

KAJIAN SIMULASI KETAKNORMALAN PENGARUH ACAK DAN BANYAKNYA DERET DATA LONGITUDINAL DALAM PEMODELAN BERSAMA (*JOINT MODELING*)

(*Simulation Study of Random Effects Nonnormality and Number of Longitudinal Data Series in Joint Modeling*)

Indahwati¹, Aunuddin¹, Khairil Anwar Notodiputro¹, I Gusti Putu Purnaba²

¹Departemen Statistika, FMIPA IPB

²Departemen Matematika, FMIPA IPB

email : indah_stk@yahoo.com

Abstract

Joint modeling is intended to model longitudinal response process that affect the other primary response based on assumption that both processes induced by the same random effects. One of the assumptions that must be met in joint modeling is normality of random effects and intra-subject error. The simulation results show that the robustness of parameter estimates of joint model to the assumption of random effects normality can be achieved by increasing the frequency of longitudinal observations.

Keywords: longitudinal data, joint modeling, robust

PENDAHULUAN

Dalam bidang biomedis seringkali ada kebutuhan untuk menganalisis hubungan antara peubah penjas yang pengukurannya dilakukan secara berulang antar waktu (kovariat longitudinal) dengan peubah respon dalam suatu model regresi primer. Sebagai ilustrasi adalah hubungan antara daya tahan hidup pasien AIDS dengan banyaknya sel CD4⁺ dalam limfosit yang pengukurannya dilakukan secara berulang. Contoh lain adalah hubungan antara kejadian BBLR (Berat Bayi Lahir Rendah) dengan status gizi ibu yang direpresentasikan oleh berat badan ibu sebelum dan selama kehamilan. Hasil pengukuran longitudinal dalam hal ini dapat dijadikan sebagai penanda biologis (*biomarker*) bagi terjadinya suatu kejadian yang menjadi perhatian. Dalam kasus-kasus semacam di atas, ingin diketahui bagaimana pengaruh profil longitudinal dari peubah penjas (yang mungkin cukup kompleks) terhadap peubah respon yang menjadi perhatian.

Dalam analisis data longitudinal yang standar, yang diantaranya dapat dijumpai dalam Laird dan Ware (1982), atau Verbeke dan Mollenberghs (2000), peubah responnya berupa hasil pengukuran longitudinal, sedangkan peubah penjelasnya bisa longitudinal bisa pula tidak, atau gabungan dari keduanya. Dengan demikian pemodelan peubah respon skalar dengan peubah penjas longitudinal dalam hal ini tidak dapat diaplikasikan secara langsung.

Salah satu pendekatan yang dilakukan untuk memodelkan hubungan antara peubah penjas

longitudinal dengan peubah respon skalar - yang dalam kepustakaan seringkali disebut *primary endpoint* - adalah pemodelan bersama (*joint modeling*). Pendekatan ini seringkali digunakan untuk memodelkan hubungan antara data longitudinal (sebagai peubah penjas) dengan data daya tahan hidup (sebagai peubah respon), diantaranya dapat dijumpai dalam Henderson *et al.* (2000), serta Tsiatis dan Davidian (2004). Pemodelan bersama dengan respon primer berupa data biner diantaranya dapat dijumpai dalam Zhang dan Lin (1999), Li *et al.* (2004, 2007a, 2007b), serta Horrocks dan Heuvel (2009).

Prinsip umum dari pendekatan model bersama adalah penggabungan dua model, yaitu submodel-1 yang diasumsikan mengikuti model linier campuran (*linear mixed model*) - mungkin setelah ditransformasi - untuk memodelkan data pengukuran berulang, serta submodel-2 yaitu model regresi primer yang diasumsikan mengikuti model linier terampat (*generalized linear model*) untuk respon primer yang mengikuti sebaran keluarga eksponensial, atau model proporsional hazard untuk respon primer yang berupa data daya tahan hidup. Dalam pendekatan model bersama, peubah respon dalam model regresi primer bergantung pada kovariat longitudinal melalui pengaruh acak spesifik subyek. Dengan kata lain, pengaruh acak yang dihasilkan dari model campuran (submodel-1) menjadi peubah bebas pada model regresi primer (submodel-2).

