



UNIVERSITAS INDONESIA

**ANALISIS SURVIVAL PENGARUH RUJUK BALIK DAN TIPE
PASIEN TERHADAP KEJADIAN *LOST TO FOLLOW-UP*
PADA PASIEN *MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS*
DI INDONESIA TAHUN 2014-2015**

TESIS

**NOERFITRI
1506786711**

**FAKULTAS KESEHATAN MASYARAKAT
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN MASYARAKAT
PEMINATAN BIOSTATISTIK
DEPOK
2018**



UNIVERSITAS INDONESIA

**ANALISIS SURVIVAL PENGARUH RUJUK BALIK DAN TIPE
PASIEN TERHADAP KEJADIAN *LOST TO FOLLOW-UP*
PADA PASIEN *MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS*
DI INDONESIA TAHUN 2014-2015**

TESIS

**Diajukan sebagai salah satu syarat memperoleh gelar
Magister Kesehatan Masyarakat**

**NOERFITRI
1506786711**

**FAKULTAS KESEHATAN MASYARAKAT
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN MASYARAKAT
PEMINATAN BIostatistik
DEPOK
2018**

SURAT PERNYATAAN BEBAS PLAGIARISME

Yang bertanda tangan di bawah ini, saya:

Nama : Noerfitri
NPM : 1506786711
Mahasiswa Program : Ilmu Kesehatan Masyarakat
Peminatan : Biostatistik
Tahun Akademik : 2016/2017

Menyatakan bahwa saya tidak melakukan kegiatan plagiat dalam penulisan tesis saya yang berjudul

“Analisis Survival Hubungan Rujuk Balik dan Tipe Pasien dengan *Lost to Follow-up* pada Pasien *Multidrug-Resistant Tuberculosis* di Indonesia Tahun 2014-2015”

Apabila suatu saat nanti terbukti saya melakukan plagiat maka saya akan menerima sanksi yang telah ditetapkan.

Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Depok, Juli 2018

METERAI
TEMPEL
TGL. 20
2D38FAFF093207288
6000
ENAM RIBU RUPIAH
(Noerfitri)

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

**Tesis ini adalah hasil karya saya sendiri,
dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk
telah saya nyatakan dengan benar.**

Nama : Noerfitri

NPM : 1506786711

Tanda Tangan :



Tanggal : Juli 2018

HALAMAN PENGESAHAN

Tesis ini diajukan oleh

Nama : Noerfitri
NPM : 1506786711
Program Studi : Ilmu Kesehatan Masyarakat
Judul Tesis : Analisis Survival Pengaruh Rujuk Balik dan Tipe Pasien Terhadap Kejadian *Lost to Follow-up* pada Pasien *Multidrug-Resistant Tuberculosis* di Indonesia Tahun 2014-2015

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Magister Kesehatan Masyarakat pada Program Studi Magister Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Indonesia.

DEWAN PENGUJI

Pembimbing : R. Sutiawan, S.Kom, M.Si

()

Penguji : Dr. dr. Tri Yunis Miko Wahyono, M.Sc

()

Penguji : dr. Endang Lukitosari, MPH

()

Penguji : Sulistiyo, SKM, M.Epid

()

Ditetapkan di : Depok

Tanggal : Juli 2018

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan ke hadirat Allah Subhaanahu wa Ta'ala karena atas berkat dan rahmat-Nya, saya dapat menyelesaikan tesis ini tepat pada waktunya. Penulisan tesis ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar Magister Kesehatan Masyarakat Program Studi Ilmu Kesehatan Masyarakat pada Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia. Saya menyadari bahwa, tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, dari masa perkuliahan sampai pada penyusunan tesis ini, sangatlah sulit bagi saya untuk menyelesaikan tesis ini. Oleh karena itu, saya mengucapkan terima kasih kepada:

1. Bapak R. Sutiawan, S.Kom, M.Si, selaku dosen pembimbing yang telah menyediakan waktu, tenaga, dan pikiran untuk membimbing dan mengarahkan saya dalam penyusunan tesis ini;
2. Bapak Dr. dr. Tri Yunis Miko Wahyono, M.Sc, selaku dosen penguji yang telah bersedia meluangkan waktu dan memberikan banyak masukan sejak seminar proposal untuk perbaikan tesis ini;
3. Ibu dr. Endang Lukitosari, MPH dan Bapak Sulisty, SKM, M.Epid selaku penguji dari Subdit TB Kementerian Kesehatan RI yang bersedia meluangkan waktu untuk menguji tesis ini serta memberikan masukan untuk perbaikan tesis ini;
4. Subdit TB – Direktorat P2PML, Ditjen P2P Kementerian Kesehatan RI yang telah memberikan ijin untuk menggunakan data *eTB manager* untuk penelitian ini;
5. Lembaga Pengelola Dana Pendidikan (LPDP) RI yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk melanjutkan studi ke jenjang magister;
6. Seluruh dosen FKM dan Departemen Biostatistik khususnya yang telah memberikan banyak ilmu selama masa pendidikan kepada penulis;
7. Mas Pram, Mba Ade dan Pak Santo selaku staf Departemen Biostatistik yang banyak membantu dalam hal administrasi penelitian;
8. Orang tua (Ayah, Emak, Bapak, dan Ibu), suami (Mas Wahyu), anak (Aliifah), kakak (Ka Nita dan Mas Cipto), dan keluarga besar yang selalu memberikan dukungan material dan moral;

9. Tika dan Erni yang selalu menyemangati penulis sejak awal rencana lanjut studi, serta *sharing* ilmunya tentang analisis survival dan lain-lain yang sangat bermanfaat;
10. Rekan-rekan Pascasarjana Biostatistik 2016 yang memberikan bantuan selama penulis melakukan penelitian serta kebersamaan selama menjalani perkuliahan;
11. Rekan-rekan dan sahabat yang telah banyak membantu saya dalam menyelesaikan tesis ini;
12. Semua pihak yang tidak bisa penulis sebutkan satu persatu.

Akhir kata, saya berharap Allah Subhaanahu wa Ta'ala berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga tesis ini membawa manfaat bagi pengembangan ilmu.

Depok, Juli 2018

Penulis

**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI
TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai sivitas akademik Universitas Indonesia, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Noerfitri
NPM : 1506786711
Program Studi : Ilmu Kesehatan Masyarakat
Departemen : Biostatistik dan Kependudukan
Fakultas : Kesehatan Masyarakat
Jenis karya : Tesis

demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Indonesia **Hak Bebas Royalti Noneksklusif (*Non-exclusive Royalty-Free Right*)** atas karya ilmiah saya yang berjudul :

“Analisis Survival Pengaruh Rujuk Balik dan Tipe Pasien Terhadap Kejadian *Lost to Follow-up* pada Pasien *Multidrug-Resistant Tuberculosis* di Indonesia Tahun 2014-2015”

beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalihmedia/format-kan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan memublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta..

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Depok

Pada tanggal : Juli 2018

Yang menyatakan


(Noerfitri)

DAFTAR RIWAYAT HIDUP

Nama : Noerfitri
Jenis Kelamin : Perempuan
Tempat Lahir : Bekasi
Tanggal Lahir : 21 September 1990
Alamat : Jl. Selatan 7 Rt.06/018 No.62 Kelurahan Jatimekar,
Kecamatan Jatiasih, Kota Bekasi, 17422

Riwayat Pendidikan :
2007-2011 : Sarjana Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kesehatan
Masyarakat, Universitas Indonesia
2016-2018 : Magister Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kesehatan
Masyarakat, Universitas Indonesia

Riwayat Pekerjaan :
2012-2016 : *TB Administrator Public Private Mix* (PPM)
Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI)

ABSTRAK

Nama : Noerfitri
Program Studi : Ilmu Kesehatan Masyarakat
Judul : Analisis Survival Pengaruh Rujuk Balik dan Tipe Pasien Terhadap Kejadian *Lost to Follow-up* pada Pasien *Multidrug-Resistant Tuberculosis* di Indonesia Tahun 2014-2015
Pembimbing : R. Sutiawan, S.Kom, M.Si

Tingginya angka insidens TB MDR di Indonesia, dibarengi dengan tingginya tingkat *Lost to Follow-up* (LTFU) pada pengobatan pasien TB MDR. Pasien TB resisten obat memiliki kemungkinan LTFU lebih besar dibandingkan pasien TB sensitif obat dikarenakan durasi pengobatan yang lebih lama. Selain itu, pasien TB MDR yang tidak melanjutkan pengobatannya sampai tuntas memiliki peningkatan risiko kematian akibat TB. Studi ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh rujuk balik dan tipe pasien terhadap kejadian LTFU pada pasien *Multidrug-Resistant Tuberculosis* (TB MDR) di Indonesia. Studi dilakukan pada Mei-Juni 2018 di Subdit TB – Direktorat P2PML, Ditjen P2P Kementerian Kesehatan RI. Desain studi yang digunakan adalah desain studi kohort retrospektif. Jumlah sampel pada studi ini adalah 961 pasien. Sampel diambil secara *total sampling*. Berdasarkan status rujuk baliknya, 86,3% pasien dilakukan rujuk balik dan 13,97% pasien tidak dirujuk balik. Berdasarkan kategori tipe pasien, 35,17% kasus kambuh, 5,52% pasien baru, 13,94% pasien pernah LTFU, 23,10% kasus gagal pengobatan kategori 1, 20,29% kasus gagal pengobatan kategori 2, 1,9% lain-lain (pasien tidak diketahui riwayat pengobatan TB sebelumnya). Dari studi ini, diketahui bahwa proporsi kejadian LTFU sebesar 28,40% dengan kumulatif *hazard* LTFU sebesar sebesar 1,12 selama 39 bulan pengamatan, sehingga didapatkan *hazard rate* sebesar 2,88/100 orang-bulan. Hasil analisis multivariabel dengan regresi *cox time-dependent* menunjukkan bahwa rujuk balik menurunkan peluang terjadinya LTFU sebesar 46% (HR 0,54; 95% CI 0,35-0,84) pada kondisi variabel tipe pasien dan umur sama (*adjusted*). Untuk tipe pasien, tipe pernah LTFU, gagal pengobatan kategori 2 dan tidak diketahui riwayat pengobatan TB sebelumnya meningkatkan peluang terjadinya LTFU masing-masing sebesar 50% (HR 2,02; 95% CI 1,18-3,45), 53% (HR 2,13; 95% CI 1,240-3,66), dan 74% (HR 3,80; 95% CI 1,54-9,36) dibandingkan dengan tipe pasien kambuh (*baseline*) pada kondisi variabel rujuk balik, jenis kelamin, dan umur sama (*adjusted*). Pada laki-laki, efek tipe gagal pengobatan kategori 2 lebih rendah 0,26 kali dibandingkan dengan pasien wanita dengan tipe gagal pengobatan kategori 2. Petugas kesehatan perlu meluangkan waktu yang lebih banyak untuk memberikan komunikasi, informasi, dan edukasi mengenai pengobatan TB serta mengenai manfaat rujuk balik kepada pasien TB MDR. Risiko LTFU meningkat pada pasien yang bertipe pernah LTFU, gagal pengobatan kategori 2, dan tidak diketahui riwayat pengobatan TB sebelumnya dibandingkan pasien dengan tipe kambuh, karena tipe kambuh sudah teruji kepatuhannya terhadap pengobatan sebelumnya. Perlunya *skinning* tipe pasien dengan baik untuk mengidentifikasi risiko LTFU berdasarkan tipe pasien sejak awal pasien memulai pengobatan.

Kata kunci: LTFU, rujuk balik, tipe pasien, TB MDR

ABSTRACT

Name : Noerfitri
Study Program : Public Health
Title : *Survival Analysis of Influence of Decentralization and Type of Patient on Lost to follow-up in Multidrug-Resistant Tuberculosis Patients in Indonesia 2014-2015*
Supervisor : R. Sutiawan, S.Kom, M.Si

The high incidence rate of MDR-TB in Indonesia is accompanied by high rate of lost to follow-up (LTFU) in the treatment of MDR-TB patients. Drug resistant TB patients have a greater risk of LTFU than drug-sensitive TB patients due to longer treatment duration. In addition, MDR-TB patients who did not continue treatment completely had an increased risk of dying from TB. The aims of this study were to determine the decentralization influence and patient type on the incidence of LTFU in Multidrug-Resistant Tuberculosis (MDR-TB) patients in Indonesia. This study was conducted in May-June 2018 at Subdirectorate of TB - Directorate of Prevention and Communicable Disease Control, Directorate General of Prevention and Disease Control - Ministry of Health of the Republic of Indonesia. The study design was retrospective cohort. The number of samples in this study was 961 patients. Samples were taken in total sampling. Based on the decentralization status, 86.3% of patients were decentralized. Based on the type of patient category, 35.17% of relapse, 5.52% of new, 13.94% of after LTFU, 23.10% of failure category 1, 20.29% of failure category 2, 1.9 % of other patients (unknown history of previous TB treatment). The proportion of incidence of LTFU is 28.40% with cumulative hazard of LTFU equal to 1.12 during 39 months of observation, so hazard rate is 2.88 / 100 person-month. In multivariable analysis with cox regression time-dependent revealed that decentralization reduced the probability of LTFU up to 46% (HR 0.54, 95% CI 0.35-0.84) after controlled by type of patient and age. For patient type, treatment after LTFU, failure category 2 and unknown history of previous TB treatment increased the probability of LTFU by 50% (HR 2,02; 95% CI 1,18-3,45), 53% (HR 2,13; 95% CI 1,240-3,66), and 74% (HR 3,80; 95% CI 1,54-9,36) consecutively compared with the type of relapse patients (baseline) after controlled by the decentralization, gender, and age. In male patients with failure treatment category 2, the effect was 0.26 times lower compared with failure category 2 in female patients. Health workers need to spend more time in communicating, informing and educating about TB treatment and the benefits of decentralization to MDR-TB patients. The risk of LTFU increased in type of patient after LTFU, treatment failure category 2, and unknown history of previous TB treatment compared with patients with relapse types. The need for good patient type screening to identify the risk of LTFU by type of patient from the initial of treatment.

Keywords: *LTFU, decentralization, type of patient, MDR-TB*

DAFTAR ISI

SURAT PERNYATAAN BEBAS PLAGIARISME	iii
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS	iv
HALAMAN PENGESAHAN	v
KATA PENGANTAR.....	vi
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS	viii
DAFTAR RIWAYAT HIDUP	ix
ABSTRAK	x
ABSTRACT	xi
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR.....	xvi
DAFTAR SINGKATAN	xviii
DAFTAR LAMPIRAN	xx
BAB 1 PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	7
1.3 Pertanyaan Penelitian	7
1.4 Tujuan Penelitian.....	8
1.4.1 Tujuan Umum.....	8
1.4.2 Tujuan Khusus.....	8
1.5 Manfaat Penelitian.....	8
1.5.1 Bagi Institusi Terkait	8
1.5.1.1 Bagi Rumah Sakit dan Puskesmas	8
1.5.1.2 Bagi Program Nasional TB dan Dinas Kesehatan.....	9
1.5.2 Bagi Peneliti	9
1.6 Ruang Lingkup Penelitian	9
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	10
2.1 <i>Multidrug-resistance Tuberculosis</i> (TB MDR).....	10
2.1.1 Definisi TB MDR	10
2.1.2 Faktor yang Mempengaruhi Terjadinya TB MDR.....	10
2.1.3 Alur Diagnosis TB Resistan Obat	11
2.1.4 Lama dan Cara Pemberian Pengobatan TB MDR.....	15
2.2 Klasifikasi berdasarkan lokasi penyakit	16
2.3 Evaluasi Hasil Akhir Pengobatan TB MDR.....	17
2.4 Pengaruh Rujuk Balik dan Tipe Pasien Terhadap Kejadian LTFU.....	18
2.4.1 Pengaruh Rujuk Balik Terhadap Kejadian LTFU	18
2.4.2 Pengaruh Tipe Pasien Terhadap Kejadian LTFU.....	20
2.5 Hasil Penelitian Terdahulu Mengenai Lost to Follow-up pada Pasien TB MDR	22
2.6 Teori-teori Pemanfaatan Pelayanan Kesehatan	30
2.7 Faktor Pendukung TB MDR Putus Berobat (Lost to Follow-up)	34
2.7.1 <i>Predisposing Factors</i> (Faktor Sosiodemografi)	34

2.7.2 <i>Enabling Factors</i> (Faktor Pelayanan Kesehatan).....	37
2.7.3 <i>Need Factors</i> (Faktor Kebutuhan).....	38
2.8 Analisis Survival	41
2.8.1 Pengertian (Dahlan, 2014; Kleinbaum & Klein, 2014).....	41
2.8.2 Metode Analisis Survival	42
2.9 Analisis Data dengan Tabulasi Tidak Sempurna.....	47
2.9.1 Konsep Terhadap Tabulasi Tidak Sempurna.....	47
2.9.2 Asumsi pada Data Kosong (<i>Missing Data</i>)	47
2.9.3 Penanganan Data pada Tabulasi Tidak Sempurna	49
2.9.3.1 Delesi Data Metode <i>Listwise Deletion</i>	49
2.9.3.2 Imputasi Ganda Univariat.....	49
2.10 Konsep Bias	50
2.11 Kerangka Teori.....	52
BAB 3 KERANGKA KONSEP, DEFINISI OPERASIONAL, HIPOTESIS	53
3.1 Kerangka Konsep	53
3.2 Definisi Operasional	54
3.3 Hipotesis	58
BAB 4 METODE PENELITIAN	59
4.1 Desain Penelitian	59
4.2 Lokasi dan Waktu Penelitian.....	59
4.3 Populasi dan Sampel Penelitian.....	59
4.3.1 Populasi	59
4.3.2 Sampel	60
4.4 Pengumpulan Data.....	61
4.5 Skema Pengambilan Sampel	61
4.6 Pengolahan Data	63
4.7 Analisis Data	66
BAB 5 HASIL PENELITIAN.....	68
5.1 Karakteristik Pasien TB MDR di Indonesia Tahun 2014-2015 Menurut Variabel Independen dan Dependen.....	68
5.1.1 Karakteristik Pasien TB MDR di Indonesia Tahun 2014-2015	68
5.1.2 Karakteristik Pasien TB MDR menurut Status LTFU Pasien TB MDR di Indonesia Tahun 2014-2015	69
5.1.3 Estimasi Kumulatif <i>Hazard</i> LTFU Pasien TB MDR di Indonesia Tahun 2014-2015	70
5.2 Distribusi Status LTFU Menurut Status Rujuk Balik, Tipe Pasien dan Variabel Kovariat	71
5.2.1 Pengaruh Rujuk Balik Terhadap LTFU pada Pasien TB MDR	72
5.2.2 Pengaruh Tipe Pasien Terhadap LTFU pada Pasien TB MDR.....	73
5.2.3 Pengaruh Jenis Kelamin Terhadap LTFU pada Pasien TB MDR	75
5.2.4 Pengaruh Umur Terhadap LTFU pada Pasien TB MDR	76
5.2.5 Pengaruh Konversi Terhadap LTFU pada Pasien TB MDR	77
5.2.6 Pengaruh Lokasi Penyakit TB Terhadap LTFU pada Pasien TB MDR.....	79
5.2.7 Pengaruh Gradasi Sputum Awal Pengobatan Terhadap LTFU pada Pasien TB MDR	79

5.2.8 Pengaruh Jumlah Obat yang Resistan Terhadap LTFU pada Pasien TB MDR	80
5.2.9 Pengaruh Status HIV Terhadap LTFU pada Pasien TB MDR.....	81
5.2.10 Pengaruh Efek Samping Terhadap LTFU pada Pasien TB MDR	82
5.3 Pemodelan Multivariabel Pengaruh Rujuk Balik dan Tipe Pasien Terhadap LTFU Pasien TB MDR di Indonesia Tahun 2014-2015	83
5.3.1 Uji Asumsi <i>Proportional Hazard</i> (PH)	84
5.3.1.1 Pengujian Asumsi PH dengan Pendekatan Grafik	84
5.3.1.2 Pengujian Asumsi PH dengan Pendekatan <i>Time-Dependent Variables</i>	87
5.3.2 Pemodelan Multivariabel.....	88
5.3.2.1 Pemodelan Multivariabel Pengaruh Rujuk Balik Terhadap Kejadian LTFU pada Pasien TB MDR	89
5.3.2.2 Pemodelan Multivariabel Pengaruh Tipe Pasien Terhadap Kejadian LTFU pada Pasien TB MDR	92
BAB 6 PEMBAHASAN	97
6.1 Kualitas Data	97
6.2 Keterbatasan Penelitian	98
6.2.1 Desain Penelitian	98
6.2.2 Bias Seleksi	98
6.2.3 Bias Pengumpulan Data	98
6.2.4 Bias Analisis	99
6.3 Proporsi dan Kumulatif <i>Hazard</i> LTFU Pasien TB MDR.....	99
6.4 Pengaruh Rujuk Balik Terhadap LTFU pada Pasien TB MDR	100
6.4.1 Pengaruh Tipe Pasien Terhadap LTFU pada Pasien TB MDR	101
6.4.2 Pengaruh Umur Terhadap LTFU pada Pasien TB MDR	103
6.5 Pengaruh Tipe Pasien Terhadap LTFU pada Pasien TB MDR.....	103
6.5.1 Pengaruh Jenis Kelamin Terhadap LTFU pada Pasien TB MDR	105
6.5.2 Pengaruh Rujuk Balik Terhadap LTFU pada Pasien TB MDR	106
6.5.3 Pengaruh Umur Terhadap LTFU pada Pasien TB MDR	107
BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN	108
7.1 Kesimpulan.....	108
7.2 Saran	109
7.2.1 Bagi Institusi Terkait	109
7.2.1.1 Bagi Rumah Sakit dan Puskesmas	109
7.2.1.2 Bagi Dinas Kesehatan/Program Nasional Pengendalian TB.....	109
7.2.2 Bagi Organisasi Non Pemerintah	110
7.2.3 Bagi Pasien TB MDR	110
7.2.4 Bagi Peneliti Selanjutnya.....	111
DAFTAR PUSTAKA	112

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Hasil Akhir Pengobatan TB MDR	17
Tabel 2.2 Hasil Penelitian Terdahulu Terkait LTFU pada Pasien TB MDR	22
Tabel 2.3 Karakteristik Estimator Menurut Tipe Kekosongan dan Metode Solusinya..	49
Tabel 2.4 Jenis-jenis Bias pada Penelitian	50
Tabel 5.1 Karakteristik Pasien TB MDR di Indonesia Kohort Tahun 2014-2015	68
Tabel 5.2 Proporsi Pasien TB MDR yang Mengalami LTFU di Indonesia	69
Tabel 5.3 Pengaruh Rujuk Balik, Tipe Pasien dan Variabel Kovariat Terhadap LTFU pada Pasien TB MDR di Indonesia Tahun 2014-2015.....	71
Tabel 5.4 Uji Asumsi <i>Proportional Hazard</i>	88
Tabel 5.5 Hasil Uji Interaksi Variabel Rujuk Balik dengan Variabel Kovariat	89
Tabel 5.6 Model Baku Emas Pengaruh Rujuk Balik Terhadap LTFU Pasien TB MDR di Indonesia Tahun 2014-2015	90
Tabel 5.7 Uji <i>Confounding</i> Variabel Rujuk Balik.....	90
Tabel 5.8 Model Akhir Pengaruh Rujuk Balik Terhadap LTFU Pasien TB MDR di Indonesia Tahun 2014-2015	91
Tabel 5.9 Hasil Uji Interaksi Variabel Tipe Pasien dengan Variabel Kovariat.....	92
Tabel 5.10 Model Baku Emas Pengaruh Tipe Pasien Terhadap LTFU Pasien TB MDR di Indonesia Tahun 2014-2015	93
Tabel 5.11 Uji <i>Confounding</i> Variabel Tipe Pasien	94
Tabel 5.12 Model Akhir Analisis Multivariabel Pengaruh Tipe Pasien Terhadap LTFU Pasien TB MDR di Indonesia Tahun 2014-2015	95
Tabel 6.1 Kelengkapan Data Menurut Status Rujuk Balik dan Tipe Pasien.....	97

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.1 10 Penyebab Kematian Tertinggi di Dunia Tahun 2015	1
Gambar 1.2 Insidens TB MDR pada 20 <i>High Burden Countries</i> Tahun 2016	3
Gambar 2.1 Alur diagnosis TB dan TB Resistan Obat di Indonesia.....	14
Gambar 2.2 “ <i>Health Believe Model</i> ” Sebagai Prediktor Perilaku Kesehatan Preventif (setelah dimodifikasi oleh Becker et al.) (Rosenstock, 1974).....	31
Gambar 2.3 <i>Choice-making Model</i> (Young (1981) dalam Rebhan (2008)).....	32
Gambar 2.4 Andersen and Newman <i>Framework of Health Services Utilization</i> (Andersen & Newman, 1995).....	33
Gambar 2.5 Kerangka Teori	52
Gambar 3.1 Kerangka Konsep Penelitian.....	53
Gambar 4.1 Diagram Pengambilan Sampel	62
Gambar 5.1 Grafik Estimasi Kumulatif <i>Hazard LTFU</i> Pasien TB MDR.....	70
Gambar 5.2 Grafik Kumulatif <i>Hazard LTFU</i> Pasien TB.....	72
Gambar 5.3 Grafik Kumulatif <i>Hazard LTFU</i> Pasien TB.....	74
Gambar 5.4 Grafik Kumulatif <i>Hazard LTFU</i> Pasien TB.....	75
Gambar 5.5 Grafik Kumulatif <i>Hazard LTFU</i> Pasien TB.....	76
Gambar 5.6 Grafik Kumulatif <i>Hazard LTFU</i> Pasien TB.....	78
Gambar 5.7 Grafik Kumulatif <i>Hazard LTFU</i> Pasien TB.....	79
Gambar 5.8 Grafik Kumulatif <i>Hazard LTFU</i> Pasien TB.....	80
Gambar 5.9 Grafik Kumulatif <i>Hazard LTFU</i> Pasien TB.....	81
Gambar 5.10 Grafik Kumulatif <i>Hazard LTFU</i> Pasien TB.....	82
Gambar 5.11 Grafik Kumulatif <i>Hazard LTFU</i> Pasien TB.....	83
Gambar 5.12 Grafik Uji Asumsi PH Menggunakan <i>ln -ln Survival Estimates</i> untuk Variabel Rujuk Balik.....	84
Gambar 5.13 Grafik Uji Asumsi PH Menggunakan <i>ln -ln Survival Estimates</i> untuk Variabel Tipe Pasien.....	85

Gambar 5.14 Grafik Uji Asumsi PH Menggunakan $\ln -\ln$ Survival Estimates untuk Variabel Jenis Kelamin.....	85
Gambar 5.15 Grafik Uji Asumsi PH Menggunakan $\ln -\ln$ Survival Estimates untuk Variabel Umur	86
Gambar 5.16 Grafik Uji Asumsi PH Menggunakan $\ln -\ln$ Survival Estimates untuk Variabel Gradasi Sputum Awal Pengobatan	86
Gambar 5.17 Grafik Uji Asumsi PH Menggunakan $\ln -\ln$ Survival Estimates untuk Variabel Jumlah Obat yang Resistan.....	87

DAFTAR SINGKATAN

aHR	: <i>Adjusted Hazard Ratio</i>
aOR	: <i>Adjusted Odds Ratio</i>
aRR	: <i>Adjusted Risk Ratio</i>
BTA	: Bakteri Tahan Asam
CI	: <i>Confidence Interval</i>
Dinkes	: Dinas Kesehatan
DOT	: <i>Directly Observed Treatment</i>
DOTS	: <i>Directly Observed Treatment Short-course</i>
eTB	: <i>Electronic Tuberculosis</i>
Faskes	: Fasilitas Kesehatan
HBC	: <i>High Burden Countries</i>
HIV	: <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HR	: <i>Hazard Ratio</i>
HR	: <i>Isoniazid Rifampicin</i>
HRE	: <i>Isoniazid Rifampicin Etambutol</i>
HRES	: <i>Isoniazid Rifampicin Etambutol Streptomycin</i>
LTFU	: <i>Lost to Follow-up</i>
M.tb	: <i>Mycobacterium Tuberculosis</i>
MAR	: <i>Missing at Random</i>
MCAR	: <i>Missing Completely at Random</i>
MDR	: <i>Multidrug-resistant</i>
MNAR	: <i>Missing Not at Random</i>
MTPTRO	: Manajemen Terpadu Pengendalian Tuberkulosis Resistan Obat
OAT	: Obat Anti TB
OR	: <i>Odds Ratio</i>
P2P	: <i>Pencegahan dan Pengendalian Penyakit</i>
P2PML	: <i>Pencegahan dan Pengendalian Penyakit Menular Langsung</i>
PH	: <i>Proportional Hazard</i>
PMDT	: <i>Programmatic Management of Drug Resistant TB</i>
PMO	: Pengawas Menelan Obat

QA	:	<i>Quality Assurance</i>
RO	:	Resistan Obat
RR	:	<i>Rifampicin-resistant</i>
RR	:	<i>Risk Ratio</i>
SDGs	:	<i>Sustainable Development Goals</i>
SP	:	Sewaktu-Pagi
Subdit TB	:	Subdirektorat Tuberkulosis
TAK	:	Tim Ahli Klinis
TB	:	Tuberkulosis
TCM	:	Tes Cepat Molekuler
Tvc	:	<i>Time-varying Covariates</i>
WHO	:	World Health Organization
XDR	:	<i>Extensively Drug Resistance</i>

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Surat Izin Penelitian

Lampiran 2 Kuesioner Pengumpulan Data

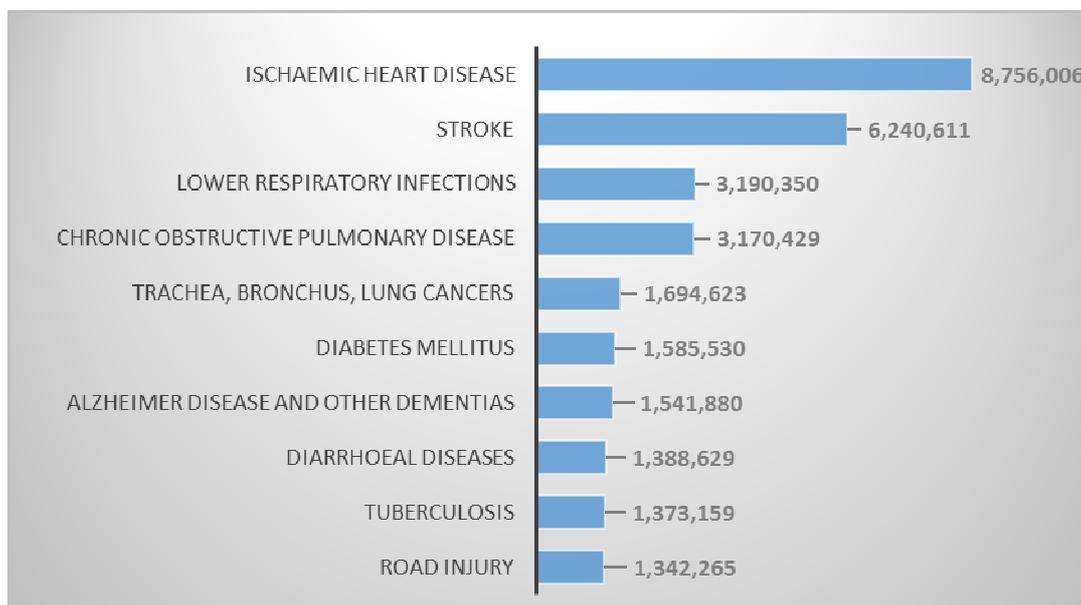
Lampiran 3 *Output*

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit menular langsung yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis (M.tb)*. Penyakit ini ditularkan melalui udara lewat percikan dahak penderita TB dengan bakteri tahan asam (BTA) Positif. TB merupakan salah satu indikator pengendalian penyakit menular dalam *Sustainable Development Goals (SDGs)*, sasarannya yaitu mengakhiri epidemi TB global (World Health Organization, 2016). Walaupun secara global jumlah absolut kematian TB di antara orang HIV-negatif telah menurun sejak tahun 2000, dari 1,8 juta menjadi 1,4 juta di tahun 2015, TB merupakan salah satu dari 10 penyebab kematian tertinggi di dunia pada tahun 2015 (World Health Organization, 2016). Dari kelompok penyakit menular, TB merupakan penyebab kematian tertinggi ketiga setelah infeksi saluran pernafasan bagian bawah dan diare (World Health Organization, 2017b).



Sumber: (World Health Organization, 2017b)

Gambar 1.1 10 Penyebab Kematian Tertinggi di Dunia Tahun 2015

TB sampai dengan saat ini masih merupakan salah satu masalah kesehatan masyarakat di dunia walaupun upaya pengendalian dengan strategi *Directly Observed*

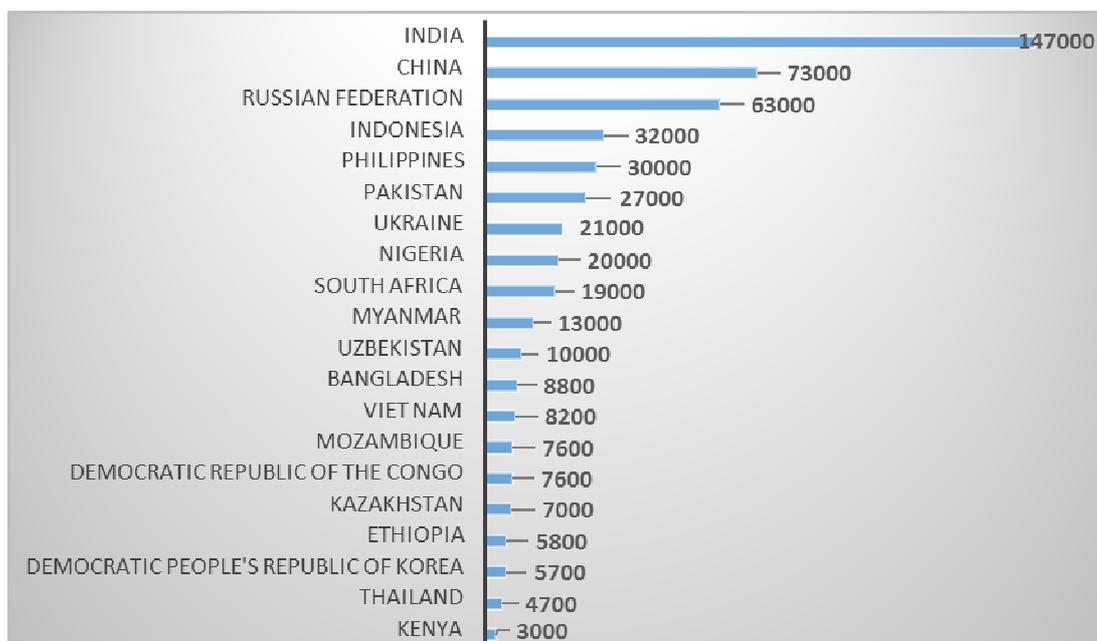
Treatment Short-course (DOTS) telah banyak diterapkan di banyak Negara sejak tahun 1995 (Kementerian Kesehatan RI, 2013b). Munculnya berbagai tantangan baru dalam pengendalian TB, salah satunya *Multidrug-resistant tuberculosis* (TB MDR) yang menjadi tantangan baru dalam program pengendalian TB (Kementerian Kesehatan RI, 2011). Penatalaksanaan TB resistan obat lebih rumit dan memerlukan perhatian yang lebih banyak daripada penatalaksanaan TB yang tidak resistan (Kementerian Kesehatan RI, 2013). TB MDR adalah salah satu jenis resistansi TB yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* yang resistan setidaknya terhadap isoniazid dan rifampicin yang merupakan dua jenis obat yang paling efektif pada lini pertama obat anti TB (OAT) (World Health Organization, 2014b). Jenis resistansi kasus TB kebal obat dibedakan menjadi dua, yaitu resistansi primer dan resistansi sekunder. Resistansi primer adalah TB resistan obat yang disebabkan oleh transmisi organisme resistansi antar orang ke orang (dari penderita TB MDR ke orang lain), terjadi pada pasien yang sebelumnya tidak pernah mendapat pengobatan anti tuberkulosis atau durasi terapi kurang 1 bulan. Pada tahun 2016, resistansi primer TB MDR/*Rifampicin-resistant* (RR) diestimasikan sebanyak 2,8% (95% CI: 2,2 – 3,5%) dari kasus baru. Sedangkan resistansi sekunder disebut juga TB resistan obat yang; berkembang selama pengobatan TB, karena pasien tidak diobati dengan rejimen pengobatan yang sesuai atau karena pasien tidak mengikuti rejimen pengobatan sesuai petunjuk. Pada tahun 2016, resistansi sekunder TB MDR/RR diestimasikan sebanyak 16% (95% CI: 10 – 20%) dari kasus yang sebelumnya pernah diobati (U.S. Department of Health and Human Services, 2008; World Health Organization, 2017a).

TB MDR muncul seiring dengan mulai digunakannya Rifampicin secara luas sejak tahun 1970-an. Masalah resistansi obat pada pengobatan TB merupakan hambatan terhadap efektivitas program penanggulangan TB (Burhan, 2010). Setiap komponen dalam penatalaksanaan pasien TB resistan obat lebih kompleks dan membutuhkan biaya lebih banyak daripada penatalaksanaan pasien TB tidak resistan obat. Untuk penanganan pasien TB MDR, World Health Organization memperkenalkan manajemen terpadu pasien TB Resistan obat yang disebut sebagai *Programmatic Management of Drug Resistant TB* (PMDT) atau Manajemen Terpadu Pengendalian Tuberkulosis Resistan Obat (MTPTRO). Penerapan MTPTRO menggunakan kerangka kerja yang

sama dengan strategi DOTS dengan beberapa penekanan pada setiap komponennya (Kementerian Kesehatan RI, 2013).

Secara global, dalam Rencana Global Pengendalian TB (*The Global Plan to Stop TB*) 2006-2015 direncanakan untuk mengobati sekitar 1,6 juta pasien TB MDR di dunia pada tahun 2006 sampai 2015. Dimana 60% dari jumlah pasien tersebut berada di negara-negara dengan beban TB MDR tinggi (*high burden countries/HBC*) (Kementerian Kesehatan RI, 2013). Estimasi insidens kasus TB MDR secara global terus meningkat. Selama 5 tahun terakhir yaitu tahun 2012, 2013, 2014, 2015, dan 2016, jumlah kasus TB MDR diestimasikan berturut-turut sebanyak 300.000, 300.000, 300.000, 480.000, 490.000 kasus (World Health Organization, 2013, 2014a, 2015, 2016, 2017a).

Insidens TB MDR untuk tahun 2016 sebesar 490.000 kasus, 84% diantaranya disumbangkan oleh 20 negara HBC dengan jumlah TB MDR terbesar di dunia. Negara-negara tersebut tersebar di benua Asia dan Afrika. Indonesia merupakan salah satu dari HBC untuk insidens TB MDR dengan urutan peringkat terbesar ke-4 setelah India, China, dan Russian Federation. Jumlah insidens TB MDR di Indonesia diestimasikan sebesar 32.000 kasus pada tahun 2016 (World Health Organization, 2017a).



Sumber: (World Health Organization, 2017a)

Gambar 1.2 Insidens TB MDR pada 20 *High Burden Countries* Tahun 2016

Tingginya angka insidens TB MDR di Indonesia, dibarengi dengan tingginya tingkat *Lost to Follow-up* (LTFU) pada pengobatan pasien TB MDR. LTFU yang terjadi pada pasien TB MDR untuk kohort 2009, 2010, 2011, 2013, dan 2014 masing-masing sebesar 10,5%, 10,7%, 25,1%, 26,9%, 28,7%, dan 27,1% (Nurjannah, 2017). Dari tahun ke tahun terlihat terjadinya peningkatan kasus LTFU pada pasien TB MDR. Walaupun untuk kohort 2014 terjadi sedikit penurunan sebesar 1,6% dari tahun sebelumnya, angka tersebut jauh melebihi target yang direkomendasikan oleh World Health Organization (WHO) untuk LTFU yaitu sebesar 5% (World Health Organization, 2011). Tingginya kasus LTFU akan menambah beban masalah TB dan hambatan besar bagi keberhasilan program pengendalian TB. Pengobatan kembali pasien TB MDR yang telah LTFU memerlukan penanganan yang lebih kompleks dibandingkan pasien yang teratur berobat tergantung lama pengobatan yang sudah dilalui sebelum LTFU dan lama pasien tersebut mangkir dari pengobatan (Kementerian Kesehatan RI, 2013).

Penelitian sebelumnya menemukan berbagai faktor yang berhubungan dengan LTFU pada pasien TB MDR baik dari aspek pasien maupun program, diantaranya tempat pengobatan dimulai, tahun pengobatan dimulai, tempat tinggal, pelayanan DOTS, penyedia layanan DOTS, lokasi DOTS, jumlah kohort, jenis kelamin, umur, status pekerjaan, kepemilikan rumah, status dipenjara, penggunaan obat terlarang, penggunaan tembakau, penyalahgunaan alkohol, riwayat pengobatan anti-TB sebelumnya, inisiasi pengobatan rawat jalan, rujuk balik, konversi kultur, lokasi penyakit TB, riwayat LTFU sebelumnya, *baseline positive smear*, status HIV, jumlah obat yang resisten, tingkat gangguan pengobatan (*treatment interruption*), tingkat efek samping (Brust, Gandhi, Carrara, Osburn, & Padayatchi, 2010; Javaid, Shaheen, Shafqat, Khan, & Ahmad, 2017; Kuchukhidze et al., 2014; Kurbatova et al., 2012; Lalor et al., 2013; Sanchez-Padilla et al., 2016; Shringarpure, Isaakidis, Sagili, & Baxi, 2015; Toczek, Cox, Cros, Cooke, & Ford, 2012).

Kejadian LTFU merupakan indikasi rendahnya pemanfaatan pelayanan kesehatan. Kerangka berpikir yang coba digunakan untuk menganalisis tingginya angka LTFU dan waktu terjadinya LTFU ini adalah teori Andersen dan Newman (1968 dan modifikasi *conceptual framework* pada tahun 1995) yang mengatakan bahwa penentu pemanfaatan pelayanan kesehatan terdiri atas 3 faktor, yaitu *Predisposing Factors*,

Enabling Factors, dan *Need Factors* (Andersen & Newman, 1995). *Predisposing factors* merupakan karakteristik sosio-kultural individu yang ada sebelum penyakitnya terjadi, *enabling factors*: aspek logistik untuk mendapatkan perawatan yang bersumber dari pribadi/keluarga dan penyedia layanan kesehatan, sedangkan *need factors* merupakan penyebab paling utama penggunaan layanan kesehatan, dari masalah fungsional dan kesehatan yang menghasilkan kebutuhan akan layanan kesehatan.

Rujuk balik/desentralisasi pengobatan atau pemindahan perawatan pasien TB MDR dari rumah sakit pusat pengobatan TB MDR ke fasilitas DOTS di komunitas (Puskesmas satelit TB MDR), bertujuan untuk mendekatkan akses pengobatan dengan rumah pasien dalam rangka upaya mencegah pasien menjadi mangkir *atau loss to follow up* (DO). Rujuk balik merupakan bagian dari *enabling factors* dan diketahui memiliki peran penting terhadap pencegahan kejadian LTFU pada pasien TB MDR. Pasien yang dilakukan rujuk balik memiliki proporsi LTFU lebih rendah dibandingkan dengan pasien yang tidak dilakukan rujuk balik. Penelitian yang dilakukan Loveday et al. (2015) mendapatkan sebanyak 14,5% pasien TB MDR yang dirujuk balik mengalami LTFU sedangkan pada pasien yang tidak dirujuk balik terjadi LTFU sebanyak 28,3%. Hasil studi lain yang dilakukan oleh Gler et al. (2012) mendapatkan bahwa rujuk balik menurunkan risiko LTFU sebanyak 0,3 kali (95% CI HR: 0,2 - 0,7). Artinya, rujuk balik pada pasien TB MDR ke fasilitas DOTS terdekat dari rumah pasien berdampak pada pengurangan risiko LTFU sebesar 70%.

Selain rujuk balik, faktor lain yang memiliki pengaruh cukup besar terhadap terjadinya LTFU pada pasien TB MDR adalah tipe pasien. Ada enam tipe pasien berdasarkan riwayat pengobatan sebelumnya, yaitu pasien baru, pasien gagal pengobatan kategori 1, pasien gagal pengobatan kategori 2, pasien kambuh (*relaps*), pasien kembali setelah LTFU, dan pasien lain-lain. Tipe pasien merupakan bagian dari *need factors*. Studi yang dilakukan oleh Lalor et al. (2013) menemukan bahwa tipe pasien pada pengobatan TB MDR berpengaruh terhadap kejadian LTFU. Kelompok pasien yang pernah LTFU memiliki odds 2,38 kali (95% CI 1,09 – 5,24) untuk mengalami LTFU dibandingkan dengan kelompok yang baru pertama kali diobati dengan OAT. Sebanyak 65,0% pasien yang pernah LTFU mengalami LTFU sampai akhir pengamatan selesai, sedangkan pada pasien yang baru pertama kali diobati dengan OAT sebanyak 27,0% yang mengalami LTFU. Tidak hanya pada pasien TB MDR,

riwayat LTFU terdahulu juga berhubungan dengan terjadinya LTFU pada pasien TB yang sensitif obat. Studi *case control* yang dilakukan oleh Vijay, Balasangeswara, Jagannatha, Saroja, & Kumar (2003) juga mendapatkan bahwa kelompok pasien yang pernah LTFU memiliki odds 2,55 kali (95% CI 1,31 – 4,94) untuk mengalami LTFU dibandingkan dengan kelompok pasien yang kembali berobat setelah berhasil pada pengobatan sebelumnya. Sebanyak 78,0% pasien yang mengalami LTFU pada pengobatan terakhir, berasal dari pasien yang kembali berobat setelah LTFU. Hasil serupa juga didapatkan pada penelitian yang dilakukan oleh Pinidiyapathirage, Senaratne, & Wickremasinghe (2008). Pasien yang kembali berobat setelah LTFU memiliki odds 2,4 kali (95% CI 1,03 – 5,78) lebih besar dibandingkan pasien yang kembali berobat setelah berhasil pada pengobatan sebelumnya. Sebanyak 56,7% pasien yang kembali berobat setelah LTFU mengalami LTFU pada pengobatan terakhirnya. Adapun pada pasien yang kembali berobat setelah berhasil pada pengobatan sebelumnya, sebanyak 24,1% mengalami LTFU pada pengobatan terakhirnya.

Selama ini, penelitian tentang LTFU di Indonesia masih seputar LTFU pada pasien TB yang sensitif terhadap obat saja, belum ada penelitian tentang LTFU pada pasien TB resistan obat terutama MDR. Padahal, pasien TB resisten obat memiliki kemungkinan LTFU lebih besar dibandingkan pasien TB sensitif obat dikarenakan durasi pengobatan yang lebih lama (19-24 bulan untuk TB resistan obat dibandingkan 6-12 bulan untuk TB sensitif obat) (Kementerian Kesehatan RI, 2013; Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2014b). Selain itu, pasien TB MDR yang tidak melanjutkan pengobatannya sampai tuntas memiliki peningkatan risiko kematian akibat TB. Penelitian yang dilakukan oleh Franke et al., (2009) terhadap pasien TB MDR di Peru mendapatkan hasil bahwa dari 47 (70,1%) pasien yang LTFU dan berhasil dilacak, 25 (53,2%) telah meninggal dunia.

Penelitian kali ini mencoba untuk menganalisis waktu terjadinya LTFU pada pasien TB MDR di Indonesia menurut status rujuk balik dan tipe pasien. Penelitian ini diharapkan mampu memberikan informasi bagi Subdirektorat Tuberkulosis (Subdit TB) Kementerian Kesehatan RI mengenai faktor-faktor yang perlu diintervensi guna meningkatkan keberhasilan pengobatan pasien TB MDR serta untuk mencegah penularan TB MDR yang lebih luas lagi. Peneliti menggunakan data sekunder yang berasal dari *e-TB Manager* untuk pasien kohort 2014-2015. Dimana, *e-TB Manager* ini

memberikan informasi terkait faktor yang berpengaruh terhadap angka kejadian LTFU yang disertai dengan unsur waktu.

1.2 Rumusan Masalah

Indonesia merupakan negara dengan insidens TB MDR tertinggi ke-4 di dunia pada tahun 2016 dengan estimasi kasus sebanyak 32.000. Tingginya kasus MDR TB dibarengi dengan tingginya LTFU pada pengobatan pasien TB MDR. Berdasarkan paparan Kasie Resistan Obat pada monitoring dan evaluasi TB tahun 2017, LTFU yang terjadi pada pasien TB MDR untuk kohort 2009, 2010, 2011, 2013, dan 2014 masing-masing sebesar 10,5%, 10,7%, 25,1%, 26,9%, 28,7%, dan 27,1%. Dari tahun ke tahun terlihat terjadinya peningkatan kasus LTFU pada pasien TB MDR. Walaupun untuk kohort 2014 terjadi sedikit penurunan sebesar 1,6% dari tahun sebelumnya, angka tersebut jauh melebihi target yang direkomendasikan WHO untuk LTFU yaitu sebesar 5%. Rujuk balik dan tipe pasien merupakan dua faktor yang berpengaruh terhadap kejadian LTFU. Pasien TB MDR yang dilakukan rujuk balik berisiko mengalami LTFU sebesar 0,3 kali lebih lambat dibandingkan dengan pasien TB MDR yang tidak dilakukan rujuk balik. Adapun pada tipe pasien, kelompok pasien yang pernah LTFU memiliki odds 2,55 kali (95% CI 1,31 – 4,94) untuk mengalami LTFU dibandingkan dengan kelompok pasien yang kembali berobat setelah berhasil pada pengobatan sebelumnya. Indonesia merupakan peringkat ke-4 pada HBC insidens TB MDR. Identifikasi terjadinya LTFU penting dilakukan untuk menekan angka LTFU pasien TB MDR sehingga keberhasilan pengobatan menjadi naik. Oleh karena itu, studi ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh rujuk balik dan tipe pasien terhadap kejadian LTFU pasien TB MDR di Indonesia.

1.3 Pertanyaan Penelitian

Pertanyaan penelitian pada studi ini adalah:

1. Bagaimana gambaran pasien TB MDR di Indonesia untuk kohort tahun 2014-2015 berdasarkan status rujuk balik dan tipe pasien?
2. Berapa proporsi LTFU dan kumulatif *hazard* LTFU yang terjadi pada pasien TB MDR di Indonesia untuk kohort tahun 2014-2015?

3. Bagaimana pengaruh status rujuk balik terhadap waktu terjadinya LTFU pasien TB MDR di Indonesia untuk kohort tahun 2014-2015 setelah dikontrol variabel kovariat?
4. Bagaimana pengaruh tipe pasien terhadap waktu terjadinya LTFU pasien TB MDR di Indonesia untuk kohort tahun 2014-2015 setelah dikontrol variabel kovariat?

1.4 Tujuan Penelitian

Tujuan pada penelitian ini dibagi menjadi dua, yaitu tujuan umum dan tujuan khusus.

1.4.1 Tujuan Umum

Menjelaskan pengaruh rujuk balik dan tipe pasien terhadap waktu terjadinya LTFU pada pasien TB MDR di Indonesia untuk kohort tahun 2014-2015.

1.4.2 Tujuan Khusus

1. Menjelaskan gambaran pasien TB MDR di Indonesia untuk kohort tahun 2014-2015 berdasarkan status rujuk balik dan tipe pasien.
2. Mengestimasi proporsi LTFU dan kumulatif *hazard* LTFU yang terjadi pada pasien TB MDR di Indonesia untuk kohort tahun 2014-2015.
3. Menjelaskan pengaruh rujuk balik terhadap waktu terjadinya LTFU pasien TB MDR di Indonesia untuk kohort tahun 2014-2015 setelah dikontrol variabel kovariat.
4. Menjelaskan pengaruh tipe pasien terhadap waktu terjadinya LTFU pasien TB MDR di Indonesia untuk kohort tahun 2014-2015 setelah dikontrol variabel kovariat.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Bagi Institusi Terkait

1.5.1.1 Bagi Rumah Sakit dan Puskesmas

Studi ini diharapkan dapat memberikan informasi kepada pihak rumah sakit dan Puskesmas satelit tentang hubungan status rujuk balik dan tipe pasien pada pasien TB MDR. Hasil studi ini dapat digunakan sebagai bahan masukan bagi rumah sakit rujukan TB MDR dan Puskesmas satelit untuk mengadakan kegiatan KIE tentang pengobatan, yang diharapkan dapat menurunkan LTFU.

1.5.1.2 Bagi Program Nasional TB dan Dinas Kesehatan

Hasil studi ini diharapkan dapat menjadi bahan pertimbangan dalam merancang program intervensi, kebijakan, maupun pedoman dasar tentang rujuk balik dan tipe pasien yang berhubungan dengan waktu terjadinya LTFU pada pasien TB MDR di Indonesia.

1.5.2 Bagi Peneliti

Peneliti dapat memahami lebih jauh mengenai TB MDR, terutama mengenai hubungan status rujuk balik dan tipe pasien dengan waktu terjadinya LTFU pada pasien TB MDR di Indonesia. Selain itu peneliti dapat mengaplikasikan ilmu dan teori yang diperoleh pada masa perkuliahan sehingga dapat menambah khasanah ilmu pengetahuan.

1.6 Ruang Lingkup Penelitian

Studi ini bertujuan untuk mengetahui hubungan rujuk balik dan tipe pasien dengan waktu terjadinya LTFU pada pasien TB MDR di Indonesia. Identifikasi terjadinya LTFU penting dilakukan untuk menurunkan kejadian LTFU. Oleh karena itu, studi ini dilakukan untuk mengetahui hubungan status rujuk balik dan tipe pasien dengan waktu terjadinya LTFU pada pasien TB MDR di Indonesia. Tempat dilakukannya pengumpulan data studi ini adalah di Subdit TB – Direktorat P2PML, Ditjen P2P Kementerian Kesehatan RI dan dilaksanakan pada bulan Mei 2018. Sampel pada studi ini adalah pasien TB MDR di seluruh Indonesia yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Desain studi yang digunakan adalah desain studi kohort retrospektif. Data yang diperlukan pada studi ini diambil dari *e-TB (electronic Tuberculosis) Manager* yang terdapat di Subdit TB – Direktorat P2PML, Ditjen P2P Kementerian Kesehatan RI.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Multidrug-resistance Tuberculosis* (TB MDR)

2.1.1 Definisi TB MDR

TB MDR merupakan salah satu dari lima jenis TB Resistan Obat (*Monoresistance, Polyresistance, MDR, Extensively Drug Resistance/XDR, dan Rifampicin-resistant/RR*). TB Resistan Obat adalah keadaan di mana kuman *M. tuberculosis* sudah tidak dapat lagi dibunuh dengan obat anti TB (OAT). Adapun MDR didefinisikan sebagai resistan terhadap isoniazid dan rifampicin, dengan atau tanpa OAT lini pertama yang lain, misalnya resistan *Isoniazid Rifampicin* (HR), *Isoniazid Rifampicin Etambutol* (HRE), *Isoniazid Rifampicin Etambutol Streptomycin* (HRES) (Kementerian Kesehatan RI, 2013; World Health Organisation, 2014).

2.1.2 Faktor yang Mempengaruhi Terjadinya TB MDR

Faktor utama penyebab terjadinya resistansi kuman terhadap OAT adalah ulah manusia sebagai akibat tatalaksana pengobatan pasien TB yang tidak dilaksanakan dengan baik (Kementrian Kesehatan RI, 2013a; World Health Organization, 2008). Penatalaksanaan pasien TB yang tidak adekuat tersebut dapat ditinjau dari sisi:

1. Pemberi jasa/petugas kesehatan: rejimen yang tidak adekuat.
 - Pedoman yang tidak tepat,
 - Tidak patuh terhadap pedoman,
 - Tidak ada pedoman,
 - Diagnosis tidak tepat,
 - Pengobatan tidak menggunakan paduan yang tepat,
 - Dosis, jenis, jumlah obat dan jangka waktu pengobatan tidak adekuat,
 - