

Pengaruh Suplementasi Vitamin D dan BMI terhadap LVEF dengan Pendekatan *Generalized Additive Models Longitudinal*

Dita Amelia^{1*}, Suliyanto², Victoria Anggia Alexandra³, Adelia Frielady Yosifa⁴, Syavrilia Alfiatur Rakhma⁵, Agnes Happy Julianto⁶

^{1,2,3,4,5} Program Studi Statistika, Departemen Matematika, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Airlangga, Surabaya Indonesia
e-mail: dita.amelia@fst.unair.ac.id

Diajukan: 11 Desember 2024, Diperbaiki: 17 Maret 2025, Diterima: 18 Maret 2025

Abstrak

Penyakit Kardiovaskular (PKV) adalah penyebab utama kematian global, dengan *Left Ventricular Ejection Fraction* (LVEF) sebagai indikator kunci fungsi jantung. Penelitian ini mengeksplorasi pengaruh suplementasi vitamin D dan *Body Mass Index* (BMI) terhadap LVEF menggunakan pendekatan *Generalized Additive Models* (GAM) pada data longitudinal 47 pasien lansia dengan hipovitaminosis D yang menjalani operasi ortopedi. Data LVEF diukur sebelum operasi serta pada 1, 3, dan 6 bulan setelah intervensi. Metode GAM digunakan untuk menangkap hubungan non-linear antar variabel dengan struktur korelasi kerja (*working correlation structure*) seperti *Independence*, *Exchangeable*, *Unstructured*, dan *Autoregressive-1* (AR-1). Hasil penelitian menunjukkan adanya peningkatan signifikan kadar vitamin D dan LVEF setelah suplementasi, sementara BMI relatif stabil selama periode pengamatan. Model GAM terbaik dengan struktur korelasi AR-1 memiliki nilai *Quasi Information Criterion* (QIC) minimum sebesar 443,47, menunjukkan hubungan kompleks antara vitamin D dan LVEF serta hubungan linier BMI terhadap LVEF. Vitamin D menunjukkan efek non-linear signifikan pada peningkatan LVEF, sedangkan setiap kenaikan 1 poin BMI meningkatkan LVEF sebesar 0,291%. Penelitian ini menegaskan pentingnya suplementasi vitamin D dalam meningkatkan fungsi jantung pada pasien lansia dengan hipovitaminosis D, mendukung pengembangan kebijakan kesehatan berbasis bukti.

Kata Kunci: Generalized Additive Models, Longitudinal

Abstract

Cardiovascular diseases (CVD) are the leading cause of global mortality, with *Left Ventricular Ejection Fraction* (LVEF) being a key indicator of heart function. This study explores the impact of vitamin D supplementation and *Body Mass Index* (BMI) on LVEF using *Generalized Additive Models* (GAM) in longitudinal data from 47 elderly patients with hypovitaminosis D undergoing orthopedic surgery. LVEF was measured before surgery and at 1, 3, and 6 months post-intervention. GAM was employed to capture nonlinear relationships between variables with working correlation structures such as *Independence*, *Exchangeable*, *Unstructured*, and *Autoregressive-1* (AR-1). The findings revealed a significant increase in vitamin D levels and LVEF following supplementation, while BMI remained relatively stable throughout the observation period. The best GAM model with AR-1 correlation structure achieved the lowest *Quasi Information Criterion* (QIC) score of 443.47, indicating a complex relationship between vitamin D and LVEF and a linear relationship between BMI and LVEF. Vitamin D demonstrated a significant nonlinear effect on LVEF improvement, whereas a 1-point increase in BMI raised LVEF by 0.291%. This study underscores the importance of vitamin D supplementation in enhancing heart function among elderly patients with hypovitaminosis D, supporting the development of evidence-based health policies.

Keywords: Generalized Additive Models, Longitudinal

1 Pendahuluan

Penyakit Kardiovaskular (PKV) masih menjadi salah satu penyebab utama kematian di dunia dengan angka kematian hingga menyentuh 17,9 juta atau setara dengan 31% dari seluruh kematian di dunia setiap tahunnya [1]. Salah satu indikator yang sering digunakan untuk menilai fungsi jantung adalah Fraksi Ejeksi Ventrikel Kiri (*Left Ventricular Ejection Fraction*, LVEF) yang mencerminkan persentase darah yang dipompa dari ventrikel kiri setiap kali jantung berkontraksi. Penurunan LVEF sering dikaitkan dengan gagal jantung, menurunkan kualitas hidup, dan meningkatkan risiko kematian [2].

Vitamin D telah menjadi topik yang semakin diperhatikan dalam riset kesehatan kardiovaskular. Kekurangan vitamin D telah dikaitkan dengan peningkatan risiko berbagai penyakit kardiovaskular, seperti hipertensi, aterosklerosis, dan gangguan fungsi ventrikel kiri. defisiensi vitamin D berkorelasi dengan peningkatan risiko gagal jantung dan disfungsi ventrikel kiri pada pasien dengan gangguan kardiovaskular [3].

Body Mass Index (BMI) memainkan peran penting dalam memengaruhi fungsi ventrikel kiri, termasuk LVEF. Obesitas tinggi berkontribusi pada penurunan fungsi ventrikel kiri melalui mekanisme yang melibatkan peningkatan tekanan darah, resistensi insulin, dan inflamasi sistemik [4]. Individu dengan obesitas memiliki risiko lebih tinggi mengalami penurunan fungsi ventrikel kiri dan penyakit kardiovaskular lainnya [5].

Data longitudinal merupakan data yang diamati berulang kali dalam rentang waktu tertentu. Berbeda dengan studi *cross-sectional* yang hanya melakukan pengukuran sekali, data longitudinal unggul dalam mengidentifikasi pengaruh waktu terhadap respons. Dalam data longitudinal, objek dianggap independen, tetapi pengamatan dalam objek yang sama saling berkorelasi. [6].

Dari pemaparan di atas, hubungan antara suplementasi vitamin D, BMI, dan LVEF bersifat kompleks dan cenderung non-linear. Untuk menganalisisnya, diperlukan metode yang dapat menangkap pola non-linear, seperti *Generalized Additive Models* (GAM). GAM, sebagai pengembangan dari regresi linier, memungkinkan pemodelan hubungan non-linear antar variabel dalam data longitudinal yang diamati secara berulang. [7]. Penelitian ini menggunakan GAM untuk menganalisis hubungan suplementasi vitamin D dan BMI terhadap LVEF tanpa menetapkan bentuk fungsi spesifik. GAM memungkinkan pemodelan hubungan kompleks dengan fungsi *smoothing*, memberikan hasil lebih akurat dibanding regresi linier konvensional [8].

GAM telah banyak digunakan dalam berbagai penelitian yang memanfaatkan data longitudinal, terutama di bidang kesehatan, untuk memodelkan hubungan non-linier antara variabel-variabel. Salah satu penelitian terdahulu yang menggunakan pendekatan GAM digunakan untuk memperkirakan trajektori otak sepanjang umur yang secara fleksibel menangani efek non-

linear serta variasi interval tindak lanjut dan tanggal pengukuran yang merupakan karakteristik data umur [9].

Selain itu, penelitian terdahulu lainnya didapatkan kesimpulan bahwa GAM merupakan alternatif yang lebih fleksibel dan efektif dibandingkan dengan metode statistik klasik seperti *repeated measures* ANOVA dan *linear mixed-effects models* dalam menganalisis data biomedis longitudinal, terutama ketika terdapat tren non-linear [10].

Dengan mengeksplorasi suplementasi vitamin D dan BMI, penelitian ini membantu pencegahan dan pengelolaan penyakit jantung. Data longitudinal memungkinkan analisis yang lebih tepat terhadap perubahan di dalam individu, sehingga dapat mengurangi bias dan meningkatkan validitas hasil penelitian, terutama ketika variabel-variabel penjelas berubah seiring waktu. Kebaruan penelitian ini menggunakan metode GAM karena memiliki fleksibilitas yang besar dalam analisis data longitudinal, terutama dalam memodelkan hubungan non-linier antara variabel yang dipengaruhi oleh waktu [11]. Pendekatan ini relevan untuk penelitian kesehatan karena faktor risiko seperti BMI dan vitamin D memiliki efek yang berubah-ubah terhadap LVEF. Penelitian ini bertujuan mendeskripsikan karakteristik LVEF dan variabel terkait pada periode sebelum operasi, 1, 3, dan 6 bulan setelah perlakuan, serta mengestimasi model GAM dengan *working correlation structure* yang berbeda. Pendekatan GAM memberikan wawasan lebih mendalam tentang perubahan variabel kesehatan, mendukung kebijakan berbasis bukti. Penelitian ini menjadi yang pertama meneliti hubungan suplementasi vitamin D dan BMI terhadap LVEF secara bersamaan menggunakan data longitudinal.

2 Metode Penelitian

2.1 Data dan Sumber Data

Data longitudinal yang digunakan dalam penelitian ini berupa data sekunder yang didapatkan dari Clinical Trials, sebuah laman yang dikelola oleh Pemerintah US. Data longitudinal pada ClinicalTrials.gov mengacu pada data penelitian yang dikumpulkan secara berulang dari subjek yang sama dalam periode waktu tertentu. Data penelitian ini merupakan data longitudinal pasien yang diakses melalui *website* <https://clinicaltrials.gov>.

Data yang digunakan pada penelitian ini adalah dataset dari uji klinis NCT03403933 pada tahun 2018 melibatkan 47 lansia dengan hipovitaminosis D dan menjalani operasi ortopedi. Data penelitian dilakukan di IRCCS Orthopaedic Galeazzi, Milan. Pasien diberi suplementasi vitamin D dengan dosis awal 50 µg/hari setelah operasi dan diturunkan menjadi 20 µg/hari setelah 3 bulan. Kinerja jantung diukur menggunakan fraksi ejeksi ventrikel kiri (LVEF) sebelum operasi serta

pada perlakuan selama 1, 3, dan 6 bulan [12]. Berikut adalah gambaran data longitudinal dalam penelitian ini.

Tabel 1. Data Penelitian

ID Pasien	Waktu	X_1 (BMI)	X_2 (Vitamin D)	Y (LVEF)
ID-1	0	27.65	13.65	67.56
ID-1	1	27.63	18.58	68.28
ID-1	3	28.00	28.05	66.12
ID-1	6	27.20	40.52	68.62
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
ID-47	0	34.62	10.51	64.67
ID-47	1	34.19	18.69	67.51
ID-47	3	34.68	27.25	71.09
ID-47	6	34.75	44.11	70.59

2.2 Variabel Penelitian

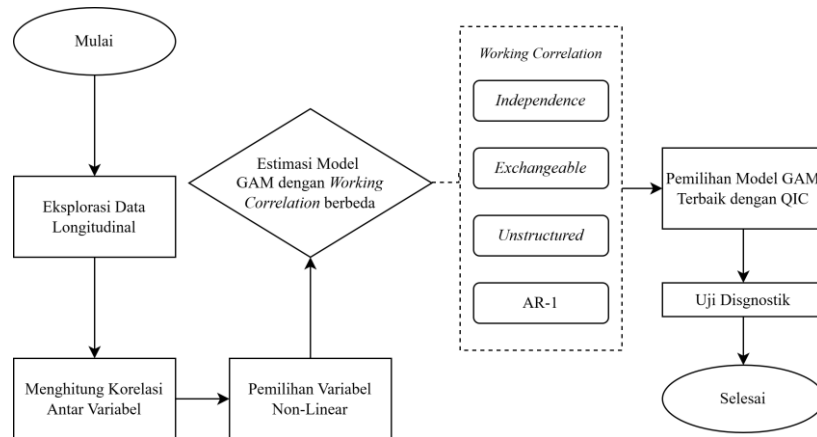
Variabel dalam penelitian ini terdiri dari variabel prediktor (X) dan variabel respon (Y) dengan keterangan pada tabel berikut.

Tabel 2. Definisi Variabel Penelitian

Variabel	Nama Variabel	Satuan	Definisi Variabel
X_1	BMI	(kg/m^3)	Indeks yang digunakan untuk menentukan apakah seseorang memiliki berat badan yang sehat berdasarkan perbandingan berat dan tinggi badan.
X_2	Vitamin D	($\mu g/die$)	Persentase kadar vitamin D dalam tubuh pada perlakuan suplementasi.
Y	LVEF	(%)	Persentase darah yang dipompa keluar dari ventrikel kiri jantung setiap kali berkontraksi.

2.3 Langkah-Langkah Analisis

Dalam penelitian ini, analisis dilakukan dengan menggunakan bantuan *software* R. Berikut adalah *flowchart* penelitian ini.



Gambar 1. *Flowchart Penelitian*

Langkah–langkah analisis yang dilakukan berdasarkan tujuan penelitian yang ingin dicapai dalam penelitian ini adalah sebagai berikut.

1. Mendeskripsikan karakteristik *Left Ventricular Ejection Fraction* (LVEF) dan variabel-variabel yang diduga memengaruhi LVEF oleh 47 pasien pada periode sebelum operasi, 1 bulan, 3 bulan, dan 6 bulan setelah perlakuan dengan eksplorasi data longitudinal.
2. Menghitung korelasi antara variabel LVEF dan variabel-variabel yang diduga memengaruhi LVEF pada 47 pasien dengan matriks korelasi dan melalui *scatter plot*.
3. Menentukan variabel non-linear pada variabel-variabel yang diduga memengaruhi LVEF.
4. Mengestimasi model LVEF oleh 47 pasien pada periode sebelum operasi, 1 bulan, 3 bulan, dan 6 bulan setelah perlakuan dengan pendekatan regresi data longitudinal yaitu dengan pendekatan *Generalized Additive Model* (GAM). Persamaan GAM pada data longitudinal dinyatakan sebagai berikut.

$$\eta_{ij} = f_0 + \sum_{d=1}^p f_d \left(\mathbf{x}_{ij}^{(d)} \right) \quad (1)$$

dengan $f_d(X_d), d = 1, \dots, p$, adalah *smoothing scatterplot* yang diaplikasikan pada setiap variabel prediktor p [13].

a) Dalam memodelkan LVEF dengan pendekatan *Generalized Additive Model*, langkah analisis yang dilakukan adalah sebagai berikut.

- 1) Menentukan matriks *Working Correlation Structure*, yaitu *Working Correlation Independence*, *Working Correlation Exchangeable*, *Working Correlation Unstructured*, dan *Working Correlation AR-1*
- 2) Mengestimasi parameter model regresi menggunakan metode *Penalized Quasi-Likelihood Estimation* (PQL).

Pertimbangan fungsi *quasi-log-likelihood* $Q(\boldsymbol{\mu}; \mathbf{y}) = \sum_i Q_i(\mu_i; y_i)$ [14]. Kemudian dikembangkan dengan syarat asalkan $Q(\boldsymbol{\mu}; \mathbf{y})$ unik, seseorang dapat mendefinisikan kriteria *penalized quasilielihood*. Kriteria ini didefinisikan sebagai masalah optimasi, dan dimaksimalkan untuk menemukan $f_1 \in \mathcal{H}_1, \dots, f_p \in \mathcal{H}_p$, dimana $\mathcal{H}_j$ adalah ruang *Sobolev* fungsi pada domain prediktor Ω_j , dengan turunan pertama dan kedua yang kontinu dan turunan kedua yang dapat diintegrasikan. Berdasarkan struktur kerja independensi, *penalized quasi-likelihood* kriteria diberikan oleh Persamaan (2) sebagai berikut.

$$\mathcal{P}(f_1, \dots, f_p) = Q(\boldsymbol{\eta}; \mathbf{y}) - \frac{1}{2} \sum_{j=1}^p \lambda_j \int \{f_j^n(x)\}^2 dx, \quad (2)$$

Dimana $\boldsymbol{\eta} = g(\boldsymbol{\mu})$ dan $\lambda_j \geq 0, j = 1, \dots, p$, adalah parameter penghalus.

- 3) Membandingkan estimasi parameter model regresi dengan kriteria kebaikan model, yaitu *Quasi Information Criterion* (QIC).

Model terbaik dipilih berdasarkan nilai *Quasi Information Criterion* (QIC) dari struktur korelasi yang diasumsikan, termasuk matriks varians dengan korelasi independen dan estimasi varians dari *sandwich estimator*. Metode ini *robust* terhadap kesalahan spesifikasi struktur korelasi pada metode GEE [15]. Lalu model dengan QIC terkecil merupakan model dengan struktur korelasi terbaik. Rumus QIC yaitu pada Persamaan (3) sebagai berikut.

$$QIC = -2Q(\beta) + 2 \left(\mathbf{V}_m^{-1}(\hat{\beta}) \mathbf{V}_e(\hat{\beta}) \right) \quad (3)$$

Dengan,

$Q(\beta)$ = Nilai dari quasi likelihood dari β untuk masing-masing struktur korelasi yang diasumsikan.

$\mathbf{V}_m^{-1}(\hat{\beta})$ = Matriks varian dari model dengan struktur korelasi *independence*.

$\mathbf{V}_e(\hat{\beta})$ = Hasil estimasi varian dari *sandwich estimator* dengan menggunakan struktur korelasi yang diasumsikan.

- 4) Menguji signifikansi parameter model regresi secara serentak dan parsial.

Uji serentak dilakukan untuk mengetahui apakah semua variabel prediktor dalam model secara bersama-sama memberikan pengaruh terhadap variabel respon. Statistik uji dinyatakan pada persamaan berikut :

$$F = \frac{\frac{R^2}{(N+k-1)}}{\frac{(1-R^2)}{(NT-N-K)}} \quad (4)$$

Dengan,

R^2 = Koefisien determinasi dari model yang digunakan, yaitu ukuran yang menunjukkan seberapa besar variasi dalam variabel dependen dapat dijelaskan oleh variabel independen di model tersebut.

N = Jumlah unit (individu, kelompok, atau entitas) yang diamati.

T = Jumlah waktu pengamatan dalam data longitudinal (misalnya, tahun, bulan, atau hari).

NT = Jumlah total pengamatan. Pada data longitudinal, ini adalah produk dari jumlah unit yang diamati dan jumlah periode waktu pengamatan.

k = Jumlah parameter dalam model, termasuk variabel bebas dan *intercept*.

Dengan tingkat signifikansi sebesar α , maka diambil keputusan dengan menolak H_0 jika $F \geq F_{(N+k-1; NT-N-K; \alpha)}$ [16].

Pengujian parsial dilakukan jika pengujian serentak menunjukkan minimal satu parameter signifikan. Hal ini bertujuan mengidentifikasi variabel prediktor yang signifikan secara individu terhadap variabel respons. Signifikansi diuji menggunakan uji Wald dengan distribusi *chi-squared* dan derajat kebebasan sesuai jumlah parameter yang diuji dengan rumus pada persamaan (5) sebagai berikut.

$$W = \frac{\hat{\beta}_k}{SE(\hat{\beta}_k)} \quad (5)$$

Dengan,

$\hat{\beta}_k$ = Estimasi dari koefisien parameter ke- k dalam model. Ini adalah nilai estimasi dari parameter yang diuji, yang diperoleh dari model.

$SE(\hat{\beta}_k)$ = Standar error dari estimasi parameter $\hat{\beta}_k$. Ini adalah ukuran ketidakpastian dari estimasi parameter tersebut.

Daerah penolakan H_0 adalah $|W| > Z_{\frac{\alpha}{2}}$ atau $W^2 > \chi^2_{(a, \nu)}$ dengan derajat bebas ν atau nilai $p - value < \alpha$ [17].

- b) Pemilihan model terbaik yang ditinjau berdasarkan komparasi kriteria QIC minimum serta banyaknya parameter yang signifikan.

5. Melakukan uji asumsi normalitas dan autokorelasi pada model terbaik.

Uji asumsi normalitas menggunakan *Kolmogorov Smirnov* dengan rumus pada persamaan (6) sebagai berikut.

$$D_n = \sup_x |F_n(x) - F(x)| \quad (6)$$

Dengan,

$F_n(x)$ = Fungsi distribusi kumulatif empiris dari sampel (misalnya residual model).

$F(x)$ = Fungsi distribusi kumulatif teoretis yang diharapkan (misalnya distribusi normal).

$\sup_x$ = Nilai *supremum* (batas atas minimum) dari perbedaan absolut antara fungsi distribusi kumulatif empiris dan teoretis di setiap titik x .

Dalam uji *Kolmogorov Smirnov*, diambil hipotesis :

H_0 = Residual berdistribusi normal

H_1 = Residual tidak berdistribusi normal

Dengan menggunakan taraf signifikansi α , dan statistik uji D_n , atau nilai sig pada *output software R*, diambil keputusan bahwa H_0 akan ditolak jika nilai $D_n < D_{(\alpha)}$ dimana D_n merupakan nilai tertinggi dari $|F_0(x) - S_n(x)|$ [18].

Autocorrelation Function adalah suatu fungsi yang menunjukkan besarnya korelasi (hubungan linier) antara pengamatan pada waktu t saat sekarang dengan pengamatan pada waktu-waktu sebelumnya $(t - 1, t - 2, \dots, t - k)$. Nilai autokorelasi sampel lag k dirumuskan pada Persamaan (7) sebagai berikut [19].

$$\tau_k = \text{corr}(Z_t, Z_{t-k}) = \hat{p}_k = \frac{\sum_{t=1}^{n-k} (Z_t - \bar{Z})(Z_{t+k} - \bar{Z})}{\sum_{t=1}^n (Z_t - \bar{Z})^2} \quad (7)$$

Dengan,

$\tau_k = \text{corr}(Z_t, Z_{t-k})$ = Nilai autokorelasi pada lag ke- k , yaitu korelasi antara nilai pada waktu t dengan nilai pada waktu sebelumnya $t - k$.

$\hat{p}_k$ = Notasi lain untuk autokorelasi pada lag ke- k , yang merupakan perkiraan dari korelasi populasi.

Z_t = Nilai pengamatan pada waktu t .

$\bar{Z}$ = Rata-rata dari semua pengamatan Z_t yaitu : $\bar{Z} = \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n Z_t$.

n = Jumlah total pengamatan.

k = Lag atau selisih waktu antara dua pengamatan yang dikorelasikan.

Dalam konteks uji autokorelasi menggunakan plot *Autocorrelation Function (ACF)*, hipotesis untuk menentukan keberadaan autokorelasi dapat dirumuskan sebagai berikut:

H_0 : Tidak ada autokorelasi pada data residual (residual pada lag tertentu tidak berkorelasi dengan residual lain).

H_1 : Terdapat autokorelasi pada data residual (residual pada lag tertentu berkorelasi dengan residual lain).

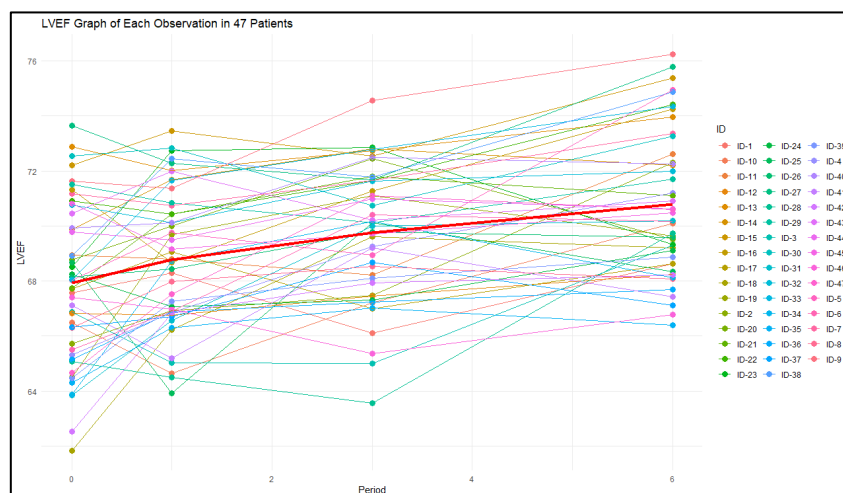
Jika plot ACF menunjukkan batang-batang (bar) yang berada di luar batas signifikansi

6. Menganalisis dan menginterpretasikan LVEF pada 47 pasien setelah diberikan perlakuan berdasarkan model yang telah terbentuk dengan pendekatan Regresi Data Longitudinal.

3 Hasil dan Pembahasan

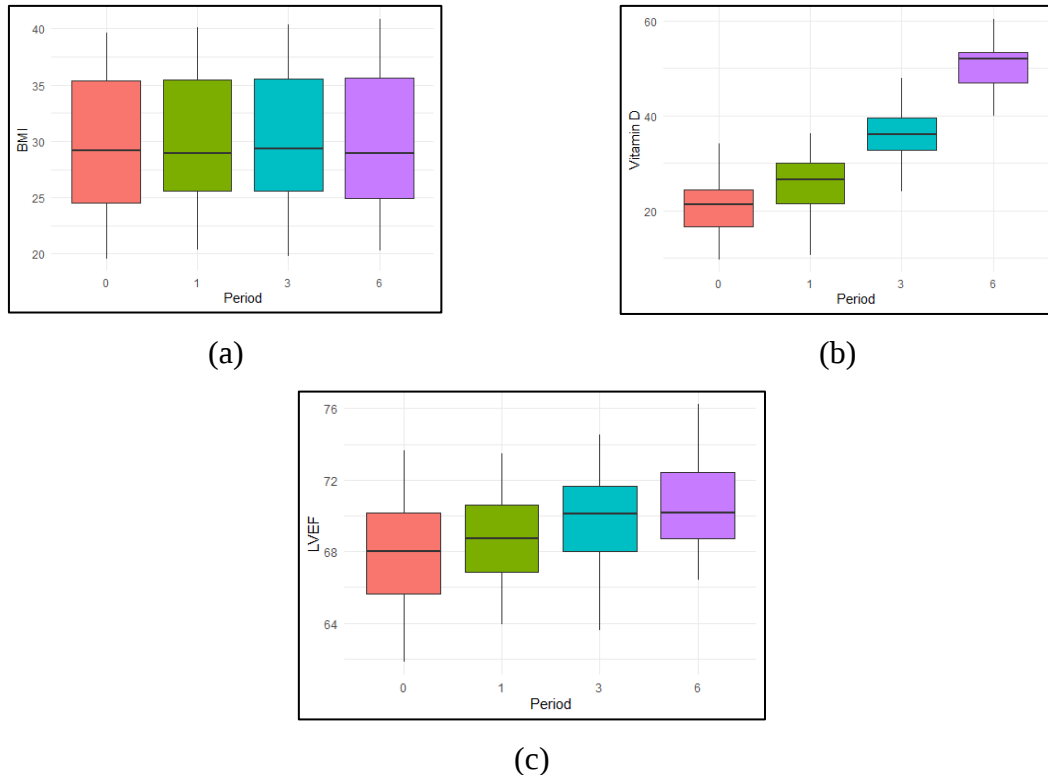
3.1 Eksplorasi Data Longitudinal

Data LVEF oleh 47 pasien pada periode sebelum operasi, 1 bulan, 3 bulan, dan 6 bulan setelah perlakuan beserta faktor penyebabnya, meliputi BMI dan kadar vitamin D dalam tubuh pasien. Dalam mengetahui karakteristik untuk variabel respon dan masing-masing variabel prediktor pada setiap pengamatan, maka perlu dilakukan eksplorasi data longitudinal. Perkembangan LVEF pada 47 pasien setiap pengamatan disajikan pada Gambar 2.



Gambar 2. LVEF Grafik pada 47 Pasien Setiap Pengamatan

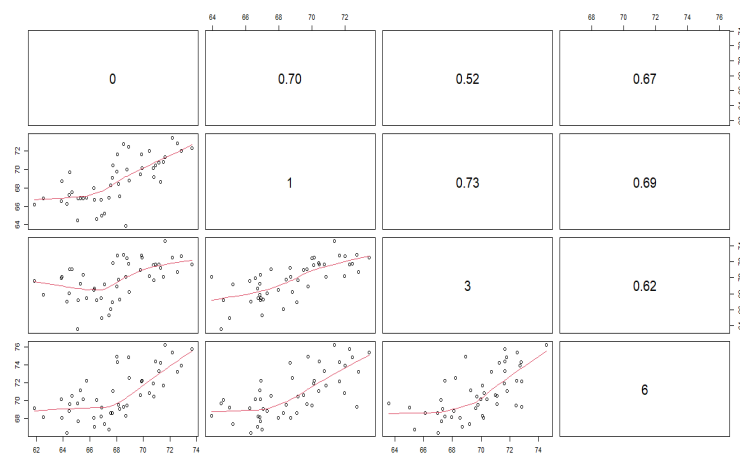
Grafik tersebut menunjukkan perubahan *Left Ventricular Ejection Fraction* (LVEF) pada 47 pasien yang diukur pada beberapa periode (0, 1, 3, 6 bulan). Sebagian besar pasien menunjukkan peningkatan LVEF selama periode pengamatan. Pada grafik tersebut, terlihat tren kenaikan LVEF dari waktu ke waktu, yang menunjukkan efek positif dari intervensi (suplementasi vitamin D) terhadap fungsi jantung.



Gambar 3. (a) BMI, (b) Vitamin D, dan (c) LVEF *Boxplot* pada 47 Pasien Setiap Pengamatan

Grafik *boxplot* pada Gambar 3 menampilkan distribusi variabel X_1 BMI dan variabel X_2 yakni Vitamin D untuk setiap pengamatan pada 47 pasien berdasarkan periode yang berbeda. Berdasarkan *boxplot* BMI di atas, nilai median BMI pada setiap periode relatif stabil, mengindikasikan konsistensi tingkat BMI secara keseluruhan. Hal tersebut menunjukkan bahwa intervensi perlakuan pada pasien tidak menyebabkan perubahan pada BMI pasien antar pengamatan. Berdasarkan *boxplot* Vitamin D, pada periode awal (periode 0), kadar Vitamin D berada pada kisaran rendah dengan median sekitar 20 $\mu\text{g}/\text{die}$. Seiring berjalannya waktu, terlihat adanya peningkatan bertahap dalam kadar Vitamin D, yang semakin tinggi pada periode-periode selanjutnya. Setelah suplementasi, pada periode 6, kadar Vitamin D secara keseluruhan mengalami peningkatan yang signifikan, dengan median yang mencapai hampir 50 $\mu\text{g}/\text{die}$, yang menunjukkan efektivitas dari perlakuan suplementasi tersebut. Hal ini dapat memberikan bukti bahwa perlakuan suplementasi memberikan dampak positif terhadap peningkatan kadar Vitamin D pada pasien.

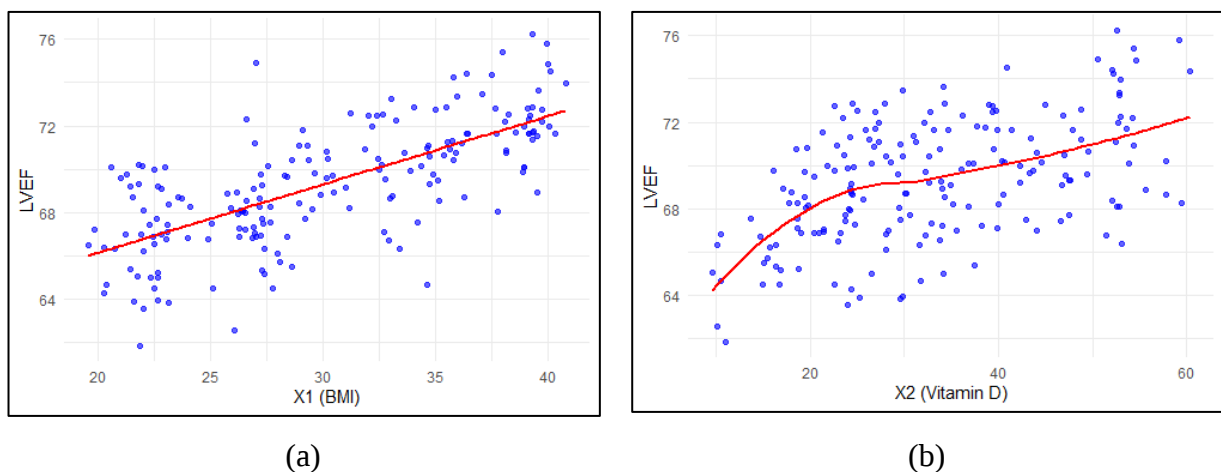
Grafik *scatter plot* di bawah memperlihatkan korelasi antara nilai *Left Ventricular Ejection Fraction* (LVEF) pada pasien di berbagai periode pengamatan. Korelasi ini bertujuan untuk melihat seberapa besar perubahan LVEF pada satu periode mempengaruhi nilai LVEF di periode selanjutnya.



Gambar 4. Korelasi LVEF (Y) Antar Pengamatan

Berdasarkan Gambar 4, dapat dilihat bahwa hubungan antar periode pengamatan menunjukkan pola korelasi positif yang bervariasi. Nilai korelasi tertinggi tercatat pada periode 1 terhadap periode 3 dengan nilai 0.73, yang menunjukkan hubungan yang kuat antara LVEF di periode tersebut dengan periode lain. Nilai korelasi semakin rendah pada beberapa pasangan periode menandakan bahwa semakin jauh pengamatan maka semakin rendah nilai korelasi antar pengamatan. Hal tersebut menunjukkan pola data longitudinal.

Grafik *scatter-plot* antar variabel Y dan variabel prediktor yakni X_1 dan X_2 akan dianalisis untuk mengetahui hubungan linear dan non-linear. Hal ini penting dalam menentukan variabel non-parametrik dalam metode GAM.



Gambar 5. Korelasi LVEF (Y) Terhadap Variabel (a) X_1 (BMI) dan (b) X_2 (Vitamin D)

Berdasarkan Gambar 5, Variabel X_1 yakni BMI memiliki korelasi dengan LVEF lebih tinggi dengan nilai 0.70 dibandingkan variabel X_2 yakni Vitamin D dengan nilai 0.51. Pada Gambar 5(b) menunjukkan adanya pola atau garis non-linear pada variabel X_2 yakni Vitamin D apabila dibandingkan dengan Gambar 5(a) yang memiliki pola atau garis linear pada variabel X_1 terhadap

Y . Oleh karena itu variabel X_2 dengan nilai korelasi terhadap Y sebesar 0.51 akan dilakukan estimasi secara non-parametrik pada metode GAM.

3.2 Analisis GAM

Rentang pemilihan derajat *B-spline* (3 dan 6) ditentukan untuk mengetahui fleksibilitas model dalam menangkap pola data non-linear dengan tetap mempertimbangkan kompleksitas model. Semakin besar derajat *B-spline* menghasilkan model GAM semakin kompleks. Hasil estimasi dengan metode *Generalized Additive Model* menggunakan *working correlation structure* berbeda dapat dilihat pada Tabel 3. Komparasi kriteria kebaikan model dilakukan berdasarkan perolehan nilai *Quasi Information Criterion* (QIC).

Tabel 3. Komparasi QIC Model GAM

<i>Working Correlation Structure</i>	<i>Degree (B-spline)</i>	QIC
<i>Independence</i>	3	443.68
	6	445.78
<i>Exchangeable</i>	3	443.70
	6	445.86
<i>Unstructured</i>	3	443.86
	6	445.49
AR-1	3	443.47
	6	445.84

Berdasarkan Tabel 2, diperoleh bahwa model dengan nilai QIC minimum adalah dengan menggunakan model GAM menggunakan bentuk *working correlation structure Autoregressive-1* (AR-1). Hasil estimasi parameter model GAM AR-1 disajikan pada Tabel 4 sebagai berikut.

Tabel 4. Estimasi Parameter pada GAM AR-1

Parameter	Nilai	<i>p</i> – value
$\hat{\beta}_0$	56.651	0.000*
$\hat{\beta}_1$	0.291	0.000*
$\hat{\beta}_{21}$	5.847	0.00029*
$\hat{\beta}_{22}$	3.358	0.000*
$\hat{\beta}_{23}$	6.678	0.000*

**p* – value < 0.05

Diperoleh model regresi sebagai berikut.

$$\hat{y}_{it} = \beta_0 + \beta_1 X_{it1} + \beta_{21} s(X_{it2}, 1) + \beta_{22} s(X_{it2}, 2) + \beta_{23} s(X_{it2}, 3)$$

$$\hat{y}_{it} = 56.651 + 0.291 X_{it1} + 5.847 s(X_{it2}, 1) + 3.358 s(X_{it2}, 2) + 6.678 s(X_{it2}, 3)$$

Secara umum, *Working Correlation Structure* dengan Bentuk AR-1 adalah,

$$R_{u,v} = \begin{pmatrix} 1 & \rho & \rho^2 & \rho^3 \\ \rho & 1 & \rho & \rho^2 \\ \rho^2 & \rho & 1 & \rho \\ \rho^3 & \rho^2 & \rho & 1 \end{pmatrix}$$

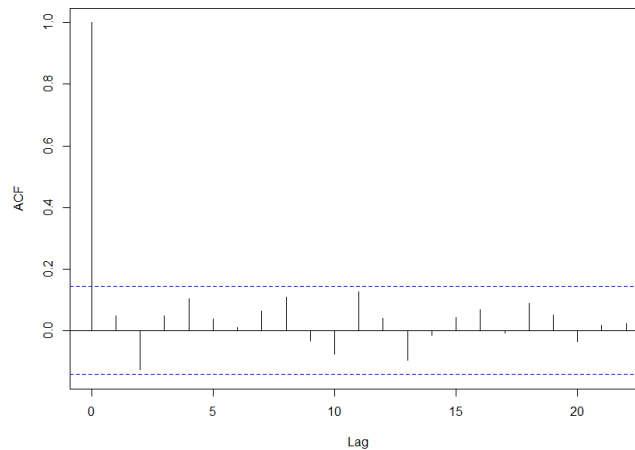
Dengan demikian, matriks *Working Correlation Structure* untuk Model Regresi GAM yang telah terbentuk disajikan dalam persamaan berikut.

$$R_{u,v} = \begin{pmatrix} 1 & 0.0433 & 0.0019 & 0.0001 \\ 0.0433 & 1 & 0.0433 & 0.0019 \\ 0.0019 & 0.0433 & 1 & 0.0433 \\ 0.0001 & 0.0019 & 0.0043 & 1 \end{pmatrix}$$

Model GAM dengan *Working Correlation AR-1* memperoleh nilai *Pseudo R²* sebesar 70.3%.

3.3 Uji Diagnostik

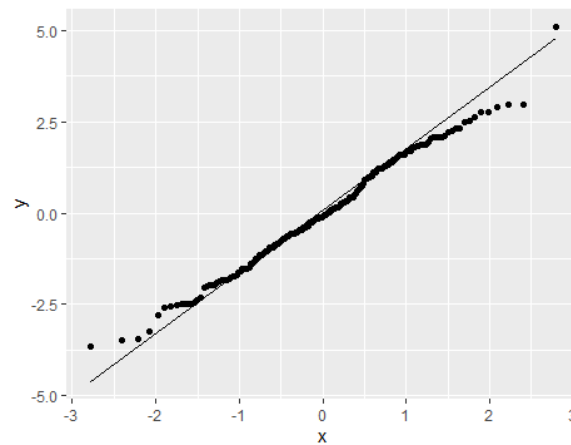
Penggunaan metode *Generalized Additive Model* harus memenuhi asumsi residual independen dan berdistribusi normal. Residual yang independen adalah tidak terjadi autokorelasi antar residual. Salah satu cara untuk mengetahui apakah terjadi kasus autokorelasi atau tidak adalah dengan melihat plot dari *Autocorrelation Function* (ACF).



Gambar 6. Plot ACF Residual

Apabila terdapat autokorelasi yang melewati atau keluar dari interval konfidensi maka dapat dinyatakan terjadi autokorelasi. Pada Gambar 6 terlihat bahwa tidak terdapat autokorelasi yang melewati atau keluar dari interval konfidensi. Sehingga dapat disimpulkan bahwa tidak terjadi kasus autokorelasi.

Asumsi terakhir yang harus dipenuhi adalah residual yang dihasilkan berdistribusi normal, Pengujian apakah residual yang dihasilkan berdistribusi normal atau tidak dengan menggunakan uji Kolmogorov-Smirnov.



Gambar 7. Plot Normalitas Residual

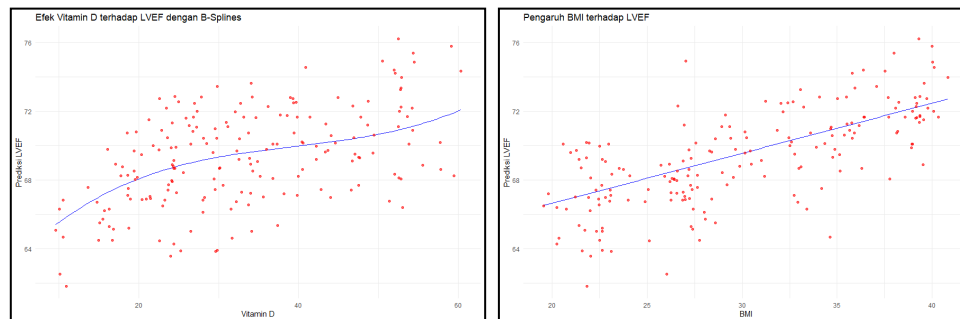
Berdasarkan hasil uji normalitas diketahui bahwa nilai p – *value* lebih dari $\alpha = 0.05$. Dapat disimpulkan bahwa residual dari model GAM berdistribusi normal.

3.4 Interpretasi Model GAM

Model GAM terbaik menggunakan *working correlation AR-1*. Berikut ini merupakan persamaan model yang diperoleh.

$$\hat{y}_{it} = 56.651 + 0.291X_{it1} + 5.847 s(X_{it2}, 1) + 3.358 s(X_{it2}, 2) + 6.678 s(X_{it2}, 3)$$

Berdasarkan model di atas, dapat diperoleh interpretasi sebagai berikut.



(a)

(b)

Gambar 8. (a) Pengaruh Vitamin D terhadap LVEF (b) Pengaruh BMI terhadap LVEF

Model menunjukkan bahwa baik Vitamin D maupun BMI memengaruhi LVEF, dengan BMI menunjukkan hubungan yang lebih linier dan Vitamin D memiliki hubungan yang lebih kompleks (non-linear). Setiap kenaikan 1 poin pada BMI maka akan meningkatkan LVEF sebesar 0.291. Setiap peningkatan 1 unit secara non linear pada *spline* Vitamin D knot pertama akan meningkatkan nilai LVEF sebesar 5.847, setiap peningkatan 1 unit secara non linear pada *spline* Vitamin D knot kedua akan meningkatkan nilai LVEF sebesar 3.358, dan setiap peningkatan 1 unit secara non linear pada *spline* Vitamin D knot ketiga akan meningkatkan nilai LVEF sebesar 6.678. Perlakuan suplementasi Vitamin D pada pasien hipovitaminosis D menyebabkan kenaikan secara non-linear pada LVEF.

4 Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian, suplementasi vitamin D (X_2) memberikan dampak positif terhadap peningkatan fungsi jantung atau LVEF (Y) serta kadar vitamin D pada pasien. Namun, perlakuan ini tidak menyebabkan perubahan signifikan pada BMI (X_1) pasien. Data penelitian merupakan data longitudinal yang ditemukan bahwa korelasi antar periode pengamatan cenderung menurun seiring bertambahnya jarak waktu pengamatan. Analisis pada variabel menunjukkan bahwa BMI memiliki pengaruh lebih tinggi terhadap LVEF dibandingkan kadar vitamin D. Oleh karena itu, analisis regresi data longitudinal pada penelitian ini menggunakan metode GAM. Penelitian selanjutnya disarankan untuk menggunakan jumlah sampel yang lebih besar serta mempertimbangkan faktor lain yang dapat mempengaruhi BMI dan kadar vitamin D.

Berdasarkan model GAM pada data longitudinal didapatkan bahwa Vitamin D dan BMI memengaruhi LVEF, dengan BMI menunjukkan hubungan yang lebih linear dan Vitamin D memiliki hubungan yang lebih kompleks (non-linear). Setiap kenaikan 1 poin pada BMI maka akan meningkatkan LVEF sebesar 0.291. Setiap peningkatan 1 unit secara non linear pada *spline* Vitamin D knot pertama akan meningkatkan nilai LVEF sebesar 5.847, setiap peningkatan 1 unit secara non linear pada *spline* Vitamin D knot kedua akan meningkatkan nilai LVEF sebesar 3.358, dan setiap peningkatan 1 unit secara non linear pada *spline* Vitamin D knot ketiga akan meningkatkan nilai LVEF sebesar 6.678. Perlakuan suplementasi Vitamin D pada pasien hipovitaminosis D menyebabkan kenaikan secara non-linear pada LVEF. Repositori penelitian ini dapat diakses melalui <https://github.com/metoranoia/GAM-for-Data-Longitudinal>.

5 Daftar Pustaka

- [1] W. H. Organization, “Cardiovascular Diseases (CVDs),” 2021. [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\).2](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds).2).
- [2] E. D. Folland, A. F. Parisi, P. F. Moynihan, D. R. Jones, C. L. Feldman, and D. E. Tow, “Assessment of left ventricular ejection fraction and end-systolic volume by real-time, two-dimensional echocardiography,” *Circulation*, vol. 60, no. 4, pp. 760–766, 2015.
- [3] J. L. Anderson *et al.*, “Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population,” *Am. J. Cardiol.*, vol. 115, no. 5, pp. 635–640, 2015.
- [4] A. S. Oguntade, B. Lacey, H. Taylor, and S. Lewington, “Body fat distribution, fat-free mass and cardiovascular function in the UK Biobank,” *Artery Res.*, vol. 29, no. 4, pp. 121–133, 2023.

-
- [5] J. P. Bae *et al.*, “Obesity and metabolic syndrome in patients with heart failure with preserved ejection fraction: a cross-sectional analysis of the Veradigm Cardiology Registry,” *BMC Endocr. Disord.*, vol. 24, no. 1, p. 59, 2024.
 - [6] A. Islamiyati, “Taksiran Kurva Regresi Spline pada Data Longitudinal dengan Kuadrat Terkecil,” *J. Mat. Stat. Dan Komputasi*, vol. 11, no. 1, pp. 77–83, 2014.
 - [7] S. N. Wood, *Generalized additive models: an introduction with R*. chapman and hall/CRC., 2017.
 - [8] T. J. Hastie, *Generalized additive models In Statistical models in S*. Routledge, 2017.
 - [9] Ø. Sørensen, K. B. Walhovd, and A. M. Fjell, “A recipe for accurate estimation of lifespan brain trajectories, distinguishing longitudinal and cohort effects,” *Neuroimage*, vol. 226, 2021.
 - [10] A. I. Mundo, J. R. Tipton, and T. J. Muldoon, “Generalized additive models to analyze nonlinear trends in biomedical longitudinal data using R: Beyond repeated measures ANOVA and linear mixed models,” *Stat. Med.*, vol. 41, no. 21, pp. 4266–4283, 2022.
 - [11] G. M. Fitzmaurice, N. M. Laird, and J. H. Ware, *Applied Longitudinal Analysis (2nd ed.)*. John Wiley & Sons.
 - [12] M. Briguglio *et al.*, “Correction of hypovitaminosis D improved global longitudinal strain earlier than left ventricular ejection fraction in cardiovascular older adults after orthopaedic surgery,” *J. Geriatr. Cardiol.*, vol. 15, no. 8, pp. 519–522, 2018, doi: <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2018.08.005>.
 - [13] R. J. T. Kiros Berhane, “Generalized Additive Models for Longitudinal Data,” *Can. J. Stat.*, vol. 26, pp. 517–535, 1998.
 - [14] X. Ning, F. Hui, and A. Welsh, “Asymptotic Results for Penalized Quasi-Likelihood Estimation in Generalized Linear Mixed Models,” *arXiv Prepr. arXiv2405.01026*, 2024.
 - [15] K. Gholian, K. Hajian-Tilaki, and R. Akbari, “Modeling factors associated with dialysis adequacy using longitudinal data analysis: Generalized estimating equation versus quadratic inference function,” *J. Res. Health Sci.*, vol. 23, no. 2, p. e00582, 2023.
 - [16] T. A. Prasanti, T. Wuryandari, and A. Rusgiyono, “Aplikasi regresi data panel untuk pemodelan tingkat pengangguran terbuka kabupaten/kota di Provinsi Jawa Tengah,” *J. Gaussian*, vol. 4, no. 3, pp. 687–696, 2015.
 - [17] S. Imaslihkah, M. Ratna, and V. Ratnasari, “Analisis regresi logistik ordinal terhadap faktor-faktor yang mempengaruhi predikat kelulusan mahasiswa S1 di ITS Surabaya,” *J. Sains dan Seni ITS*, vol. 2, no. 2, pp. D177–D182, 2014.
 - [18] A. D. R. Bahtiyar, A. Hoyyi, and H. Yasin, “Ordinary Kriging dalam Estimasi Curah Hujan

di Kota Semarang,” *J. Gaussian*, vol. 3, no. 2, pp. 151–159, 2014.

[19] Sediono, *Diktat Kuliah Analisis Runtun Waktu*. Surabaya, 2014.