

ANALISIS MODEL JALUR LONGITUDINAL BERBASIS GLMM PADA KASUS PASIEN PENDERITA TUBERKULOSIS PARU: STUDI SIMULASI

Adji Fernandes¹, Lalu Ramzy Rahmanda^{*2}, Solimun³

^{1,2,3}Universitas Brawijaya, Malang

Email: ¹fernandes@ub.ac.id, ²ramzyrahmanda@student.ub.ac.id ³solimun@ub.ac.id

^{*}Penulis Korespondensi

(Naskah masuk: 30 Desember 2024, diterima untuk diterbitkan: 19 Juni 2025)

Abstrak

Evaluasi dan *monitoring* pada pasien penderita tuberkulosis paru membutuhkan pengobatan yang tepat. Dalam beberapa tahun terakhir, pada tahap *monitoring* telah ditemukan penanda biologis yang disebut *suPAR* (*soluble urokinase plasminogen activator receptor*) berpotensi sebagai *biomarker* untuk mendiagnosis, prognosis, dan evaluasi penyakit paru. Penelitian ini bertujuan untuk menyelidiki faktor-faktor yang berhubungan dengan pasien tuberkulosis paru dan menentukan faktor yang paling signifikan berdasarkan waktu pengamatan, indeks massa tubuh, dan laju endapan darah. Sampel sebanyak 60 pasien tuberkulosis paru di Malang dievaluasi secara longitudinal setiap dua minggu sekali selama 13 periode. Dalam penelitian ini, kami menggunakan analisis jalur dengan *generalized linear mixed model* (GLMM) dengan metode *Weighted Least Square* (WLS) untuk menyelidiki hubungan antarvariabel terhadap kadar monosit dan kadar *suPAR* pada pasien tuberkulosis paru. dan membandingkan hasilnya dengan *Ordinary Least Square* (OLS). Hasil penelitian menunjukkan bahwa model terbaik adalah GLMM dengan struktur kovarian *unstructured* dengan AIC terkecil dan R^2 terbesar. Selain itu, indeks massa tubuh memiliki pengaruh yang paling signifikan terhadap kadar monosit dan *suPAR* pada pasien TB paru. Oleh karena itu, sangat penting untuk mempertimbangkan indeks massa tubuh pasien dalam evaluasi dan *monitoring* pasien tuberkulosis paru.

Kata kunci: analisis jalur longitudinal, GLMM, simulasi, struktur kovarian, tuberkulosis paru

GLMM-BASED LONGITUDINAL PATH MODEL ANALYSIS IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS: A SIMULATION STUDY

Abstract

Evaluating and monitoring patients with pulmonary tuberculosis needs an appropriate treatment. In recent years, a biological marker called *suPAR* (*soluble urokinase plasminogen activator receptor*) has been identified in the monitoring stage and has the potential as a biomarker for diagnosing, prognosing, and monitoring disease. This study aims to investigate the factors associated with patients with pulmonary tuberculosis and determine the most significant factor based on observation time, BMI, and ESR. A total of 60 patients diagnosed with pulmonary tuberculosis in Malang were included and evaluated longitudinally every two weeks over 13 periods. In this study, we use path analysis with the *generalized linear mixed model* (GLMM) using the *Weighted Least Square* (WLS) method to investigate the relationship between the variables on monocyte and *suPAR* levels in pulmonary tuberculosis patients and compare the results those obtained using the *Ordinary Least Square* (OLS) method. The results demonstrate that the optimal model is the GLMM with an *unstructured* covariance structure, exhibiting the smallest AIC and the largest R^2 . Additionally, body mass index exerts the most significant effect on monocyte and *suPAR* levels in patients with pulmonary tuberculosis. Consequently, considering patient's BMI when evaluating and monitoring patients with pulmonary tuberculosis is imperative.

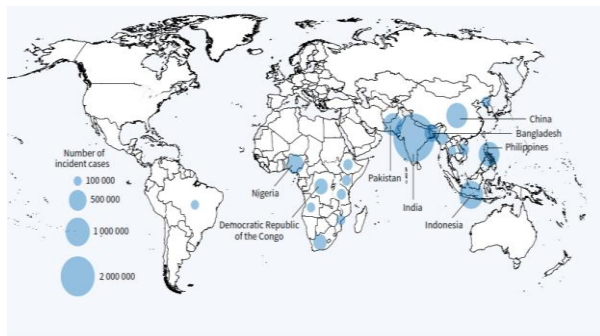
Keywords: covariance structures, GLMM, longitudinal path analysis, pulmonary tuberculosis, simulation

1. PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) memberikan kontribusi yang cukup besar terhadap perkembangan penyakit pada manusia dan dianggap menjadi salah satu penyakit infeksi paling mematikan di dunia. Berdasarkan WHO Report tahun 2022, kasus Tuberkulosis di

Indonesia berada pada peringkat ke-2 dunia setelah India. Jumlah kasus Tuberkulosis di Indonesia pada tahun 2022 diperkirakan mencapai 969 ribu kasus, dimana angka ini naik dibandingkan tahun 2020 dengan 824 ribu kasus. Berdasarkan 969 ribu total perkiraan kasus Tuberkulosis di Indonesia, kasus

yang dilaporkan hanya 443 ribu dan 92% di antaranya dinyatakan mengidap Tuberkulosis Paru (WHO, 2022). Sehingga, upaya pengendalian tuberkulosis paru saat ini sangat diperlukan, dimana upaya pengendalian TB paru saat ini sangat bergantung pada diagnosis yang akurat, pengobatan yang tepat, serta evaluasi dan *monitoring* terhadap pengobatan.