Namun karena pengaruh acak tak teramati, maka pendekatan "naive" dengan cara

mensubstitusi langsung nilai dugaan OLS (*Ordinary Least Squares*) setiap subyek dari submodel-1 ke dalam submodel-2 sebagai peubah penjelas akan menghasilkan nilai dugaan parameter model regresi primer yang berbias, khususnya yang mengukur pengaruh kovariat longitudinal terhadap peubah respon primer (Zhang dan Lin 1999; Wang *et al.* 2000). Studi perbandingan beberapa metode pendugaan parameter dalam model bersama antara lain dilakukan oleh Zhang dan Lin (1999) dan Wang *et al.* (2000).

Selama ini metode pendugaan parameter pada model bersama didasarkan atas asumsi bahwa hasil pengukuran longitudinal mengikuti model linier campuran dengan pengaruh acak dan galat intra-subyek menyebar normal. Namun adakalanya asumsi kenormalan tersebut tidak dapat terpenuhi. Selain itu dalam data longitudinal adakalanya deret data yang diamati tidak terlalu panjang, dan seringkali tidak lengkap. Dalam tulisan ini akan dikaji pengaruh ketaknormalan pengaruh acak dan banyaknya deret data longitudinal terhadap sifat-sifat statistik model bersama (*joint model*).

MODEL DASAR BAGI MODEL BERSAMA

Model bersama yang diuraikan di sini adalah Model Berbagi Parameter yang mengasumsikan bahwa proses longitudinal dan proses respon primer diinduksi oleh pengaruh acak \mathbf{b}_i yang sama. Untuk model dasar ini, diasumsikan pengaruh acak dan galat intra subyek keduanya menyebar normal.

Misalkan Y_i adalah peubah respon dari subyek ke- i , $i = 1, 2, \dots, n$ pada model regresi primer, \mathbf{Z}_i adalah vektor kovariat berdimensi $p \times 1$, dan $\mathbf{W}_i = (\mathbf{W}_{i1}, \dots, \mathbf{W}_{im_i})'$ adalah kovariat longitudinal yang diukur pada m_i titik waktu $(t_{i1}, \dots, t_{im_i})$. Yang menjadi perhatian adalah memodelkan pengaruh kovariat \mathbf{Z}_i dan trajektori dari kovariat longitudinal \mathbf{W}_i terhadap peubah respon Y_i .

Diasumsikan W_{ij} mengikuti model pengaruh acak sebagai berikut (Laird dan Ware 1982):

$$W_{ij} = \mathbf{X}_{ij}' \mathbf{b}_i + \varepsilon_{ij}$$

sedangkan \mathbf{X}_{ij} adalah vektor kovariat berdimensi $q \times 1$, \mathbf{b}_i adalah vektor pengaruh acak yang menyebar $N(\boldsymbol{\eta}, \boldsymbol{\Sigma})$, dan ε_{ij} adalah galat intra subyek yang menyebar $N(0, \sigma_\varepsilon^2)$. Jika $\mathbf{X}_{ij} = (1, t_{ij})'$, komponen b_{0i} dan b_{1i} dari \mathbf{b}_i dapat diinterpretasikan sebagai nilai baseline dan laju perubahan X terhadap Y bagi subyek ke- i (Zhang dan Lin 1999).

Sebaran bersyarat $Y_i | \mathbf{b}_i$ diasumsikan berasal dari sebaran keluarga eksponen (McCullagh dan Nelder 1989) dengan nilaitengah $E(Y_i | \mathbf{b}_i) = \mu_i$ dan ragam $\text{Var}(Y_i | \mathbf{b}_i) = \phi \mathbf{a}_i^{-1} v(\mu_i)$, dengan ϕ adalah parameter dispersi, \mathbf{a}_i merupakan pembobot prior,

dan $v(\cdot)$ adalah fungsi ragam. Pengaruh dari $(\mathbf{W}_i, \mathbf{Z}_i)$ terhadap Y_i dimodelkan melalui $(\mathbf{b}_i, \mathbf{Z}_i)$ menggunakan model linier terampat:

$$g(\mu_i) = \beta_0 + \mathbf{Z}_i' \boldsymbol{\beta}_1 + \mathbf{b}_i' \boldsymbol{\beta}_2$$

sedangkan $g(\cdot)$ adalah fungsi hubung. Lebih lanjut diasumsikan bahwa Y_i dan \mathbf{W}_i bebas bersyarat terhadap \mathbf{b}_i . Dalam hal ini inferensi terutama ditujukan pada parameter regresi $\boldsymbol{\beta} = (\beta_0, \boldsymbol{\beta}_1, \boldsymbol{\beta}_2)$.

