TB menyebabkan penurunan kadar suPAR dalam serum penderita.

Laju endap darah (*erythrocyte sedimentation rate*, ESR) yang juga disebut laju sedimentasi eritrosit adalah kecepatan sedimentasi eritrosit dalam darah yang belum membeku, dengan satuan mm/jam. LED merupakan uji yang tidak spesifik. LED dijumpai meningkat selama proses inflamasi akut, infeksi akut dan kronis (Atiqah, 2010).

Monosit merupakan sel leukosit yang besar 3-8% dari jumlah leukosit normal, diameter 9-10  $\mu\text{m}$  tapi pada sediaan darah kering diameter mencapai 20 $\mu\text{m}$ , atau lebih. Dalam jaringan monosit bereaksi dengan limfosit dan memegang peranan penting dalam pengenalan dan interaksi sel-sel immunocompetent dengan antigen. Karena salah satu fungsi monosit sebagai sistem imun tubuh, apabila

seseorang terinfeksi virus atau bakteri maka secara otomatis jumlah monosit dalam tubuh semakin meningkat. Sehingga peningkatan jumlah monosit dapat digunakan sebagai indikator seseorang terkena infeksi bakteri (Effendi, 2003).

Respon lain yang diamati yaitu Body Mass Index (BMI) yang merupakan keadaan gizi penderita Tuberkulosis Paru. Nilai BMI dihitung berdasarkan rumus  $\frac{\text{Berat Badan (Kg)}}{\text{Tinggi Badan}^2(m^2)}$  dengan ketentuan status gizi sebagai berikut :

- Gizi kurang : BMI < 18
- Gizi sedang : BMI antara 18-24
- Gizi Baik : BMI antara 25-30
- Obesitas : BMI > 30 (Soejadi,dkk. 2007)

Gambaran kondisi penderita Tuberkulosis Paru secara ringkas dapat dilihat pada Tabel 2.3.

Tabel 2.3 Profil penderita Tuberkulosis Paru terhadap peubah respon yang diteliti.

No.	Kriteria Subjek	Respon	Keterangan
1	Penderita Tuberkulosis Paru (sebelum pengobatan)	BMI	Ada penurunan BMI antara kondisi sehat dan saat menderita Tuberkulosis Paru
		LED	Ada peningkatan LED dari batas normal
		Monosit	Ada peningkatan jumlah sel monosit
		Kadar suPAR	Kadar suPAR meningkat pada penderita Tuberkulosis aktif
2	Penderita Tuberkulosis Paru (setelah pengobatan)	BMI	Ada kenaikan BMI
		LED	Ada penurunan LED
		Monosit	Ada penurunan jumlah Monosit
		Kadar suPAR	Ada penurunan kadar suPAR

## BAB III

### METODE PENELITIAN

#### 3.1 Sumber Data

Pada penelitian ini, data yang akan dimodelkan merupakan data sekunder yang diperoleh dari tesis Chozin (2009) mengenai pengaruh terapi OAT pada penderita Tuberkulosis Paru. Peubah respon yang diamati antara lain BMI (*Body Mass Index*), LED (Laju Endap Darah), monosit, dan kadar suPAR pada bulan ke-0, ke-2, dan ke-6 setelah pengobatan. Subjek penelitian berjumlah 20 pasien laki-laki maupun perempuan penderita Tuberkulosis Paru berusia antara 15-50 tahun. Peubah respon dan peubah penjelas dapat dilihat pada Tabel 3.1. Data selengkapnya dapat di lihat pada Lampiran 1.

Tabel 3.1 Peubah respon dan peubah penjelas yang diamati.

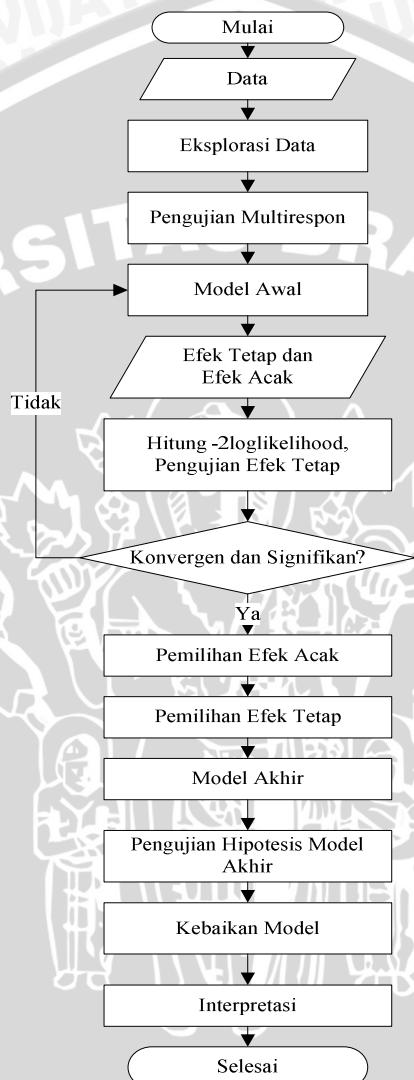
Peubah Respon	Peubah Penjelas
1. $Y_1 = \text{BMI} (\text{kg}/\text{m}^2)$ 2. $Y_2 = \text{LED} (\text{mm}/\text{jam})$ 3. $Y_3 = \text{Monosit} (\text{cell}/\text{mm}^3)$ 4. $Y_4 = \text{Kadar suPAR} (\%)$	1. Peubah tetap = Waktu (bulan) 2. Peubah penyerta : 1. $X_1 = \text{Usia} (\text{tahun})$ 2. $X_2 = \text{Jenis Kelamin}$ (0 = Perempuan, 1 = Laki-laki)

#### 3.2 Metode Analisis

Tahapan pembentukan model longitudinal menggunakan *General Linear Mixed Model* (GLMM) dan pemilihan model terbaik adalah sebagai berikut:

1. Eksplorasi data :
  - a. Eksplorasi profil individu dengan cara membuat plot data longitudinal seperti pada Gambar 2.1.
  - b. Eksplorasi model marginal: struktur rata-rata (efek tetap) dengan cara menghitung nilai rata-rata respon tiap waktu pada persamaan (2.7) dan struktur varians respon tiap waktu pada persamaan (2.8), serta struktur korelasi antar waktu pada persamaan (2.9).
  - c. Eksplorasi peubah penyerta

2. Pengujian multirespon dengan menguji koefisien korelasi menggunakan statistik uji t seperti pada persamaan (2.10).
3. Pembentukan model awal berdasarkan eksplorasi data.
4. Pembentukan model marginal :
  - a. Pemodelan komponen ragam : Menghitung nilai likelihood REML ( $L_{REML}$ ) seperti pada persamaan (2.21) untuk semua model yang mungkin dengan struktur varians yang berbeda.
  - b. Pemilihan struktur varians yang sesuai menggunakan uji likelihood ratio penduga REML ( $-2\ln\lambda_N$ ) seperti persamaan (2.12).
  - c. Pemodelan efek tetap :
    - 1) menghitung nilai likelihood ML ( $L_{ML}$ ) seperti persamaan (2.17) untuk semua struktur rata-rata yang mungkin pada model.
    - 2) pemilihan struktur rata-rata (efek tetap) yang sesuai menggunakan uji F seperti persamaan (2.27) dan uji likelihood ratio penduga ML ( $-2\ln\lambda_N$ ) seperti persamaan (2.12).
5. Pendugaan model marginal:
  - a. Pendugaan terhadap komponen varian yang sesuai menggunakan penduga REML seperti persamaan (2.21).
  - b. Pendugaan parameter efek tetap yang sesuai menggunakan ML seperti persamaan (2.17).
6. Pendugaan efek acak dan variansnya melalui *Empirical Bayes* seperti persamaan (2.24).
7. Pembentukan model akhir.
8. Pengujian hipotesis terhadap parameter model akhir menggunakan uji t seperti pada persamaan (2.26).
9. Menghitung nilai kebaikan model menggunakan  $R^2$  seperti pada persamaan (2.30)
10. Interpretasi model.  
Pembentukan model data longitudinal multi-respon menggunakan GLMM dengan bantuan *software* SAS 9.1.3, Minitab dan Ms. Excel. Diagram alir pembentukan model pada data longitudinal multi-respon dapat dilihat pada Gambar 3.1.



Gambar 3.1. Diagram alir pembentukan GLMM pada data longitudinal multi-respon.

UNIVERSITAS BRAWIJAYA



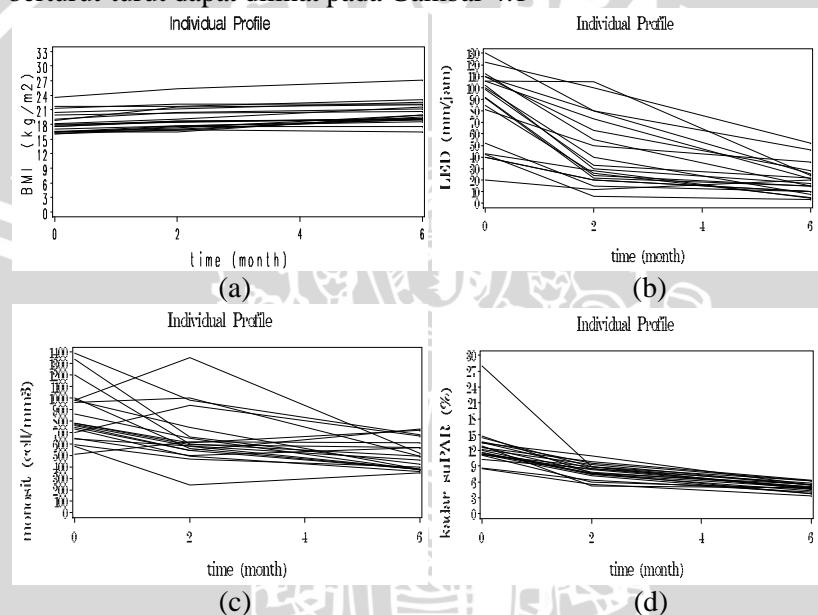
## BAB IV

### HASIL DAN PEMBAHASAN

#### 4.1 Eksplorasi Data

##### 4.1.1 Eksplorasi Profil Individu

Profil individu penderita Tuberkulosis Paru pada respon BMI, LED, Monosit dan kadar suPAR terhadap waktu (bulan) secara berturut-turut dapat dilihat pada Gambar 4.1



Gambar 4.1 Profil individu perubahan respon (a) *Body Mass Index*, (b) Laju Endap Darah, (c) monosit dan (d) kadar suPAR terhadap waktu pada penderita Tuberculosis Paru.

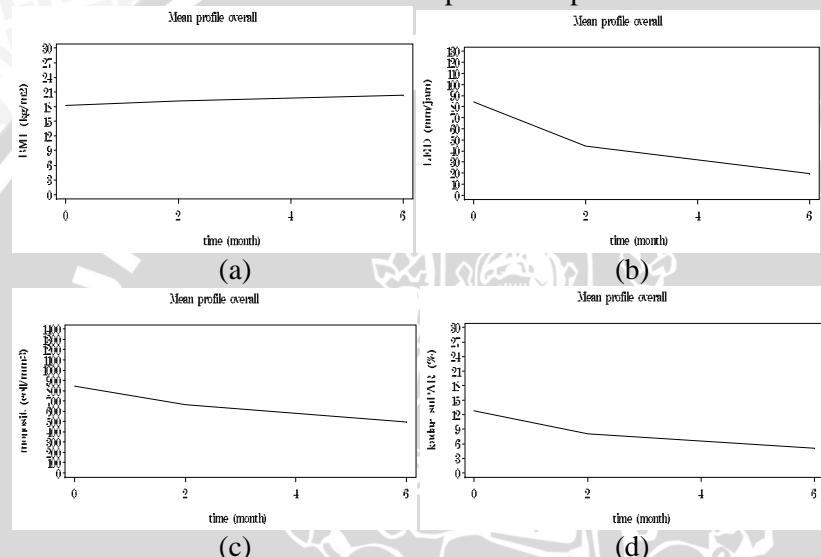
Profil individu pada Gambar 4.1 menunjukkan perubahan respon terhadap waktu pada tiap penderita Tuberkulosis Paru. *Body Mass Index* pada penderita Tuberkulosis Paru cenderung mengalami peningkatan selama masa pengobatan berlangsung, sedangkan respon LED, monosit dan kadar suPAR cenderung mengalami penurunan. Setelah dilakukan eksplorasi profil individu, selanjutnya dilakukan

eksplorasi rata-rata profil untuk mengetahui pola perubahan respon secara umum.

#### 4.1.2 Eksplorasi Profil Gabungan

##### 1. Average Evolution (Perubahan Rata-rata)

Perubahan rata-rata antara respon BMI, LED, Monosit dan kadar suPAR secara berturut-turut dapat dilihat pada Gambar 4.2.



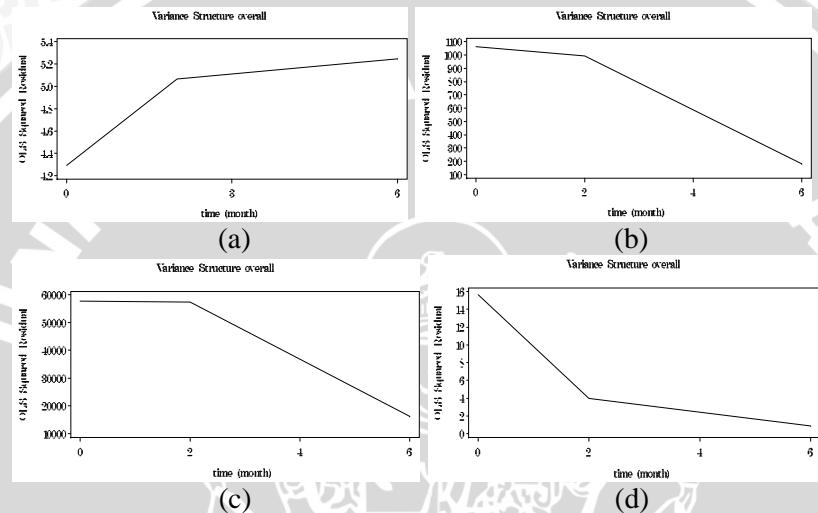
Gambar 4.2 Struktur rata-rata perubahan respon (a) *Body Mass Index*, (b) Laju Endap Darah, (c) monosit dan (d) kadar suPAR terhadap waktu pada penderita Tuberculosis Paru.

Gambar 4.2 menunjukkan perubahan tingkat BMI, LED, monosit dan kadar suPAR terhadap waktu. Pada respon BMI, perubahan respon yang ditunjukkan oleh Gambar 4.2 (a) mengalami peningkatan selama masa pengobatan walaupun peningkatan tersebut tidak terlalu besar. Berdasarkan Gambar 4.2, peubah respon BMI, LED, monosit dan kadar suPAR mengindikasikan bahwa peubah respon menunjukkan pola linear terhadap waktu. Dengan demikian struktur efek tetap waktu linear akan dipertimbangkan pada pembentukan model tentatif. Pada tahap eksplorasi distribusi marginal, tidak hanya dilakukan eksplorasi perubahan rata-rata melainkan pula diperlukan

eksplorasi struktur ragam untuk mengidentifikasi perlu atau tidak adanya penambahan efek acak.

## 2. Variance Structure (Struktur Ragam)

Struktur ragam pada respon BMI, LED, monosit dan kadar suPAR secara berturut-turut dapat dilihat pada Gambar 4.3.



Gambar 4.3 Struktur ragam respon (a) *Body Mass Index*, (b) Laju Endap Darah, (c) monosit dan (d) kadar suPAR terhadap waktu pada penderita Tuberculosis Paru.

Gambar 4.3 memperlihatkan struktur ragam secara keseluruhan setiap subjek. Struktur ragam menunjukkan adanya perubahan keragaman peubah respon yang tidak konstan terhadap waktu, sehingga mengindikasikan bahwa perlu mengikutsertakan efek acak pada pembentukan model tentatif. Selain struktur rata-rata dan struktur ragam, diperlukan pula eksplorasi struktur korelasi untuk menggambarkan bagaimana pengukuran di dalam subjek saling berhubungan.

## 3. Correlation Structure (Struktur Korelasi)

Struktur korelasi dapat menggambarkan bagaimana pengukuran di dalam subjek saling berhubungan. Struktur korelasi antar respon dapat dilihat pada Tabel 4.1.

Tabel 4.1 Korelasi antara 4 peubah respon pada 3 waktu perulangan dan signifikansi p-value

		Y <sub>1</sub>			Y <sub>2</sub>			Y <sub>3</sub>			Y <sub>4</sub>		
		t = 0	t = 2	t = 6	t = 0	t = 2	t = 6	t = 0	t = 2	t = 6	t = 0	t = 2	t = 6
Y <sub>1</sub>	t = 0	1,00	0,96*	0,90*	-0,52*	-0,44	-0,38	-0,14	-0,22	-0,05	-0,06	-0,05	-0,14
	p-value		0,000	0,000	0,017	0,052	0,095	0,567	0,344	0,841	0,792	0,839	0,554
	t = 2	0,96*	1,00	0,89*	-0,46*	-0,42	-0,38	-0,12	-0,14	0,01	-0,08	-0,10	-0,24
	p-value	0,000		0,000	0,040	0,062	0,096	0,612	0,546	0,984	0,745	0,686	0,302
	t = 6	0,90*	0,89*	1,00	-0,28	-0,30	-0,23	-0,06	-0,01	0,00	0,10	0,07	-0,01
	p-value	0,000	0,000		0,238	0,192	0,335	0,785	0,974	0,999	0,659	0,769	0,971
Y <sub>2</sub>	t = 0	-0,52*	-0,46*	-0,28	1,00	0,76*	0,60*	0,14	0,40	-0,03	0,06	0,12	0,01
	p-value	0,017	0,040	0,238		0,000	0,005	0,547	0,082	0,889	0,789	0,604	0,955
	t = 2	-0,44	-0,42	-0,30	0,76*	1,00	0,74*	0,12	0,42	-0,04	0,18	-0,11	-0,15
	p-value	0,052	0,062	0,192	0,000		0,000	0,602	0,065	0,862	0,454	0,637	0,528
	t = 6	-0,38	-0,38	-0,23	0,60*	0,74*	1,00	-0,19	0,35	0,13	0,38	-0,14	-0,09
	p-value	0,095	0,096	0,335	0,005	0,000		0,419	0,131	0,583	0,093	0,544	0,717

\* signifikan pada taraf nyata 5%

Tabel 4.1 (Lanjutan)

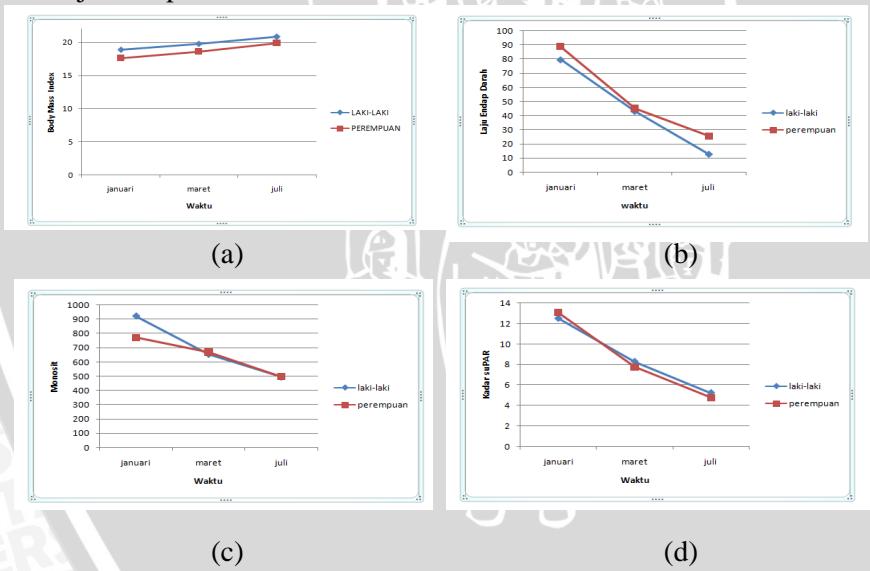
	Y <sub>1</sub>			Y <sub>2</sub>			Y <sub>3</sub>			Y <sub>4</sub>		
	t = 0	t = 2	t = 6	t = 0	t = 2	t = 6	t = 0	t = 2	t = 6	t = 0	t = 2	t = 6
Y <sub>3</sub>	t = 0	-0,14	-0,12	-0,06	0,14	0,12	-0,19	1,00	0,46*	0,02	0,18	0,07
	p-value	0,567	0,612	0,785	0,547	0,602	0,419		0,041	0,942	0,442	0,777
	t = 2	-0,22	-0,14	-0,01	0,40	0,42	0,35	0,46*	1,00	0,33	0,67*	0,21
	p-value	0,344	0,546	0,974	0,082	0,065	0,131	0,041		0,161	0,001	0,365
	t = 6	-0,05	0,01	0,00	-0,03	-0,04	0,13	0,02	0,33	1,00	0,19	0,08
	p-value	0,841	0,984	0,999	0,889	0,862	0,583	0,942	0,161		0,434	0,743
Y <sub>4</sub>	t = 0	-0,06	-0,08	0,10	0,06	0,18	0,38	0,18	0,67*	0,19	1,00	0,34
	p-value	0,792	0,745	0,659	0,789	0,454	0,093	0,442	0,001	0,434		0,142
	t = 2	-0,05	-0,10	0,07	0,12	-0,11	-0,14	0,07	0,21	0,08	0,34	1,00
	p-value	0,839	0,686	0,769	0,604	0,637	0,544	0,777	0,365	0,743	0,142	
	t = 6	-0,14	-0,24	-0,01	0,01	-0,15	-0,09	0,05	0,23	0,13	0,55*	0,67*
	p-value	0,554	0,302	0,971	0,955	0,528	0,717	0,835	0,337	0,589	0,012	0,001

\* signifikan pada taraf nyata 5%

Pada Tabel 4.1 menunjukkan nilai dari korelasi antara peubah respon dan waktu. Untuk mengetahui adanya korelasi antar peubah respon digunakan statistik uji t seperti pada persamaan (2.10). Dari hasil pengujian tersebut dapat diketahui bahwa terdapat beberapa nilai korelasi yang signifikan pada taraf nyata 5%. Sehingga dapat disimpulkan bahwa analisis data menggunakan General Linear Mixed Model (GLMM) multi-respon sesuai digunakan pada data penderita Tuberkulosis Paru.

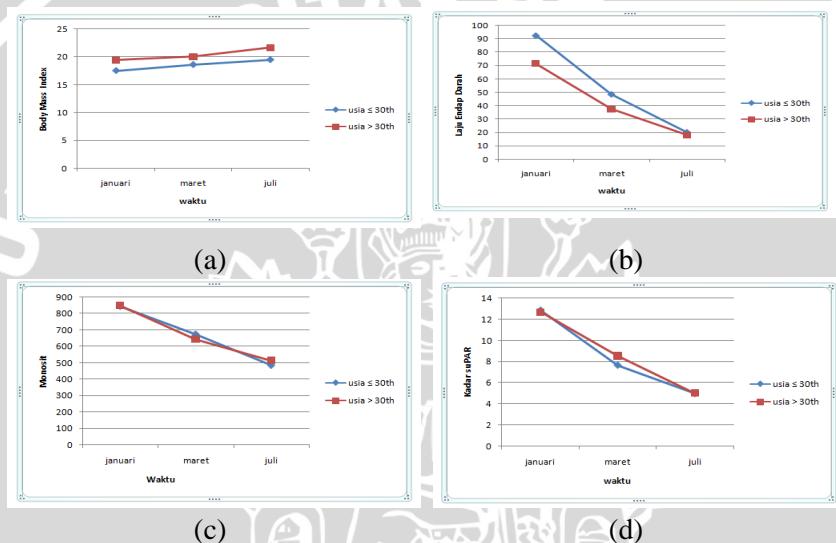
#### 4.1.3 Eksplorasi Peubah Penyerta (*Concomitant Variable*)

Peubah penyerta pada kasus penderita Tuberkulosis Paru yaitu jenis kelamin dan usia. Kedua peubah tersebut dapat mempengaruhi perubahan respon pasien selama masa pengobatan. Sehingga eksplorasi terhadap peubah penyerta perlu dilakukan. Karena pengaruh peubah penyerta tidak dapat diabaikan. Perubahan rata-rata respon selama pengobatan pada peubah penyerta jenis kelamin ditunjukkan pada Gambar 4.4.



Gambar 4.4 Perubahan rata-rata respon (a) *Body Mass Index*, (b) Laju Endap Darah, (c) monosit dan (d) kadar suPAR selama masa pengobatan pada penderita Tuberkulosis Paru jenis kelamin laki-laki dan perempuan.

Pada Gambar 4.4 dapat dilihat bahwa kurva perubahan respon jenis kelamin laki-laki dan perempuan sebagian besar tidak sejajar. Hal ini mengindikasikan bahwa jenis kelamin laki-laki dan perempuan memiliki pola perubahan respon yang berbeda. Sehingga peubah penyerta jenis kelamin dipertimbangkan dalam pembentukan model. Sedangkan perubahan rata-rata respon selama pengobatan pada penderita Tuberkulosis Paru berusia  $\leq 30$ th dan usia  $> 30$ th ditunjukkan pada Gambar 4.5.



Gambar 4.5 Perubahan rata-rata respon (a) *Body Mass Index*, (b) Laju Endap Darah, (c) monosit dan (d) kadar suPAR selama masa pengobatan pada penderita Tuberkulosis Paru usia  $\leq 30$ th dan usia  $> 30$ th.

Pada Gambar 4.5 dapat dilihat bahwa kurva penderita Tuberkulosis Paru usia  $\leq 30$ th dan usia  $> 30$ th sebagian besar tidak sejajar. Hal ini mengindikasikan bahwa penderita Tuberkulosis Paru usia  $\leq 30$ th dan usia  $> 30$ th memiliki pola perubahan respon yang berbeda. Untuk itu, peubah penyerta usia perlu diikutsertakan pada pembentukan model. Setelah melalui semua tahap eksplorasi data, dilakukan pembentukan model awal berdasarkan hasil eksplorasi data.

## 4.2 Pembentukan Model Awal

Berdasarkan hasil eksplorasi data dapat disimpulkan bahwa model tentatif yang terbentuk akan mengikutsertakan efek tetap waktu linier, efek acak, peubah penyerta usia dan jenis kelamin. Sehingga dihasilkan model tentatif untuk pasien ke-i pada waktu ke-j pada data longitudinal multi-respon diberikan oleh persamaan 4.1 berikut :

$$\begin{aligned}Y_{1i} &= (\beta_{01} + b_{01i}) + (\beta_{11} + b_{11i}) t + \beta_{21} X_{1i} + \beta_{31} X_{2i} + W_{ki} + \varepsilon_{ij} \\Y_{2i} &= (\beta_{02} + b_{02i}) + (\beta_{12} + b_{12i}) t + \beta_{22} X_{1i} + \beta_{32} X_{2i} + W_{ki} + \varepsilon_{ij} \\Y_{3i} &= (\beta_{03} + b_{03i}) + (\beta_{13} + b_{13i}) t + \beta_{23} X_{1i} + \beta_{33} X_{2i} + W_{ki} + \varepsilon_{ij} \\Y_{4i} &= (\beta_{04} + b_{04i}) + (\beta_{14} + b_{14i}) t + \beta_{24} X_{1i} + \beta_{34} X_{2i} + W_{ki} + \varepsilon_{ij}\end{aligned}\quad (4.1)$$

di mana  $\beta_{11}$ ,  $\beta_{12}$ ,  $\beta_{13}$  dan  $\beta_{14}$  merupakan efek tetap bagi slope waktu.  $\beta_{21}$ ,  $\beta_{22}$ ,  $\beta_{23}$  dan  $\beta_{24}$  merupakan efek tetap bagi peubah usia.  $\beta_{31}$ ,  $\beta_{32}$ ,  $\beta_{33}$  dan  $\beta_{34}$  merupakan efek tetap bagi peubah jenis kelamin. Adapun  $b_{01i}$ ,  $b_{02i}$ ,  $b_{03i}$  dan  $b_{04i}$  adalah efek acak koefisien intersep, sedangkan  $b_{11i}$ ,  $b_{12i}$ ,  $b_{13i}$  dan  $b_{14i}$  merupakan efek acak *slope* waktu linear. Berdasarkan model tentatif yang diperoleh, dilakukan pembentukan model marginal yaitu menentukan efek acak dan efek tetap pada model akhir.

## 4.3 Pembentukan Model Marginal

### 4.3.1 Pemilihan Efek Acak

Model tentatif bagi data longitudinal multi-respon menunjukkan bahwa menyertakan efek acak koefisien intersep dan efek acak waktu linier. Hasil pengujian pemilihan efek acak disajikan pada Tabel 4.2.

Tabel 4.2 Pemilihan efek acak dengan efek tetap waktu linier

Efek Acak	-2 Res Log Likelihood	-2lnλ <sub>N</sub>	db	P-value	Keterangan
Intersep, Waktu	2936,4	877,7	0:1	<0,0001	Signifikan
Intersep	2058,7	37,6	1:2	<0,0001	Signifikan
Non efek acak	2096,3				

Hasil pemilihan efek acak pada Tabel 4.2 menunjukkan *p-value* yang signifikan pada model. Efek acak yang akan diikutsertakan pada pemilihan efek tetap adalah efek acak intersep ( $b_0$ ) karena memiliki ukuran kebaikan model yang lebih baik.

### 4.3.2 Pemilihan Efek Tetap

Hasil pengujian peubah penjelas yang mempengaruhi peubah respon pada 20 pasien penderita Tuberculosis Paru ditunjukkan pada Tabel 4.3.

Tabel 4.3 Hasil pengujian efek tetap dan peubah penyerta

Peubah Penjelas	F <sub>hitung</sub>	db <sub>1</sub> , db <sub>2</sub>	P-value	Keterangan
Jenis Kelamin	41,88	4, 204	0,2090	Tidak Signifikan
Usia	1,48	4, 204	<0,0001	Signifikan
Waktu	101,31	4, 204	<0,0001	Signifikan

Tabel 4.3 terlihat bahwa peubah jenis kelamin tidak berpengaruh signifikan dalam model. Hal ini menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan respon antara penderita tuberkulosis laki-laki dan perempuan. Pengujian signifikansi efek tetap menggunakan statistik uji F menunjukkan bahwa efek tetap waktu linear signifikan pada taraf nyata 5%. Sehingga efek tetap waktu linier digunakan pada pembentukan model akhir. Setelah memperoleh efek acak dan efek tetap yang sesuai, maka dilakukan pendugaan parameter model marginal.

### 4.4 Pendugaan Parameter Model Marginal

Pendugaan parameter efek tetap disajikan pada Tabel 4.4, hasil tersebut menunjukkan pengujian efek tetap secara parsial menggunakan statistik uji t.

Tabel 4.4 Pendugaan parameter efek tetap model

Peubah Respon	Parameter	Penduga	Salah Baku	t <sub>hitung</sub>	P-value
BMI	Intersep	0,465	0,101	4,59	<0,0001*
	Waktu	1,066	0,142	7,49	<0,0001*
	Usia	0,511	0,041	12,41	<0,0001*
	Jenis Kelamin	3,653	1,820	2,01	0,0461*

Tabel 4.4 (Lanjutan)

<b>Peubah Respon</b>	<b>Parameter</b>	<b>Penduga</b>	<b>Salah Baku</b>	<b>t<sub>hitung</sub></b>	<b>P-value</b>
LED	Intersep	-19,565	2,677	-7,31	<0,0001*
	Waktu	-31,871	2,790	-11,42	<0,0001*
	Usia	2,323	0,348	6,68	<0,0001*
	Jenis Kelamin	10,419	14,974	0,70	0,4873
Monosit	Intersep	-89,066	27,504	-3,24	0,0014*
	Waktu	-171,140	28,001	-6,11	<0,0001*
	Usia	22,986	2,553	9,00	<0,0001*
	Jenis Kelamin	181,340	106,72	1,70	0,0908
suPAR	Intersep	-2,312	0,347	-6,67	<0,0001*
	Waktu	-3,805	0,356	-10,69	<0,0001*
	Usia	0,349	0,037	9,46	<0,0001*
	Jenis Kelamin	2,392	1,564	1,53	0,1276

Keterangan: tanda \* menyatakan signifikan pada taraf 5%,

Tabel 4.4 menunjukkan bahwa efek tetap model dengan waktu linier dan peubah usia signifikan pada keempat peubah respon, sedangkan peubah jenis kelamin hanya signifikan pada respon BMI. Hal ini menunjukkan bahwa tidak ada pengaruh jenis kelamin terhadap perubahan respon LED, monosit dan kadar suPAR pada penderita Tuberkulosis Paru. Model akhir GLMM pada peubah multi-respon menyertakan efek tetap waktu linier, usia, dan jenis kelamin dengan efek acak intersep.

#### 4.5 Model Akhir *General Linear Mixed Model (GLMM)* pada Data Longitudinal Multi-respon

Model akhir GLMM multi-respon diperoleh dari mensubtitusikan nilai penduga parameter efek tetap model marginal ke dalam persamaan (4.1) sehingga diperoleh model akhir GLMM multi-respon berikut :

- (a)  $Y_{1i} = (0,464 + b_{01i}) + 1,066t + 0,511X_{1i} + 3,653X_{2i}$
- (b)  $Y_{2i} = (-19,565 + b_{02i}) - 31,871t + 2,323X_{1i} + 10,419X_{2i}$
- (c)  $Y_{3i} = (-89,066 + b_{03i}) - 171,14t + 22,986X_{1i} + 181,34X_{2i}$

$$(d) Y_{4i} = (-2,312 + b_{04i}) - 3,805t + 0,349X_{1i} + 2,392X_{2i} \quad (4.2)$$

Di mana t menunjukkan peubah tetap waktu (bulan),  $X_{1i}$  menunjukkan peubah penyerta usia (tahun) dan  $X_{2i}$  menunjukkan peubah penyerta jenis kelamin.

Berdasarkan persamaan 4.2 (a) pada peubah respon BMI ( $Y_{1i}$ ) menunjukkan bahwa tiap satu bulan masa pengobatan penderita tuberkulosis paru mengalami peningkatan respon *Body Mass Index* (BMI) sebesar  $1,066 \text{ (kg/m}^2\text{)}$ . Peningkatan usia selama satu tahun akan mengakibatkan peningkatan *Body Mass Index* (BMI) sebesar  $0,511 \text{ (kg/m}^2\text{)}$ . Perbedaan jenis kelamin menyebabkan perbedaan respon *Body Mass Index* (BMI) sebesar  $3,653 \text{ (kg/m}^2\text{)}$ .

Peubah respon LED ( $Y_{2i}$ ) pada persamaan 4.2 (b), tiap satu bulan masa pengobatan mengalami penurunan Laju Endap Darah (LED) sebesar  $31,87 \text{ (mm/jam)}$ . Peningkatan usia selama satu tahun akan mengakibatkan peningkatan sebesar  $2,323 \text{ (mm/jam)}$ .

Model dari peubah respon monosit ( $Y_{3i}$ ) berdasarkan persamaan 4.2 (c) menunjukkan bahwa tiap satu bulan masa pengobatan mengalami penurunan monosit sebesar  $171,14 \text{ (cell/mm}^3\text{)}$ . Meningkatnya usia penderita tuberkulosis paru akan mengakibatkan peningkatan monosit sebesar  $2,323 \text{ (mm/jam)}$ .

Sedangkan pada persamaan 4.2 (d) dari peubah respon kadar suPAR ( $Y_{4i}$ ) menunjukkan tiap satu bulan masa pengobatan mengalami penurunan kadar suPAR sebesar  $3,805\%$ . Peninngkatan usia penderita tuberkulosis tiap satu tahun akan menyebabkan peningkatan kadar suPAR sebesar  $0,349\%$ .

Nilai dari efek acak intersep  $b_{01i}$ ,  $b_{02i}$ ,  $b_{03i}$ , dan  $b_{04i}$  dapat dilihat pada Lampiran 3. Nilai dari intersep tidak dapat diinterpretasikan karena ada peubah penjelas yang tidak mungkin bernilai nol yaitu peubah penyelas usia.

## 4.6 Kebaikan Model

Kebaikan model akhir *General Linear Mixed Model* (GLMM) pada persamaan (4.2) diperoleh dengan menghitung nilai  $R^2_{adj}$  seperti pada persamaan (2.30). Nilai  $R^2_{adj}$  yang diperoleh sebesar  $0,7485$ . Sehingga dapat disimpulkan bahwa peubah respon BMI, LED, monosit dan kadar suPAR  $74,85\%$  dapat dijelaskan oleh peubah penjelas waktu, usia dan jenis kelamin.

UNIVERSITAS BRAWIJAYA



## BAB V

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 5.1 Kesimpulan

Model akhir yang terbentuk pada penderita Tuberkulosis Paru menggunakan *General Linear Mixed Model* (GLMM) multi-respon adalah :

- (a)  $Y_{1i} = (0,464 + b_{01i}) + 1,066t + 0,511X_{1i} + 3,653X_{2i}$
- (b)  $Y_{2i} = (-19,565 + b_{02i}) - 31,871t + 2,323X_{1i} + 10,419X_{2i}$
- (c)  $Y_{3i} = (-89,066 + b_{03i}) - 171,14t + 22,986X_{1i} + 181,34X_{2i}$
- (d)  $Y_{4i} = (-2,312 + b_{04i}) - 3,805t + 0,349X_{1i} + 2,392X_{2i}$  (4.2)

Model tersebut menunjukkan bahwa :

1. Berdasarkan persamaan 4.2 penderita Tuberkulosis Paru selama masa pengobatan menggunakan terapi Obat Anti Tuberkulosis (OAT) mengalami peningkatan *Body Mass Index* (BMI), penurunan Laju Endap Darah (LED), penurunan monosit dan penurunan kadar *soluble urokinase plasminogen activator receptor* (suPAR). Hal ini menunjukkan keberhasilan terapi OAT pada penderita Tuberkulosis Paru.
2. Peningkatan usia penderita Tuberkulosis Paru mengakibatkan peningkatan *Body Mass Index* (BMI), Laju Endap Darah (LED), monosit dan kadar *soluble urokinase plasminogen activator receptor* (suPAR).
3. Perbedaan jenis kelamin pada penderita Tuberkulosis Paru hanya mempengaruhi peubah respon *Body Mass Index* (BMI), sedangkan peubah respon yang lain tidak dipengaruhi oleh perbedaan jenis kelamin.

#### 5.2 Saran

Penelitian selanjutnya disarankan untuk meneliti data longitudinal multi-respon yang memiliki respon dengan skala data nominal atau ordinal menggunakan Generalized Linear Mixed Models (GLMMs) atau dalam bentuk non parametrik.

UNIVERSITAS BRAWIJAYA



## DAFTAR PUSTAKA

- Atiqah, F. 2010. **Perbandingan Sensitivitas dan Elastisitas Kadar CRP dan LED pada Pasien Rheumatoid Arthritis di RSUD Dr. Pringadi.**  
<http://repository.usu.ac.id/bitstream/123456789/21607/4/Capter%20II.pdf> di akses tanggal 11 Juli 2011.
- Chozin, I. N. 2009. **Studi Prospektif : Kadar Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor (suPAR) Selama Terapi OAT pada Penderita Tuberkulosis Paru.** Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS) Ilmu Penyakit Paru. Fakultas Kedokteran. Universitas Brawijaya. Malang. Tidak Dipublikasikan.
- Diggle, P. J., P. J. Heagerty, K. Y. Liang, dan S. L. Zeger, 2002. **Analysis Of Longitudinal Data.** Second Edition. Oxford University Press Inc., New York.
- Dodge, Y. 2008. **The Concise Encyclopedia of Statistics.** Springer Science +Business Media, LLC. Berlin.
- Draper, N.R dan Smith. 1992. **Analisis Regresi Terapan Edisi 2.** Terjemahan Bambang Sumantri. Gramedia Pustaka Utama. Jakarta.
- Effendi, Z. 2003. **Peranan Leukosit Sebagai Anti Inflamasi Alergik Dalam Tubuh.**  
<http://library.usu.ac.id/download/fk/histologi-zukesti2.pdf> di akses tanggal 11 Juli 2011.
- Fernandes, A.A.R. dan N. W. S. Wardhani. 2008. **Analisis Data Longitudinal pada Studi Kasus Pasien Penderita Decubitus Wound.**  
[http://matematika.ub.ac.id/web/cms/index2.php?option=content&docman&task=doc\\_view&gid=357&Itemid=76](http://matematika.ub.ac.id/web/cms/index2.php?option=content&docman&task=doc_view&gid=357&Itemid=76) diakses tanggal 11 Juli 2011.

- Firdausy, N. 2008. **General Linear Mixed Model pada Data Longitudinal Tidak Seimbang**. Jurusan Matematika, Fakultas MIPA. Universitas Brawijaya. Malang. Skripsi. Tidak dipublikasikan.
- Hedeker, D. dan R. D. Gibbons. 2006. **Longitudinal Data Analysis**. John Wiley & Sons. New York.
- Harmamik, S. 2011. **General Linear Mixed Model (GLMM) pada Data Longitudinal dengan Birespon**. Jurusan Matematika, Fakultas MIPA. Universitas Brawijaya. Malang. Skripsi. Tidak dipublikasikan.
- Hsieh, W., T. Chu, dan R. Wolfinger. 2006. **Comparison of Statistical Performance of Univariate and Bivariate Mixed Models for Affymetrix\_Probe Level Data**. Journal of Statistical Computation and Simulation, Volume 77, Number 3, pp. 251–264.
- Jo Minji. Thomas Keena S. Wu Lihua dan Gonias Steven L. 2003. **Soluble Urokinase-type Plasminogen Activator Receptor Inhibits Cancer Cell Growth and Invasion by Direct Urokinase-Independent Effects on Cell Signaling**. Journal of Biological Chemistry, Volume 278, No 47. pp 46692-46698.
- Kale, B.K. 1962. **On The Solution of Likelihood Equation by Iteration Process**. Biometrika, Volume 49, No. 3, pp. 479-486.
- Khutoryansky, N. M. 2003. **Parameter Estimation For Incomplete Bivariate Longitudinal Data In Clinical Trials**. Novo Nordisk Pharmaceuticals, Inc., Princeton, NJ.
- Molenbergh, G. dan G. Verbeke. 2005. **Models for Discrete Longitudinal Data**. Springer Series in Statistics. New York.

- Purnomo, H. 2011. **Waspadai Demam Berdarah.** <http://dk-educlub.blogspot.com/2010/04/waspadai-demam-berdarah.html> diakses tanggal 11 Agustus 2011.
- Rutledge, J.H. 1995. **Multi-response Nonlinear Mixed Effects Models for Longitudinal Data Analysis.** <http://www.dtic.mil/cgi-bin/GetTRDoc?Location=U2&doc=GetTRDoc.pdf&AD=ADA294598> diakses tanggal 8 mei 2011.
- Soejadi, T. B., D. A. Apsari, dan Suprapto. 2007. **Analisis Faktor-faktor yang Mempengaruhi Kejadian Kasus Tuberkulosis Paru.** Jurnal Ilmiah PANNMED, Volume 2 No. 1.  
<http://isjd.pdii.lipi.go.id/admin/jurnal/21071319.pdf> diakses tanggal 26 Juni 2011.
- Thiebaut, R., H. Jacqmin-Gadda, G. Chene, C. Leport, dan D. Commenges. 2002. **Bivariate Linear Mixed Models Using SAS Proc MIXED.** Journal of Computer Methods and Programs in Biomedicine, Volume 69, pp. 249 – 256.
- Verbeke, G. dan G. Molenberghs. 2000. **Linear Mixed Model for Longitudinal Data.** Springer Series in Statistics. New York:Springer –Verlag.
- Walpole, R. E. 1992. **Pengantar Statistika, Edisi ke-3.** Terjemahan Sumantri, B. PT. GramediaPustaka Utama. Jakarta.
- Weiss, R. E. 2005. **Modeling Longitudinal Data.** Springer Texts in Statistic. New York.

UNIVERSITAS BRAWIJAYA



Lampiran 1. Data Pasien Penderita Tuberkulosis Paru

Subjek	t	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	Y <sub>1</sub>	Y <sub>2</sub>	Y <sub>3</sub>	Y <sub>4</sub>
1	0	50	1	23,51	42	780	14,485
	2	50	1	25,34	6	610	8,971
	6	50	1	27,18	3	720	5,469
2	0	23	0	16,44	122	980	28,000
	2	23	0	17,33	100	1350	8,934
	6	23	0	20,00	52	520	6,221
3	0	22	1	17,57	106	860	8,633
	2	22	1	18,65	105	650	6,321
	6	22	1	19,00	24	370	4,134
4	0	22	0	16,65	99	580	10,218
	2	22	0	17,07	33	240	8,526
	6	22	0	19,15	22	350	5,782
5	0	21	0	16,02	20	740	12,893
	2	21	0	16,87	12	540	5,343
	6	21	0	16,44	20	730	4,886
6	0	22	1	16,97	100	700	12,555
	2	22	1	17,75	40	940	9,855
	6	22	1	18,52	8	670	6,402
7	0	19	1	17,58	110	640	12,662
	2	19	1	18,59	63	580	7,825
	6	19	1	19,27	28	460	5,187
8	0	28	0	18,83	102	960	11,546
	2	28	0	21,63	30	1000	7,693
	6	28	0	22,03	17	490	3,796
9	0	24	0	16,44	110	760	8,539
	2	24	0	17,67	80	540	5,625
	6	24	0	18,90	25	380	3,345

Lampiran 1. (Lanjutan)

Subjek	t	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	Y <sub>1</sub>	Y <sub>2</sub>	Y <sub>3</sub>	Y <sub>4</sub>
10	0	21	1	18,03	112	1200	12,117
	2	21	1	18,43	55	600	9,266
	6	21	1	19,23	15	490	5,406
11	0	36	1	17,91	43	1000	13,320
	2	36	1	18,67	28	560	10,888
	6	36	1	19,05	4	380	5,425
12	0	50	0	19,88	81	780	11,415
	2	50	0	20,28	50	590	7,117
	6	50	0	20,69	36	570	3,796
13	0	22	0	16,10	92	650	11,224
	2	22	0	17,60	24	500	8,944
	6	22	0	17,60	15	570	4,560
14	0	25	1	19,15	85	1340	11,051
	2	25	1	20,52	26	660	5,957
	6	25	1	21,20	5	420	4,779
15	0	38	0	18,18	130	510	11,239
	2	38	0	19,04	80	620	8,326
	6	38	0	21,64	46	610	4,942
16	0	43	1	16,42	106	1390	13,564
	2	43	1	16,76	73	980	8,543
	6	43	1	19,49	21	680	5,086
17	0	41	0	21,37	40	770	11,678
	2	41	0	22,19	20	580	7,417
	6	41	0	22,19	10	380	4,353
18	0	31	1	21,67	40	590	12,016
	2	31	1	21,67	20	470	7,518
	6	31	1	23,14	10	400	4,898

Lampiran 1. (Lanjutan)

Subjek	t	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	Y <sub>1</sub>	Y <sub>2</sub>	Y <sub>3</sub>	Y <sub>4</sub>
19	0	32	0	16,45	91	980	13,695
	2	32	0	16,45	22	740	9,541
	6	32	0	19,91	15	380	6,202
20	0	28	1	20,44	52	730	14,648
	2	28	1	21,16	15	490	7,762
	6	28	1	22,59	10	360	5,519

Keterangan :

1. t = Waktu (bulan)
2. X<sub>1</sub> = Usia (tahun)
3. X<sub>2</sub> = Jenis Kelamin
  - 0 = Perempuan
  - 1 = Laki-laki
4. Y<sub>1</sub> = BMI ( $kg/m^2$ )
5. Y<sub>2</sub> = LED (mm/jam)
6. Y<sub>3</sub> = Monosit ( $cell/mm^3$ )
7. Y<sub>4</sub> = Kadar suPAR (%)

UNIVERSITAS BRAWIJAYA



Lampiran 2. Syntax Pembentukan GLMM Multi-respon  
Menggunakan Software SAS 9.13.

```
data TBC;
input Subjek sex Age time BMI LED monosit suPAR;
datalines;
1 1 50 0 23.51 42 780 14.485
1 1 50 2 25.34 6 610 8.971
1 1 50 6 27.18 3 720 5.469
:
20 1 28 0 20.44 52 730 14.648
20 1 28 2 21.16 15 490 7.762
20 1 28 6 22.59 10 360 5.519
;
run;

data work.TBC;
set work.TBC;
if time<4 then do ; T1=time;T2=0; end ;
if time ge 4 then do; T1=0;T2=time-4;
end ;
proc print data=work.TBC;
run;

data var0;
set work.TBC;
VAR=0;Y=BMI;
keep subjek Y VAR time age sex T1 T2;

data var1;
set work.TBC;
VAR=1;Y=LED;
keep subjek Y VAR time age sex T1 T2;

data var2;
set work.TBC;
VAR=2;Y=monosit;
keep subjek Y VAR time age sex T1 T2;
```

## Lampiran 2. (Lanjutan)

```
data var3;  
set work.TBC;  
var=3;Y=suPAR;  
keep subjek Y VAR time age sex T1 T2;
```

```
data work.TBC;  
set var0 var1 var2 var3;  
run;
```

```
data TBC;  
set TBC;  
time2=time*time;  
run;  
Proc mixed data=TBC CL;  
class subjek VAR;  
model Y=VAR*time VAR*T2 VAR*age VAR*sex/noint s;  
random VAR*T1/type=UN solution sub=subjek G GCORR;  
repeated /type=VC grp=VAR sub=subjek;  
run ;
```

```
Proc mixed data=TBC CL;  
class subjek VAR time;  
model Y=VAR*T1 VAR*T2 VAR*age VAR*sex/noint s;  
repeated VAR time/type=UN@AR(1) local=exp(VAR) sub=subjek;  
run ;
```

### Lampiran 3. Hasil Pendugaan Efek Acak Intersep

The SAS System 22:13 Saturday, September 17, 2005

The Mixed Procedure								
Solution for Random Effects								
Effect	Subyek	VAR	Estimate	Std Err Pred	DF	t Value	Pr >  t	
T1*VAR	1	0	-3.7318	0	148	-Infty	<.0001	
T1*VAR	1	1	-12.6735	0	148	-Infty	<.0001	
T1*VAR	1	2	-300.66	0	148	-Infty	<.0001	
T1*VAR	1	3	-1.0490	0	148	-Infty	<.0001	
T1*VAR	2	0	3.1508	0	148	Infty	<.0001	
T1*VAR	2	1	32.0829	0	148	Infty	<.0001	
T1*VAR	2	2	53.3410	0	148	Infty	<.0001	
T1*VAR	2	3	5.4081	0	148	Infty	<.0001	
T1*VAR	3	0	-1.2781	0	148	-Infty	<.0001	
T1*VAR	3	1	-25.7968	0	148	-Infty	<.0001	
T1*VAR	3	2	189.36	0	148	Infty	<.0001	
T1*VAR	3	3	4.5621	0	148	Infty	<.0001	
T1*VAR	4	0	1.6453	0	148	Infty	<.0001	
T1*VAR	4	1	-5.5311	0	148	-Infty	<.0001	
T1*VAR	4	2	256.87	0	148	Infty	<.0001	
T1*VAR	4	3	-4.5351	0	148	-Infty	<.0001	
T1*VAR	5	0	-1.0534	0	148	-Infty	<.0001	
T1*VAR	5	1	15.6967	0	148	Infty	<.0001	
T1*VAR	5	2	-23.0423	0	148	-Infty	<.0001	
T1*VAR	5	3	2.4174	0	148	Infty	<.0001	
T1*VAR	6	0	3.1528	0	148	Infty	<.0001	
T1*VAR	6	1	26.0721	0	148	Infty	<.0001	
T1*VAR	6	2	-9.2725	0	148	-Infty	<.0001	
T1*VAR	6	3	-1.3729	0	148	-Infty	<.0001	
T1*VAR	7	0	0.1690	0	148	Infty	<.0001	
T1*VAR	7	1	-5.7492	0	148	-Infty	<.0001	
T1*VAR	7	2	167.89	0	148	Infty	<.0001	
T1*VAR	7	3	1.0202	0	148	Infty	<.0001	
T1*VAR	8	0	-1.6372	0	148	-Infty	<.0001	
T1*VAR	8	1	32.6744	0	148	Infty	<.0001	
T1*VAR	8	2	-114.42	0	148	-Infty	<.0001	
T1*VAR	8	3	6.2268	0	148	Infty	<.0001	
T1*VAR	9	0	-1.3104	0	148	-Infty	<.0001	
T1*VAR	9	1	-15.7045	0	148	-Infty	<.0001	

### Lampiran 3. (lanjutan)

Solution for Random Effects

Effect	Subyek	VAR	Estimate	Std Err		DF	t Value	Pr >  t
				Pred				
T1*VAR	9	2	172.78	0	148	Infty	<.0001	
T1*VAR	9	3	3.9370	0	148	Infty	<.0001	
T1*VAR	10	0	1.7197	0	148	Infty	<.0001	
T1*VAR	10	1	-0.5083	0	148	-Infty	<.0001	
T1*VAR	10	2	161.37	0	148	Infty	<.0001	
T1*VAR	10	3	-1.8757	0	148	-Infty	<.0001	
T1*VAR	11	0	2.9975	0	148	Infty	<.0001	
T1*VAR	11	1	-5.3343	0	148	-Infty	<.0001	
T1*VAR	11	2	-20.8242	0	148	-Infty	<.0001	
T1*VAR	11	3	-8.0523	0	148	-Infty	<.0001	
T1*VAR	12	0	-1.8304	0	148	-Infty	<.0001	
T1*VAR	12	1	-26.6228	0	148	-Infty	<.0001	
T1*VAR	12	2	-169.68	0	148	-Infty	<.0001	
T1*VAR	12	3	-1.0676	0	148	-Infty	<.0001	
T1*VAR	13	0	1.9652	0	148	Infty	<.0001	
T1*VAR	13	1	14.6332	0	148	Infty	<.0001	
T1*VAR	13	2	146.85	0	148	Infty	<.0001	
T1*VAR	13	3	-2.8375	0	148	-Infty	<.0001	
T1*VAR	14	0	-3.0486	0	148	-Infty	<.0001	
T1*VAR	14	1	3.9599	0	148	Infty	<.0001	
T1*VAR	14	2	-102.44	0	148	-Infty	<.0001	
T1*VAR	14	3	4.5347	0	148	Infty	<.0001	
T1*VAR	15	0	0.3947	0	148	Infty	<.0001	
T1*VAR	15	1	-21.2883	0	148	-Infty	<.0001	
T1*VAR	15	2	84.9050	0	148	Infty	<.0001	
T1*VAR	15	3	-1.0111	0	148	-Infty	<.0001	
T1*VAR	16	0	2.4892	0	148	Infty	<.0001	
T1*VAR	16	1	-12.2611	0	148	-Infty	<.0001	
T1*VAR	16	2	-206.07	0	148	-Infty	<.0001	
T1*VAR	16	3	-3.0288	0	148	-Infty	<.0001	
T1*VAR	17	0	-2.8738	0	148	-Infty	<.0001	
T1*VAR	17	1	-3.5455	0	148	-Infty	<.0001	
T1*VAR	17	2	-140.18	0	148	-Infty	<.0001	
T1*VAR	17	3	1.2100	0	148	Infty	<.0001	
T1*VAR	18	0	-2.5740	0	148	-Infty	<.0001	
T1*VAR	18	1	-8.3883	0	148	-Infty	<.0001	
T1*VAR	18	2	-57.5292	0	148	-Infty	<.0001	
T1*VAR	18	3	0.3963	0	148	Infty	<.0001	
T1*VAR	19	0	3.5822	0	148	Infty	<.0001	
T1*VAR	19	1	19.4712	0	148	Infty	<.0001	
T1*VAR	19	2	-47.9383	0	148	-Infty	<.0001	
T1*VAR	19	3	-4.9669	0	148	-Infty	<.0001	
T1*VAR	20	0	-1.9287	0	148	-Infty	<.0001	
T1*VAR	20	1	-1.1866	0	148	-Infty	<.0001	
T1*VAR	20	2	-41.2983	0	148	-Infty	<.0001	
T1*VAR	20	3	0.08435	0	148	Infty	<.0001	

## Lampiran 4. Hasil Analisis Data dengan Efek Tetap Linear

The SAS System 22:13 Saturday, September 17, 2005

### The Mixed Procedure

#### Model Information

Data Set	WORK.TBC
Dependent Variable	Y
Covariance Structures	Unstructured @ Autoregressive, Local Exponential
Subject Effect	Subjek
Estimation Method	REML
Residual Variance Method	Profile
Fixed Effects SE Method	Model-Based
Degrees of Freedom Method	Between-Within

#### Class Level Information

Class	Levels	Values
Subjek	20	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20
VAR	4	0 1 2 3
time	3	0 2 6

#### Dimensions

Covariance Parameters	15
Columns in X	16
Columns in Z	0
Subjects	20
Max Obs Per Subject	12

#### Number of Observations

Number of Observations Read	240
Number of Observations Used	240
Number of Observations Not Used	0

#### Iteration History

Iteration	Evaluations	-2 Res Log Like	Criterion
0	1	2971.46530170	
1	3	1916.55828817	4.01867595
2	4	1915.27678861	1.20522494
3	1	1905.56541119	0.41664833
4	2	1901.93429502	0.98183416
5	3	1901.57308152	0.16598019

## Lampiran 4. (Lanjutan)

The SAS System 22:13 Saturday, September 17, 2005

### The Mixed Procedure

#### Iteration History

Iteration	Evaluations	-2 Res Log Like	Criterion
6	1	1899.60547464	0.01391252
7	1	1898.51988908	0.00003771
8	2	1893.62242688	0.67368337
9	2	1873.08817630	3.13652304
10	2	1867.85335992	2.16740288
11	2	1865.42892429	0.34089502
12	2	1862.80054849	30.89245428
13	1	1839.84611004	312.84071891
14	1	1832.42108761	64.80326075
15	1	1827.76815851	1.25250429
16	1	1825.53937026	0.03727670
17	1	1824.04372302	0.11206593
18	1	1823.15745722	0.00026515
19	1	1822.05599006	0.02322792
20	1	1821.91565212	0.00001976
21	1	1821.90668608	0.00000049
22	1	1821.90640060	0.00000002
23	1	1821.90639211	0.00000000

Convergence criteria met

#### Covariance Parameter Estimates

Cov Parm	Subject	Estimate	Alpha	Lower	Upper
VAR UN(1,1)	Subyek	18.7325	0.05	10.8812	39.6308
UN(2,1)	Subyek	70.2160	0.05	-5.1548	145.59
UN(2,2)	Subyek	1172.58	0.05	683.73	2462.79
UN(3,1)	Subyek	564.65	0.05	14.9305	1114.36
UN(3,2)	Subyek	6698.14	0.05	2270.68	11126
UN(3,3)	Subyek	53465	0.05	29706	123422
UN(4,1)	Subyek	11.5987	0.05	2.8018	20.3956
UN(4,2)	Subyek	90.2260	0.05	29.1350	151.32
UN(4,3)	Subyek	759.87	0.05	293.12	1226.62
UN(4,4)	Subyek	12.1287	0.05	6.9999	25.9774
time AR(1)	Subyek	0.9781	0.05	0.9608	0.9954
EXP VAR 1		-19.0714	0.05	-19.9637	-18.1790
EXP VAR 2		6.1048	0.05	5.5604	6.6492
EXP VAR 3		10.8678	0.05	10.3925	11.3431
Residual		0.5956	.	.	.

## Lampiran 4. (Lanjutan)

The SAS System 22:13 Saturday, September 17, 2005

### The Mixed Procedure

#### Fit Statistics

-2 Res Log Likelihood	1821.9
AIC (smaller is better)	1851.9
AICC (smaller is better)	1854.2
BIC (smaller is better)	1866.8

#### Null Model Likelihood Ratio Test

DF	Chi-Square	Pr > ChiSq
14	1149.56	<.0001

#### Solution for Fixed Effects

Effect	VAR	Estimate	Standard Error	DF	t Value	Pr >  t
T1*VAR	0	0.4644	0.1012	204	4.59	<.0001
T1*VAR	1	-19.5647	2.6769	204	-7.31	<.0001
T1*VAR	2	-89.0659	27.5042	204	-3.24	0.0014
T1*VAR	3	-2.3119	0.3468	204	-6.67	<.0001
T2*VAR	0	1.0657	0.1423	204	7.49	<.0001
T2*VAR	1	-31.8711	2.7896	204	-11.42	<.0001
T2*VAR	2	-171.14	28.0088	204	-6.11	<.0001
T2*VAR	3	-3.8054	0.3559	204	-10.69	<.0001
Age*VAR	0	0.5110	0.04117	204	12.41	<.0001
Age*VAR	1	2.3233	0.3477	204	6.68	<.0001
Age*VAR	2	22.9862	2.5527	204	9.00	<.0001
Age*VAR	3	0.3488	0.03687	204	9.46	<.0001
sex*VAR	0	3.6529	1.8207	204	2.01	0.0461
sex*VAR	1	10.4193	14.9739	204	0.70	0.4873
sex*VAR	2	181.34	106.72	204	1.70	0.0908
sex*VAR	3	2.3924	1.5639	204	1.53	0.1276

#### Type 3 Tests of Fixed Effects

Effect	Num DF	Den DF	F Value	Pr > F
T1*VAR	4	204	37.07	<.0001
T2*VAR	4	204	101.31	<.0001
Age*VAR	4	204	41.88	<.0001
sex*VAR	4	204	1.48	0.2090