Gambar 1. Negara yang berkontribusi pada perkembangan kasus tuberkulosis paru di dunia

Namun, pengendalian penyakit tuberkulosis paru sangat bergantung pada diagnosis yang akurat, pengobatan yang tepat, *monitoring* dan evaluasi yang efektif. Dalam beberapa tahun terakhir, penanda biologis yang disebut *suPAR* (*Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor*) telah ditemukan untuk digunakan dalam tahap *monitoring*. *SuPAR* merupakan versi larut dari *uPAR* (*Urokinase Plasminogen Activator Receptor*) dan berpotensi menjadi *biomarker* umum dalam diagnosis, prediksi, dan tindak lanjut penyakit paru (Hussain, et al., 2023). Penelitian yang dilakukan oleh (Enocsson, et al., 2021) juga menunjukkan bahwa kadar *suPAR* berdampak pada waktu.

Diagnosis dan evaluasi perkembangan tuberkulosis paru juga dilakukan dengan mengamati kadar monosit di dalam tubuh. Monosit memainkan peran ganda dalam infeksi tuberkulosis, berfungsi sebagai pertahanan anti-mikroba yang penting melalui mekanisme bawaan dan menyebabkan kekebalan terhadap penyakit tuberkulosis. Di sisi lain, kadar monosit juga dapat memicu penyebaran patogen, reaksi inflamasi, dan kerusakan jaringan (Levalett, et al., 2020).

Dalam bidang sains kesehatan, studi longitudinal memainkan peran penting dalam meningkatkan pemahaman mengenai perkembangan dan persistensi penyakit, serta dapat menjawab masalah mengenai bagaimana perubahan yang terjadi pada individu dalam respon. Beberapa penelitian telah membuktikan performa data longitudinal dalam mengidentifikasi perkembangan penyakit, seperti penelitian yang dilakukan oleh Rahmanda, et al (2024) dan Kiplimo, et al (2021). Berkaitan dengan hal tersebut, Verbeke & Mollenberghs (2000) memperkenalkan metode *Generalized Linear Mixed Model* (GLMM) untuk data longitudinal. Metode GLMM dapat mengestimasi dua efek: pertama, efek tetap (*fixed effect*), yang mempertimbangkan

pengaruh perlakuan dan variabel konkomitan; kedua, efek acak (*random effect*), yang dapat mengukur perbedaan dalam individu (*subject-specific*) (Cascarano, et al., 2023). Lebih lanjut, metode dan analisis secara longitudinal diharapkan dapat berkontribusi kepada evaluasi dan *monitoring* pasien penderita tuberkulosis paru.

2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Data Longitudinal

Data longitudinal atau *repeated measurements* merupakan data yang dikumpulkan melalui suatu pengamatan terhadap sejumlah individu atau objek yang dilakukan secara berulang, dimana setiap observasi menghasilkan pengukuran pada titik waktu tertentu untuk suatu individu atau objek (Hu & Szymczak, 2023) (Ahmed & Abdullah, 2024), dimana pengamatan tiap subjek diasumsikan independen, namun pengamatan dalam subjek yang sama diasumsikan dependen. Penerapan analisis jalur pada data longitudinal, mampu mengestimasi karakteristik subjek secara individu dengan memperhatikan adanya dinamika antar waktu dan masing-masing variabel dalam penelitian secara bersama-sama.

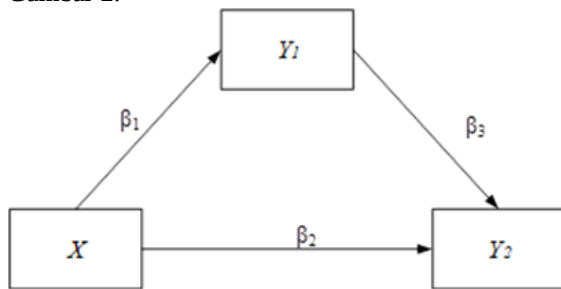
Cara yang dapat dilakukan untuk mempermudah analisis data longitudinal adalah dengan merepresentasikan ke dalam bentuk model statistika. Notasi yang diperlukan dalam pemodelan data longitudinal adalah sebagai berikut. Sebanyak $i = 1, 2, \dots, n$ subjek yang masing-masing memiliki pengamatan berulang $t = 1, 2, \dots, T$ dengan banyaknya pengamatan berulang untuk subjek tidak harus sama. Sehingga secara total terdapat $T = \sum_{i=1}^n t$ pengamatan. Variabel respon dinyatakan dengan yang merupakan variabel respon untuk subjek ke- i pada periode pengamatan ke- t dengan nilai observasi y_{it} . Selanjutnya, $Y_i = (Y_{i1}, \dots, Y_{in})^T$ merupakan vektor data longitudinal.

Karakteristik utama dari data longitudinal adalah pengukuran berulang pada variabel untuk setiap individu/subjek saling berkorelasi, karena data yang dikumpulkan dari waktu ke waktu berasal dari subjek yang sama. Adanya autokorelasi menandakan keeratan hubungan antar pengamatan dalam subjek, sehingga mengabaikan hal ini pada analisis data akan mengakibatkan ketidaktepatan atau bias pada hasil yang diperoleh. Oleh karena itu, pada analisis data longitudinal, yang menjadi pertimbangan utama adalah untuk menggabungkan pengukuran berulang yang berkorelasi, seperti pada analisis multivariat (Wu & Qiu, 2021). Lebih lanjut, menurut Wu & Qiu (2021), pada analisis data longitudinal, terdapat tiga pendekatan yang biasa digunakan, yaitu (1) *mixed effect model*, (2) *generalized estimating equation* (GEE) model, dan (3) *transitional model*.

2.2. Analisis Jalur

Analisis jalur merupakan metode analisis multivariat, sekaligus pengembangan dari analisis

regresi yang digunakan untuk menganalisis hubungan kausalitas yang melibatkan variabel endogen dan eksogen, dimana nantinya akan diperoleh penduga jalur yang efisien. Dalam analisis jalur juga dapat dilakukan pengujian terhadap pengaruh langsung dan tak langsung, dimana pengaruh langsung merupakan besarnya pengaruh langsung antara variabel eksogen terhadap variabel endogen. Sedangkan pengaruh tidak langsung merupakan besarnya pengaruh variabel eksogen yang secara tidak langsung mempengaruhi variabel endogen melalui suatu variabel yang menghubungkan keduanya (Wardani & Darnius, 2022). Pengaruh pada analisis jalur dibedakan menjadi tiga jenis (Fernandes, et al., 2019), yaitu pengaruh langsung, pengaruh tidak langsung, dan pengaruh total. Salah satu komponen yang dianggap penting dalam analisis jalur, yaitu diagram jalur. Diagram jalur dapat menggambarkan hubungan yang terjadi antara variabel eksogen dan endogen. Bentuk diagram jalur sederhana ditunjukkan pada Gambar 2.



Gambar 2. Diagram jalur Sederhana

Berdasarkan Gambar 2.4, dapat dibentuk model analisis jalur seperti pada persamaan (1) dan persamaan (2).

$$Y_{1i} = \beta_{01} + \beta_1 X_i + \varepsilon_{1i} \quad (1)$$

$$Y_{2i} = \beta_{02} + \beta_2 X_i + \beta_3 Y_{1i} + \varepsilon_{2i}; i = 1, 2, \dots, n \quad (2)$$

Keterangan:

Y_i : Variabel endogen pada subjek ke-i

X_i : Variabel eksogen pada subjek ke-i

β_i : Koefisien jalur ke-i

ε_i : Residual yang diasumsikan berdistribusi

normal, identik, dan independen

$$(\varepsilon_i \sim N(\mu, \sigma^2))$$

2.3. Generalized Linear Mixed Model

Model GLMM merupakan gabungan dari analisis dua-tahap pada analisis data longitudinal. Analisis dua-tahap dijabarkan sebagai berikut.

Tahap I:

Pada tahap ini, Y_{it} merepresentasikan respon yang diamati untuk individu ke-i pada periode waktu ke-t.

$$Y_{it} = Z_{it}\beta_{it} + \varepsilon_{it} \quad (3)$$

Tahap II:

Pada tahap ini, model regresi multivariat digunakan untuk menjelaskan variabel dalam subjek, yang ditunjukkan oleh β_i dalam bentuk:

$$\beta_i = K_i\beta + b_i \quad (4)$$

Dengan mensubstitusikan persamaan (4) ke dalam persamaan (3), diperoleh model GLMM sebagai berikut.

Generalized Linear Mixed Model (GLMM) hasil penggabungan analisis dua tahap pada data longitudinal ditunjukkan oleh persamaan (2.26).

$$\tilde{Y}_{it} = \tilde{X}_{it}\tilde{\beta} + \tilde{Z}_{it}\tilde{\alpha} + \varepsilon_{it} \quad (5)$$

Model pada persamaan di atas mengasumsikan vektor pengukuran berulang (*repeated measurements*) mengikuti model regresi linier dengan parameter populasi-spesifik, β (yaitu, sama untuk semua subjek) dan parameter subjek-spesifik α . α diasumsikan bersifat acak sehingga biasa disebut efek acak (Verbeke & Molenberghs, 2000).

3. METODE PENELITIAN

3.1. Pengumpulan Data

Data yang digunakan yaitu data mengenai status kecemasan dan depresi pada pasien pengidap tuberkulosis paru yang dievaluasi setiap dua minggu sekali selama 6 bulan pengobatan (minggu ke-0, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, dan 24).

Data diperoleh dari Rumah Sakit Saiful Anwar Kota Malang (RSSA, 2022). Studi longitudinal ini melibatkan 60 pasien pengidap tuberkulosis paru untuk pasien yang memenuhi kriteria sebagai berikut.

- (1) Data lengkap (seimbang), artinya pasien tersebut kontrol rutin sepanjang 13 periode pengamatan,
- (2) Pasien penderita Tuberkulosis Paru baru (bukan kambuhan),
- (3) Pasien mengikuti terapi OAT (Obat Anti Tuberkulosis),
- (4) Pasien berusia antara 25-50 tahun.

3.2. Metode Statistika

Untuk menginvestigasi faktor-faktor yang berhubungan dengan pasien tuberkulosis paru dan menentukan faktor yang paling signifikan berdasarkan waktu pengamatan, indeks masa tubuh, dan laju endapan darah terhadap kadar monosit dan kadar suPAR, digunakan analisis jalur longitudinal dengan pendekatan GLMM menggunakan *weighted least square* (WLS) dengan tiga struktur kovarian, yaitu *compound symmetry* (CS), *first-order autoregressive* (AR (1)), dan *unstructured* (US). Penelitian ini berfokus pada studi simulasi dengan berbagai tingkatan autokorelasi, dimana penentuan tingkat autokorelasi yang digunakan berdasarkan (Mukaka, 2012), yaitu tingkat korelasi sangat rendah

($|\rho| = 0,1 - 0,3$), tingkat autokorelasi rendah ($|\rho| = 0,3 - 0,5$), dan tingkat autokorelasi sedang ($|\rho| = 0,5 - 0,7$).

4. HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1. Statistika Deskriptif

Penelitian ini membahas mengenai pengembangan analisis jalur dengan pendekatan *Generalized Linear Mixed Model* (GLMM) yang melibatkan efek tetap dan efek acak pada variabel eksogen, dimana pendugaan dilakukan dengan menggunakan *Weighted Least Square* (WLS). Data yang digunakan adalah data pasien penderita Tuberkulosis Paru tahun 2022 yang diperoleh dari Rumah Sakit Saiful Anwar (RSSA) Kota Malang, yang dikumpulkan selama 6 bulan pengobatan sehingga data pada penelitian ini tergolong data longitudinal. Variabel eksogen yang digunakan adalah Waktu Pengamatan (X_1), Indeks Massa Tubuh (X_2), Laju Endapan Darah (X_3), sedangkan variabel endogen adalah Kadar Monosit (Y_1) dan Kadar suPAR (Y_2). Tabel 1 menunjukkan gambaran umum mengenai variabel-variabel yang digunakan.

Tabel 1. Statistika Deskriptif

Variabel	Minimum	Maksimum	Rata-Rata
IMT	15,57 kg/m ²	28,31 kg/m ²	22,26 kg/m ²
LED	3,00 mm/jam	124,00 mm/jam	33,55 mm/jam
Monosit	0,34 10 ³ /mL	1,17 10 ³ /mL	0,75 10 ³ /mL
suPAR	0,33 mL	1,42 mL	0,78 mL

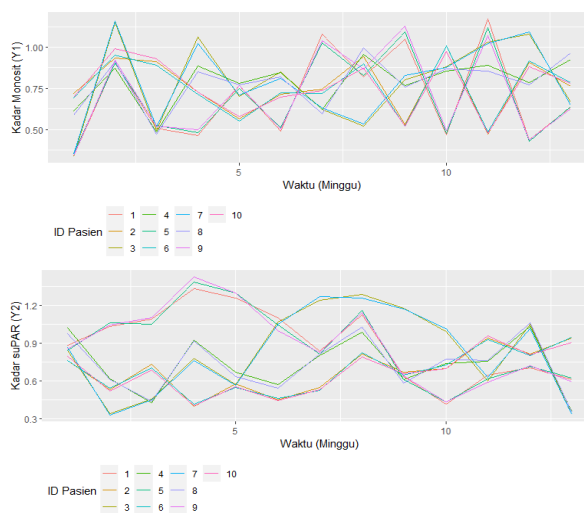
Tabel 1 menunjukkan karakteristik umum yang dimiliki oleh masing-masing variabel eksogen dan endogen yang digunakan. Pada variabel Indeks Masa Tubuh diperoleh rata-rata 22,26 kg/m², dimana secara umum pasien memiliki indeks massa tubuh yang tergolong normal. WHO (2010) menyatakan bahwa indeks massa tubuh untuk dewasa berkisar antara 18,5 – 24,9 kg/m². Selanjutnya, pada variabel Laju Endapan Darah diperoleh rata-rata 33,50 mm/jam, dimana hal tersebut menunjukkan bahwa adanya ketidaknormalan pada laju endapan data pasien. (Tishkowsky & Gupta, 2023) menyatakan bahwa laju endapan darah normal pada individu berumur dibawah 50 tahun berkisar antara 15 – 20 mm/jam dan 20 – 30 mm/jam untuk individu berumur diatas 50 tahun. Tingginya laju endapan darah yang diperoleh pada pasien menunjukkan adanya inflamasi yang disebabkan oleh penyakit (Taye, 2020). Selanjutnya pada variabel Kadar Monosit diperoleh rata-rata 0,75 10³/mL, dimana hal ini menunjukkan bahwa secara umum pasien memiliki kadar monosit yang tergolong normal. Menurut (Mangaongkar, et al., 2021) kadar monosit normal berkisar antara 0,2 10³/mL – 0,8 10³/mL. selanjutnya, pada variabel Kadar suPAR diperoleh rata-rata 0,78 mL, dimana hasil ini digunakan sebagai acuan awal dalam melihat perkembangan kadar suPAR pada pasien selama periode pengobatan.

4.2. Eksplorasi Data

Eksplorasi pola data sangat penting dilakukan untuk menentukan struktur awal model, berupa rata-rata (efek tetap) dan varian (efek acak), sehingga diperoleh model GLMM awal. Eksplorasi ini dilakukan terhadap profil individu, distribusi marginal respon, dan struktur korelasi.

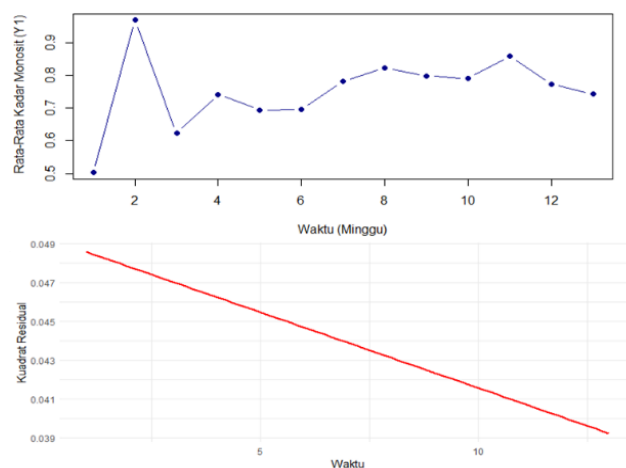
1) Eksplorasi Profil Individu

Eksplorasi ini menggambarkan bagaimana perubahan respon pada setiap subjek yang diamati terhadap waktu, sehingga dapat diketahui variasi atau keragaman pada perubahan respon di dalam subjek dan antar subjek yang diamati. Respon yang diamati yaitu kadar monosit dan kadar suPAR pada pasien penderita tuberkulosis Paru. Eksplorasi profil individu kadar monosit (Y_1) dan kadar suPAR (Y_2) ditunjukkan pada Gambar 3.



Gambar 3. Profil Individu Kadar Monosit (atas) dan kadar suPAR (bawah)

2) Eksplorasi Marginal



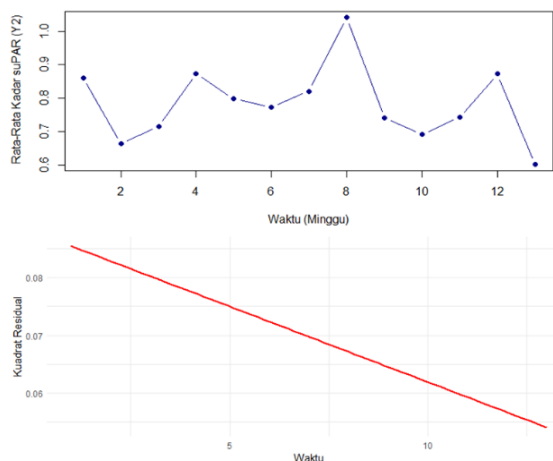
Gambar 4. Struktur rata-rata (atas) dan struktur ragam (bawah) kadar monosit terhadap waktu

Tabel 2. Hasil Simulasi Data pada Tingkat Autokorelasi Sangat Rendah

r	Metode Estimasi							
	OLS		CS		AR(1)		US	
	R ²	AIC	R ²	AIC	R ²	AIC	R ²	AIC
1	0,225	13,602	0,737	3,805	0,913	0,425	0,708	4,356
2	0,266	12,831	0,792	2,746	0,900	0,673	0,671	5,074
3	0,361	11,018	0,753	3,501	0,905	0,575	0,618	6,089
4	0,221	13,697	0,743	3,690	0,894	0,802	0,695	4,614
5	0,329	11,614	0,733	3,874	0,925	0,209	0,753	3,492
6	0,386	10,525	0,702	4,470	0,901	0,667	0,636	5,735
7	0,239	13,339	0,815	2,301	0,908	0,521	0,721	4,116
8	0,320	11,795	0,701	4,483	0,933	0,050	0,767	3,235
9	0,271	12,736	0,785	2,878	0,905	0,584	0,575	6,912
10	0,323	11,727	0,716	4,214	0,895	0,781	0,720	4,133
$\bar{x}$	0,294	12,288	0,748	3,596	0,908	0,529	0,686	4,776

Tabel 3. Hasil Simulasi Data pada Tingkat Autokorelasi Rendah

r	Metode Estimasi							
	OLS		CS		AR(1)		US	
	R ²	AIC	R ²	AIC	R ²	AIC	R ²	AIC
1	0,210	14,385	0,801	4,072	0,893	2,475	0,850	3,219
2	0,178	14,929	0,860	3,044	0,829	3,578	0,836	3,470
3	0,280	13,159	0,882	2,671	0,750	4,968	0,791	4,256
4	0,184	14,828	0,806	3,982	0,911	2,163	0,883	2,648
5	0,345	12,029	0,766	4,680	0,792	4,231	0,904	2,288
6	0,227	14,091	0,792	4,223	0,867	2,928	0,822	3,704
7	0,283	13,101	0,790	4,266	0,910	2,175	0,788	4,308
8	0,328	12,321	0,846	3,297	0,763	4,736	0,891	2,508
9	0,262	13,473	0,907	2,233	0,756	4,867	0,859	3,068
10	0,330	12,279	0,820	3,735	0,805	4,001	0,780	4,442
$\bar{x}$	0,263	13,460	0,827	3,620	0,828	3,612	0,840	3,391



Gambar 5. Struktur rata-rata (atas) dan struktur ragam (bawah) kadar suPAR terhadap waktu

Eksplorasi ini dilakukan melalui eksplorasi terhadap struktur rata-rata (*mean structure*) dan struktur ragam (*variance structure*). Kesimpulan terhadap efek tetap pada model akan diperoleh dari hasil eksplorasi terhadap struktur rata-rata, sedangkan struktur ragam memberikan kesimpulan awal

mengenai perlu atau tidaknya menyertakan efek acak selain efek tetap ke dalam model. Eksplorasi distribusi marginal kadar monosit dan kadar suPAR pasien ditunjukkan pada Gambar 4 dan Gambar 5.

4.3. Studi Simulasi

Studi simulasi ini bertujuan untuk memperoleh model yang paling tepat dalam memodelkan data penyakit Tuberkulosis Paru berdasarkan waktu pengamatan, indeks massa tubuh, dan laju endapan darah terhadap kadar monosit dan kadar suPAR pada masing-masing tingkat autokorelasi yang telah ditentukan. Metode estimasi yang digunakan untuk membandingkan performa model GLMM yang terbentuk, yaitu berdasarkan struktur kovarian *compound symmetry* (CS), *first-order autoregressive* (AR(1)), dan *unstructured* (US). Selain itu juga dilakukan perbandingan dengan model tanpa pembobot (OLS). Untuk setiap jenis pembobot, dilakukan pengulangan sebanyak 10 pengulangan. Pengulangan ini bertujuan untuk melihat konsistensi model yang digunakan dalam menangkap data dengan berbagai tingkat autokorelasi. Adapun model terbaik dipilih berdasarkan nilai AIC terkecil.

Tabel 4. Hasil Simulasi Data pada Tingkat Autokorelasi Sedang

r	Metode Estimasi							
	OLS		CS		AR(1)		US	
	R2	AIC	R2	AIC	R2	AIC	R2	AIC
1	0,440	14,930	0,849	3,732	0,738	6,778	0,979	0,148
2	0,487	13,642	0,884	2,775	0,744	6,594	0,972	0,358
3	0,543	12,108	0,902	2,268	0,793	5,249	0,978	0,181
4	0,521	12,728	0,873	3,072	0,785	5,472	0,974	0,304
5	0,530	12,480	0,886	2,705	0,720	7,276	0,979	0,159
6	0,480	13,851	0,811	4,781	0,780	5,619	0,968	0,474
7	0,489	13,599	0,911	2,021	0,760	6,173	0,974	0,285
8	0,489	13,595	0,805	4,924	0,734	6,879	0,971	0,374
9	0,514	12,902	0,876	2,978	0,775	5,758	0,981	0,105
10	0,493	13,482	0,811	4,771	0,697	7,905	0,983	0,057
$\bar{x}$	0,499	13,332	0,861	3,403	0,753	6,370	0,976	0,245

1). GLMM dengan tingkat autokorelasi sangat rendah

Kondisi pertama yaitu simulasi data longitudinal dengan tingkat autokorelasi sangat rendah. Tingkat autokorelasi sangat rendah berkisar antara 0,1-0,3. Tingkat autokorelasi yang sangat rendah menandakan bahwa pengamatan pada periode waktu tertentu hampir tidak ditentukan oleh hasil dari pengamatan sebelumnya. Hasil simulasi data dapat dilihat pada Tabel 2.

Berdasarkan Tabel 2, koefisien determinasi total dan nilai AIC yang dihasilkan menunjukkan bahwa secara umum, model *first-order autoregressive* (AR(1)) merupakan model terbaik yang dapat mengakomodir data dengan tingkat autokorelasi sangat rendah.

2). GLMM dengan tingkat autokorelasi rendah

Tingkat korelasi rendah berkisar antara 0,3-0,5. Tingkat autokorelasi yang rendah menandakan bahwa pengamatan pada periode waktu tertentu tidak banyak ditentukan oleh hasil dari pengamatan sebelumnya. Adapun hasil simulasi data dapat dilihat pada Tabel 3.

Berdasarkan Tabel 3, berdasarkan koefisien determinasi total dan nilai AIC yang diperoleh, ketiga model, yaitu model *compound symmetry*, *first-order autoregressive* (AR(1)), dan *unstructured* memiliki kemampuan yang sama dalam mengakomodir data dengan tingkat autokorelasi rendah.

3) GLMM dengan tingkat autokorelasi sedang

Tingkat korelasi rendah berkisar antara 0,5 – 0,7. Tingkat autokorelasi sedang menandakan bahwa pengamatan pada periode waktu tertentu ditentukan oleh hasil dari pengamatan sebelumnya. Adapun hasil simulasi data dapat dilihat pada Tabel 4.

Berdasarkan Tabel 4, koefisien determinasi total dan nilai AIC yang dihasilkan menunjukkan bahwa secara umum, model *unstructured* merupakan model terbaik yang dapat mengakomodir data dengan tingkat autokorelasi sangat sedang.

Selanjutnya, model terbaik yang dapat mengakomodir data pada semua tingkatan autokorelasi pada data simulasi ditunjukkan oleh Tabel 5.

Tabel 5. Rata-Rata Nilai Koefisien Determinasi Total dan Nilai AIC untuk Semua Tingkat Autokorelasi Data Simulasi

Metode Estimasi	Koefisien Determinasi Total	AIC
OLS	0,352	13,026
CS	0,829	3,504
AR(1)	0,812	3,540
US	0,834	2,804

Berdasarkan Tabel 5, model GLMM dengan pembobot, baik *compound symmetry*, *first-order autoregressive* (AR(1)), dan *unstructured* lebih baik daripada model tanpa pembobot, dimana kebaikan model yang dihasilkan 2,4 kali lebih baik dibandingkan dengan model tanpa pembobot. Selanjutnya, model terbaik yang mampu mengakomodir semua kondisi tingkat autokorelasi yaitu model dengan pembobot *unstructured*. Hal ini terlihat dari nilai AIC terkecil yang diperoleh sebesar 2,804 dengan nilai koefisien determinasi sebesar 0,834. Dengan kata lain, model *unstructured* mampu menjelaskan fenomena yang terjadi sebesar 83%, sedangkan 17 % lainnya dijelaskan oleh faktor diluar model.

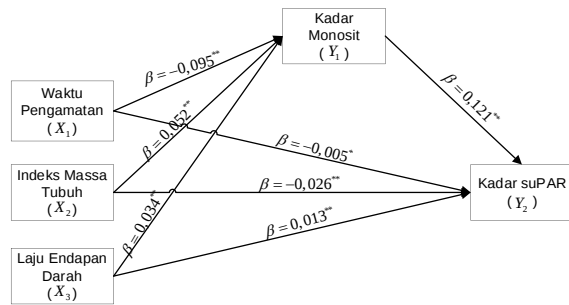
4.4. Analisis Jalur dengan GLMM pada Pasien Penderita Tuberkulosis Paru

Berdasarkan simulasi data, model terbaik yang dapat mengakomodir semua tingkat autokorelasi adalah model *unstructured*, sehingga model tersebut akan digunakan untuk mengetahui faktor signifikan yang mempengaruhi kadar monosit dan kadar suPAR pada pasien penderita tuberkulosis paru. Persamaan jalur yang terbentuk yaitu sebagai berikut.

$$Y_{1t} = 1,85849 - 0,09586X_{1t} + 0,05221X_{2t} + 0,03484X_{3t}$$

$$Y_{2t} = 0,70347 - 0,00576X_{1t} - 0,02646X_{2t} + 0,001377X_{3t} + 0,12150Y_{1t}$$

Selanjutnya, hasil pengujian hipotesis menunjukkan bahwa waktu pengamatan, indeks massa tubuh, dan laju endapan darah berpengaruh secara signifikan terhadap perkembangan kadar monosit dan kadar suPAR pada pasien penderita tuberkulosis paru dengan koefisien determinasi sebesar 0,977 dan nilai AIC 0,052. Secara visual, hasil pengujian hipotesis disajikan pada Gambar 6.



Gambar 6. Diagram jalur Hasil pegujian hipotesis pada model kovarian unstructured

Keterangan: ** : Signifikan pada taraf signifikansi 0,01
 * : Signifikan pada taraf signifikansi 0,05

Penerapan analisis jalur longitudinal pada penelitian ini digunakan untuk melihat bagaimana perkembangan penyakit Tuberkulosis Paru berdasarkan waktu pengamatan, indeks massa tubuh, dan laju endapan darah terhadap kadar monosit dan kadar suPAR pada pasien. Kadar monosit dan kadar suPAR merupakan biomarker yang saat ini berkembang dalam monitoring dan evaluasi pada penyakit Tuberkulosis Paru, dimana penurunan kadar monosit dan kadar suPAR pada pasien mengindikasikan adanya perkembangan yang positif terhadap penyakit, begitu pula sebaliknya (Rasmussen, dkk., 2021).

Berdasarkan model terbaik yang diperoleh, kadar monosit pada pasien secara signifikan dipengaruhi oleh waktu pengamatan, dimana kadar monosit pada pasien yang rutin melakukan kontrol dan mengikuti terapi OAT (Obat Anti Tuberkulosis) masing-masing akan menurun pada tiap periode pengamatan sebesar $0,095 \times 103/\text{mL}$. Sedangkan kadar suPAR pada pasien yang rutin melakukan kontrol dan mengikuti terapi OAT (Obat Anti Tuberkulosis) masing-masing akan menurun pada tiap periode pengamatan sebesar $0,005 \text{ mL}$. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian OAT pada pasien penderita Tuberkulosis Paru dapat menurunkan risiko Tuberkulosis dan meningkatkan proses penyembuhan.

Selanjutnya, indeks massa tubuh juga salah satu faktor yang secara signifikan dapat mempengaruhi kadar monosit dan kadar suPAR pada pasien, dimana semakin tinggi indeks massa tubuh yang dimiliki, maka akan meningkatkan kadar monosit, namun semakin tinggi indeks massa tubuh pasien justru akan menurunkan kadar suPAR pada pasien masing-masing sebesar $0,052 \times 103/\text{mL}$ dan $-0,026 \text{ L}$. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh (Choi, et al., 2021) yang menjelaskan bahwa indeks massa tubuh memiliki hubungan yang berkebalikan terhadap perkembangan penyakit Tuberkulosis yang dilihat dari kadar suPAR pasien, dimana resiko Tuberkulosis pada pasien dengan berat badan berlebih (*overweight*) dan obesitas lebih rendah daripada pasien dengan indeks massa tubuh normal.

Hasil yang diperoleh juga menunjukkan bahwa laju endapan darah juga berpengaruh secara

signifikan terhadap perkembangan kadar monosit dan kadar suPAR, dimana semakin tinggi laju endapan darah yang dimiliki oleh pasien, maka akan akan meningkatkan kadar monosit dan kadar suPAR masing-masing sebesar $0,034 \times 103/\text{mL}$ dan $0,013 \text{ mL}$. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh (Levalett, et al., 2020) dimana tingginya kadar monosit dalam tubuh pasien menandakan bahwa adanya inflamasi penyakit.

Selanjutnya, kadar monosit juga berpengaruh secara signifikan terhadap perkembangan kadar suPAR pada pasien selama periode pengobatan, dimana semakin tinggi kadar monosit dalam tubuh pasien maka kadar suPAR juga akan meningkat. Hal ini mendukung penelitian yang mengatakan bahwa suPAR merupakan salah satu *biomarker* yang kuat dalam monitoring dan evaluasi pasien Tuberkulosis Paru pada pasien dengan tipe darah yang berbeda (Kusnir, et al., 2020), sehingga *monitoring* pemberian OAT secara rutin, pengecekan indeks massa tubuh, perkembangan laju endapan darah, dan kadar monosit dalam tubuh pasien selama periode pengobatan sangat perlu untuk dilakukan dalam rangka penyembuhan penyakit Tuberkulosis Paru.

Dalam penelitian ini, waktu sebagai efek acak juga diikutsertakan sehingga dapat diketahui bagaimana pengaruh waktu terhadap perkembangan kadar monosit dan kadar suPAR pada masing-masing pasien. Berdasarkan hasil yang diperoleh, diketahui bahwa waktu sebagai efek acak berpengaruh secara signifikan terhadap kadar monosit dan kadar suPAR pada pasien 1, 3, 5, 7, 8, dan 9. Hal ini menunjukkan bahwa adanya variasi pengaruh waktu pada masing-masing pasien. Pada pasien 2, efek acak waktu hanya berpengaruh pada kadar monosit namun tidak mempengaruhi perkembangan kadar suPAR. Selanjutnya pada pasien 4, efek acak waktu hanya berpengaruh terhadap kadar suPAR, namun tidak mempengaruhi perkembangan kadar monosit. Sedangkan pada pasien 6, efek acak waktu tidak berpengaruh terhadap perkembangan kadar monosit maupun kadar suPAR. Hal ini menunjukkan bahwa selain dapat menggambarkan perkembangan penyakit secara umum, model GLMM juga mampu mengakomodir bagaimana perkembangan penyakit pada masing-masing pasien.

Selanjutnya, hasil pengujian terhadap pengaruh tidak langsung menunjukkan bahwa pengaruh waktu pengamatan, indeks massa tubuh, dan laju endapan darah sebagai efek tetap berpengaruh secara signifikan terhadap kadar suPAR pada pasien melalui kadar monosit. Lebih lanjut, hasil pengujian pengaruh tidak langsung dengan mengikutsertakan efek acak waktu menunjukkan bahwa waktu pengamatan berpengaruh secara signifikan terhadap kadar suPAR pada masing-masing pasien.

KESIMPULAN

Hasil simulasi data pada model jalur longitudinal berbasis GLMM berdasarkan tiga struktur kovarian menunjukkan bahwa model dengan struktur kovarian *unstructured* merupakan model terbaik dalam memodelkan variabel-variabel yang mempengaruhi kadar monosit dan kadar suPAR pada pasien penderita Tuberkulosis Paru. Hal ini dibuktikan dengan fleksibilitas model GLMM dengan struktur *unstructured* dalam mengkaomodir data dengan berbagai tingkatan autokorelasi (rendah, sedang, dan tinggi). Penelitian ini menggunakan dua variabel endogen dengan data bersifat kontinu dan hanya berfokus pada simulasi data dengan berbagai tingkatan autokorelasi, penelitian selanjutnya dapat mengembangkan model GLMM data longitudinal pada data biner yang lebih kompleks dengan menyertakan efek acak individu.

DAFTAR PUSTAKA

- AHMED, N. N. & ABDULLAH, S. N., 2024. Cluster Analysis on Logitudinal Data of Patients with Kidney Dialysis Using a Smoothing Cubic B-Spline Model. *International Journal of Mathematics, Statistics, and Computer Science*, Volume 2, pp. 85-95.
- CASCARANO, A. ET AL., 2023. Machine and deep learning for longitudinal biomedical data: a review of methods and applications. *artificial intelligence review*, Issue https://doi.org/10.1007/s10462-023-10561-w, pp. 1-61.
- CHOI, H. ET AL., 2021. Body Mass Index, Diabetes, and Risk of Tuberculosis: A Retrospective Cohort Study. *Frontiers in Nutrition*, pp. 1-11.
- ENOCSSON, H., LUKIC, T., ZIEGELASCH, M. & KASTBOM, A., 2021. Serum Levels of The Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor (suPAR) Correlates with Disease Activity in Early Rheumatoid Arthritis and Reflect Joint Damage Over Time. *Translational Research*, pp. 142-149.
- FERNANDES, A. A. R. ET AL., 2019. *Smoothing Spline Nonparametric Path: Application for The Green Product and Green Marketing Strategy towards Green Product Purchasing Intention*. s.l., s.n.
- HU, J. & SZYMCAK, S., 2023. A review on longitudinal data analysis with random forest. *Briefings in Bioinformatics*, 24(2), pp. 1-11.
- HUSSAIN, Y. A., MOHAMMED, K. & ALI, N., 2023. Potential Immunological Biomarker for Diagnosis and Prognosis of Tuberculosis. *European Journal of Biomedical Research*, 2(1), pp. 17-22.
- KIPLIMO, R. ET AL., 2021. Longitudinal-Survival Models for Case-Based Tuberculosis Progression. *Frontiers in Public Health*, 9(543750), pp. 1-10.
- KUSNIR, P., DOHAL, M., PORVAZNIK, I. & MOKRY, J., 2020. Serum Inflammation Markers in Tuberculosis. *Acta Medica Martiniana*, 20(3), pp. 103-113.
- LEVALETT, L., ORTEGA, H. & BARRERA, L. F., 2020. Infection of Monocyte From Tuberculosis Patients With Two Virulent Clinical Isolated of Mycobacterium Tuberculosis Induces Alterations in Myeloid Effector Functions. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, pp. 1-17.
- MANGAONGKAR, A. A., TANDE, A. J. & BEKELE, D. I., 2021. Differential Diagnosis and Workup of Monocytosis: A Systematic Approach to A Common Hematologic Finding. *CURrent Hematologic Malignancy Reports*, 16(3), pp. 267-275.
- MUKAKA, M. M., 2012. Statistics Corner: A Guide to Appropriate Use of Correlation Coefficient in Medical Research. *Malawi Medical Journal*, 24(3), pp. 69-71.
- RAHMANDA, L. R. ET AL., 2024. Performance of Neural Network in Predicting Mental Health Status of Patients with Pulmonary Tuberculosis: A Longitudinal Study. *Media Statistika*, 16(2), pp. 124-135.
- RSSA, 2022. *Data Pasien Tuberkulosis Paru*. Malang: Rumah Sakit Saiful Anwar.
- TAYE, M. A., 2020. Sedimentation Rate of Erythrocyte from Physics Prospective. *The European Physical Journal E*, 43(3), pp. 1-7.
- TISHKOWSKI, K. & GUPTA, V., 2023. *Erithrocyte Sedimentation Rate*. [Online] ed. s.l.:StatPearls Publishing.
- VERBEKKE, G. & MOLENBERGHS, G., 2000. *Linear Mixed Model for Longitudinal Data*. New York: Springer Verlag.
- WARDANI, Y. & DARNIUS, O., 2022. Path Analysis Model in Determining The Crime Rate During Covid 19 Pandemic in North Sumatera. *Journal of Mathematics Technology and Education*, 1(2), pp. 209-221.
- WHO, 2022. *Global Tuberculosis Report 2022*, Geneva: World Health Organization.
- WU, L. & QIU, J., 2021. *Applied Multivariate Statistical Analysis and Related Topics with R*. France: Science Press.