Sebaran bersyarat dari $Y_i | \mathbf{W}_i$ mengikuti model linier campuran terampat (Breslow dan Clayton 1993), yakni:

$$g(\mu_i) = \beta_0 + \mathbf{Z}_i' \boldsymbol{\beta}_1 + \hat{\mathbf{b}}_i' \boldsymbol{\beta}_2 + \mathbf{a}_i$$

dengan $\mathbf{a}_i \sim N(\mathbf{0}, \boldsymbol{\beta}_2' \mathbf{A}_i \boldsymbol{\beta}_2)$, sedangkan $\mathbf{A}_i = \text{Var}(\mathbf{a}_i | \mathbf{W}_i) = (\boldsymbol{\Sigma}^{-1} + \sigma_\varepsilon^{-2} \mathbf{X}_i' \mathbf{X}_i)^{-1}$.

Karena koefisien regresi $\boldsymbol{\beta}_2$ ada dalam pengaruh tetap maupun komponen ragam, maka metode-metode pendugaan yang dikembangkan untuk model linier campuran terampat, misalnya metode *Penalized Quasi Likelihood* (PQL) dari Breslow dan Clayton (1993) tidak dapat diterapkan secara langsung (Zhang & Lin 1999).

Berdasarkan Model Berbagi Parameter, hubungan antara \mathbf{W}_i dan Y_i dimodelkan melalui fungsi kepekatan bersama $f(\mathbf{w}_i, y_i)$. Dengan asumsi $Y_i | \mathbf{b}_i$ dan $\mathbf{W}_i | \mathbf{b}_i$ saling bebas, serta $W_{ij} | \mathbf{b}_i$, $j=1, 2, \dots, m_i$ saling bebas, maka:

$$\begin{aligned} f(\mathbf{w}_i, y_i) &= \int f(\mathbf{w}_i, y_i, \mathbf{b}_i) d\mathbf{b}_i \\ &= \int f(\mathbf{w}_i, y_i | \mathbf{b}_i) f(\mathbf{b}_i) d\mathbf{b}_i \\ &= \int f(\mathbf{w}_i | \mathbf{b}_i) f(y_i | \mathbf{b}_i) f(\mathbf{b}_i) d\mathbf{b}_i \\ &= \int \prod_{j=1}^{m_i} f(w_{ij} | \mathbf{b}_i) f(y_i | \mathbf{b}_i) f(\mathbf{b}_i) d\mathbf{b}_i \end{aligned}$$

Misalkan $\boldsymbol{\gamma} = (\boldsymbol{\eta}, \boldsymbol{\Sigma}, \sigma_\varepsilon^2)$. Fungsi kemungkinan dan log-kemungkinan bagi $\boldsymbol{\Theta} = (\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\gamma})$ adalah:

$$L(\boldsymbol{\Theta} | \mathbf{w}_i, y_i) = \prod_{i=1}^n \prod_{j=1}^{m_i} f(w_{ij} | \mathbf{b}_i) f(y_i | \mathbf{b}_i) f(\mathbf{b}_i) d\mathbf{b}_i$$

dan

$$l(\boldsymbol{\Theta} | \mathbf{w}_i, y_i) = \sum_{i=1}^n \log \int \prod_{j=1}^{m_i} f(w_{ij} | \mathbf{b}_i) f(y_i | \mathbf{b}_i) f(\mathbf{b}_i) d\mathbf{b}_i \quad (2.1)$$

Untuk peubah kontinu yang menyebar normal, maka $g(\cdot)$ merupakan fungsi hubung identitas, sehingga

$$\mu_i = \beta_0 + \mathbf{Z}_i' \boldsymbol{\beta}_1 + \mathbf{b}_i' \boldsymbol{\beta}_2 \text{ atau}$$

$$Y_i = \beta_0 + \mathbf{Z}_i' \boldsymbol{\beta}_1 + \mathbf{b}_i' \boldsymbol{\beta}_2 + \varepsilon_i.$$

Jika $\varepsilon_i \sim N(0, \sigma^2)$, maka bersyarat pada \mathbf{b}_i , Y_i akan menyebar normal dengan nilaitengah $E(Y_i | \mathbf{b}_i) = \beta_0 + \mathbf{Z}_i' \boldsymbol{\beta}_1 + \mathbf{b}_i' \boldsymbol{\beta}_2$ dan ragam

$$\text{Var}(Y_i | \mathbf{b}_i) = \sigma^2.$$

Dengan demikian secara lengkap fungsi log-kemungkinan bagi $\boldsymbol{\Theta} = (\boldsymbol{\gamma}, \boldsymbol{\beta})$ dapat dituliskan sebagai:

$$l(\Theta | \mathbf{w}_i, y_i) = \sum_{i=1}^n \log \int \left\{ \prod_{j=1}^{m_i} \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma_\varepsilon} \exp\left[-\frac{1}{2\sigma_\varepsilon^2} (w_{ij} - \mathbf{X}'_{ij}\boldsymbol{\eta})^2\right] \right. \\ \times \left. \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma} \exp\left[-\frac{1}{2\sigma^2} (y_i - \beta_0 + \mathbf{Z}'_i\boldsymbol{\beta}_1 + \mathbf{b}'_i\boldsymbol{\beta}_2)^2\right] \right\} \\ \times \left[\frac{1}{\sqrt{2\pi}|\Sigma|^{1/2}} \exp\left[-\frac{1}{2}(\mathbf{b}_i - \boldsymbol{\eta})'\Sigma^{-1}(\mathbf{b}_i - \boldsymbol{\eta})\right] \right] d\mathbf{b}_i$$

Penduga parameter *joint model* diperoleh dengan memaksimumkan fungsi log-kemungkinan di atas terhadap parameter $\Theta = (\boldsymbol{\gamma}, \boldsymbol{\beta})$.

KAJIAN SIMULASI

Untuk melihat pengaruh pelanggaran asumsi sebaran normal dari pengaruh acak dan galat intra subyek, serta pengaruh banyaknya deret data longitudinal terhadap sifat-sifat penduga parameter model bersama, dilakukan kajian simulasi dengan kombinasi beberapa kondisi. Secara garis besar berikut adalah tahapan simulasi yang diajukkan:

1. Pembangkitan Data
 - a. Ukuran contoh (subyek) ditetapkan sebesar $n=100$.
 - b. Untuk data longitudinal pada submodel-1, data dibangkitkan mengikuti model koefisien acak $\mathbf{W}_{ij} = \mathbf{X}'_{ij}\mathbf{b}_i + \varepsilon_{ij}$. Matriks $\mathbf{X}_{ij} = (1, t_{ij})'$ adalah *fixed* dengan dua kondisi t_{ij} , $j = 1, \dots, m_i$, yaitu (1) $m_i = 4$ untuk setiap i , diamati pada $t = 1, 3, 6, 9$, (2) $m_i = 9$ untuk setiap i . Pengaruh acak $\mathbf{b}_i = (b_{0i}, b_{1i})$ dibangkitkan dengan dua kondisi yaitu: (1) *bivariate normal* dengan $E(b_{0i}, b_{1i}) = (1, 1)$, $\text{var}(b_{1i}) = \sigma_{b_1}^2 = \sigma_{b_2}^2 = \text{var}(b_{2i}) = 2$ dan $\text{cor}(b_{1i}, b_{2i}) = r_{12} = 0.7$, (2) *bivariate-t* dengan $db = 3, 4, 5$ untuk mewakili sebaran simetrik yang berekor panjang. Adapun galat intra subyek ε_{ij} dibangkitkan menyebar normGal dengan nilai tengah 0 dan ragam $\sigma_\varepsilon^2 = 2$.
 - c. Untuk submodel-2, data dibangkitkan mengikuti model $Y_i = \mathbf{b}'_i\boldsymbol{\beta} + \varepsilon_i$, dengan $\varepsilon_i \sim N(0, \sigma^2)$. Kovariat lain pada model di atas dihilangkan mengingat tujuan utama pemodelan adalah untuk mengetahui apakah ada hubungan antara profil longitudinal dengan respon primernya, yang dalam hal ini diukur oleh parameter $\boldsymbol{\beta}$. Nilai parameter $\boldsymbol{\beta}$ ditetapkan sebesar (2,5) dan $\sigma^2 = 2$.
2. Pemodelan dengan Model Bersama dan Pendugaan Parameter

Data bangkitan dari kedua submodel pada butir (1) selanjutnya dimodelkan dengan model bersama $f(\mathbf{W}_{ij}, Y_i)$. Untuk melihat pengaruh ketaknormalan pengaruh acak, maka kedua sebaran pengaruh acak pada butir (1) akan dibandingkan bagaimana jika diasumsikan

pengaruh acaknya menyebar normal. Setiap kondisi simulasi dilakukan sebanyak $R=1000$ kali.

3. Evaluasi dilakukan melalui kajian sifat-sifat dari nilai dugaan parameter meliputi rata-rata bias relatif (ARB) dan MSE sebagai berikut:

$$ARB = \frac{1}{R} \sum_{r=1}^R \left(\frac{\hat{\theta}_r - \theta}{\theta} \right) \times 100\%$$

$$MSE = \frac{1}{R} \sum_{r=1}^R (\hat{\theta}_r - \theta)^2$$

HASIL DAN PEMBAHASAN

Terdapat sepuluh parameter yang diduga dalam pemodelan bersama ini. Efek tetap pada submodel-1 dilambangkan sebagai b10 dan b11, sedangkan pada submodel-2 dilambangkan sebagai b20, b21, dan b22. Adapun a11, a12, dan a12 masing-masing merupakan ragam intersep, peragam (intersep, slope), serta ragam slope dari submodel-1. Berikutnya, s21 merupakan ragam galat intra subyek pada submodel-1, sedangkan s22 adalah ragam galat submodel-2.

Pada Tabel 1 disajikan rata-rata bias relatif (ARB) hasil simulasi, sedangkan gambaran secara grafis dari ARB untuk setiap penduga parameter disajikan pada Gambar 1.

Dari Tabel 1 dan Gambar 1 dapat dilihat bahwa secara umum frekuensi pengamatan longitudinal yang sering ($m=9$) memiliki bias penduga yang lebih kecil dibandingkan frekuensi pengamatan longitudinal yang jarang ($m=4$). Untuk $m=4$, penduga parameter b21 berbias ke atas paling besar dibandingkan penduga lainnya, sedangkan b22 berbias ke bawah paling besar. Kedua parameter ini merupakan parameter yang menghubungkan kovariat longitudinal dengan peubah respon primer yang menjadi perhatian. Untuk sebaran pengaruh acak yang berekor sangat panjang (sebaran *bivariate-t* dengan derajat bebas 3), nilai ARB-nya paling besar dibandingkan derajat bebas lainnya

Untuk $m=9$, bias ke atas paling besar masih dimiliki oleh b21, namun biasanya jauh lebih kecil dibandingkan pada $m=4$ (Tabel 1). Yang paling berbias ke bawah pada $m=9$ adalah s22, yaitu penduga galat submodel-2. Untuk penduga parameter lainnya biasanya cenderung mendekati nol untuk semua sebaran efek acak yang dibangkitkan.

Dalam hal ini dapat disimpulkan bahwa secara umum frekuensi pengamatan longitudinal yang banyak (sering) dengan sebaran efek acak yang simetrik, baik berekor panjang maupun pendek nampak kurang berpengaruh terhadap bias penduga.

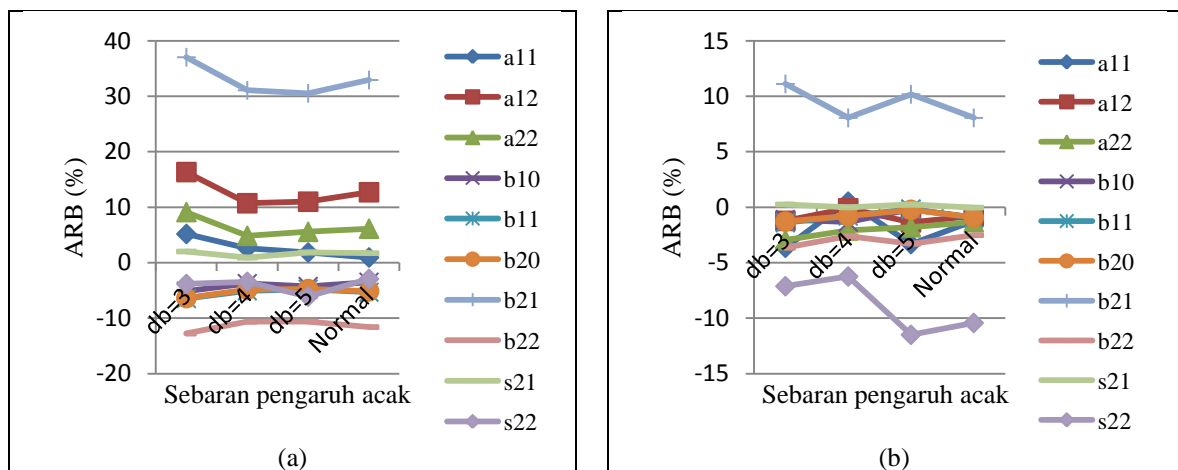
Ringkasan hasil simulasi untuk kuadrat tengah galat (MSE) disajikan pada Tabel 2. Dari Tabel 2 dapat diperhatikan bahwa penduga parameter untuk

frekuensi pengamatan longitudinal yang sering ($m=9$) memiliki nilai MSE yang lebih kecil dibandingkan frekuensi pengamatan yang jarang ($m=4$). Untuk frekuensi pengamatan longitudinal yang jarang ($m=4$), terjadi penurunan drastis nilai

MSE untuk penduga parameter ragam pengaruh acak (a_{11} , a_{12} , dan a_{22}) mulai derajat bebas 4, sedangkan MSE dari penduga parameter lainnya nampak tidak dipengaruhi oleh panjang ekor sebaran yang dibangkitkan.

Tabel 1. Rataan Bias Relatif (ARB) hasil simulasi

Parameter	m = 4				m = 9			
	Bivariate-t			Bivariate Normal	Bivariate-t			Bivariate Normal
	db=3	db=4	db=5		db=3	db=4	db=5	
a11	5.18	2.60	1.84	0.94	-3.65	0.50	-3.32	-1.22
a12	16.34	10.72	10.99	12.70	-1.23	-0.10	-1.37	-0.80
a22	9.12	4.85	5.56	6.12	-2.96	-2.10	-1.81	-1.35
b10	-5.14	-3.76	-4.28	-3.52	-1.11	-1.34	-0.19	-0.93
b11	-6.46	-5.07	-4.77	-5.31	-1.40	-0.79	-0.18	-0.97
b20	-6.37	-4.86	-4.76	-5.13	-1.29	-0.80	-0.24	-0.92
b21	37.03	31.07	30.52	32.93	11.11	8.05	10.18	8.05
b22	-12.78	-10.64	-10.61	-11.60	-3.64	-2.61	-3.29	-2.52
s21	2.02	0.91	1.86	1.72	0.25	-0.01	0.24	-0.03
s22	-3.84	-3.45	-6.11	-2.92	-7.12	-6.24	-11.50	-10.43



Gambar 1. Grafik ARB (%) penduga parameter model bersama dengan pengaruh acak menyebar *t-student* dan normal diasumsikan menyebar normal pada frekuensi pengamatan longitudinal sebesar (a) 4; (b) 9

Tabel 2. Kuadrat Tengah Galat (MSE) hasil simulasi

Parameter	m = 4				m = 9			
	Bivariate-t			Bivariate Normal	Bivariate-t			Bivariate Normal
	db=3	db=4	db=5		db=3	db=4	db=5	
a11	4.64	0.79	0.42	0.28	1.25	1.81	0.34	0.19
a12	4.72	0.44	0.35	0.28	0.95	0.45	0.18	0.08
a22	7.37	0.40	0.36	0.19	1.37	0.44	0.25	0.09
b10	0.06	0.06	0.06	0.06	0.04	0.04	0.03	0.03
b11	0.05	0.05	0.05	0.06	0.03	0.02	0.02	0.02
b20	2.41	2.31	2.17	2.60	1.16	1.10	1.06	0.94
b21	2.69	2.13	1.78	2.37	0.56	0.44	0.56	0.30
b22	2.05	1.44	1.36	1.99	0.42	0.31	0.39	0.20
s21	0.05	0.05	0.05	0.05	0.01	0.01	0.01	0.01
s22	2.16	1.98	1.85	2.09	0.71	0.56	0.55	0.50

KESIMPULAN DAN SARAN

Secara umum frekuensi pengamatan longitudinal yang banyak (sering) memberikan bias penduga dan MSE yang jauh lebih kecil dibandingkan frekuensi pengamatan longitudinal yang sedikit (jarang) ketika sebaran efek acak diasumsikan normal, tidak dipengaruhi oleh panjang ekor sebaran pengaruh acak. Untuk mengatasi asumsi ketaknormalan pengaruh acak dalam pemodelan bersama, salah satunya dapat dilakukan dengan memperbanyak frekuensi pengamatan longitudinal. Namun jika hal ini tidak memungkinkan, dapat dicoba pendekatan dengan memodelkan pengaruh acak mengikuti sebaran lain yang lebih kekar terhadap asumsi kenormalan, misalnya sebaran peubah ganda- t .

DAFTAR PUSTAKA

- Henderson R, Diggle P, Dobson A. 2000. Joint modelling of longitudinal measurement and event time data. *Biostatistics* 1(4):465-480.
- Guo X, Carlin BP. 2004. Separate and joint modeling of longitudinal and event time data using standard computer packages. *Am Statist* 58(1):1-9.
- Horrocks J, Heuvel MJ van Den. 2009. Prediction of pregnancy: a joint model for longitudinal and binary data. *Bayesian Analysis* 4(3):523-538.
- Kotz S, Nadarajah S. 2004. *Multivariate t Distributions and Their Applications*. New York: Cambridge University Press.
- Laird NM, Ware JH. 1982. Random effects models for longitudinal data. *Biometrics* 38:936-974.
- Lange KL, Little RJA, Taylor JMG. 1989. Robust statistical modeling using the t distribution. *J Amer Statist Assoc*. 84(408):881-896.
- Li E, Zhang D, Davidian M. 2004. Conditional estimation for generalized linear model when covariates are subject-specific parameters in a mixed model for longitudinal measurement. *Biometrics* 60:1-7.
- Li E, Wang N, Davidian M. 2007a. Joint models for a primary endpoint and multiple longitudinal covariate processes. *Biometrics* 63:1068-1078.
- Li E, Wang N, Davidian M. 2007b. Likelihood and pseudo-likelihood methods for semiparametric joint model for a primary endpoint and longitudinal data. *Computational Statistics and Data Analysis* 51:5776-5790.
- Li N, Elashoff RM, Li G. 2009. Robust joint model of longitudinal measurements and competing risks failure time data. *Biometrics* 63(1):19-30.
- McCullagh P, Nelder JA. 1989. *Generalized Linear Models*, 2nd ed. London: Chapman and Hall.
- Nadarajah S, Kotz S. 2008. Estimation methods for the multivariate t distribution. *Acta Appl Math* 102:99-118.
- Pinheiro JC, Liu CH, Wu YN. 2001. Efficient algorithms for robust estimation in linear mixed-effects models using the multivariate t distribution. *Journal of Computational and Graphical Statistics* 10:249-276.
- Song PXX, Zhang P, Qu A. 2007. Maximum likelihood inference in robust linear mixed-effects models using multivariate t distribution. *Statistica Sinica* 17:929-943.
- Tsiatis AA, Davidian M. 2004. Joint modeling of longitudinal and time-to-event data: an overview. *Statistica Sinica* 14:809-834.
- Verbeke G, Molenberghs G. 2000. *Linear Mixed Models for Longitudinal Data*. New York: Springer.
- Wang CY, Wang N, Wang S. 2000. Regression analysis when covariates are regression parameters of a random effects model. *Biometrics* 56:487-495.
- Wang WL, Fan TH. 2010. Estimation in multivariate t linear mixed models for multiple longitudinal data. Manuscript ID SS-09-306RI. <http://www.stat.sinica.edu.tw/statistica/>
- Zellner, A. 1976. Bayesian and non-bayesian analysis of the regression model with multivariate student- t error terms. *J Amer Statist Assoc*. 71:400-405.
- Zhang D, Lin X. 1999. Generalized linear models with longitudinal covariates. Unpublished manuscript.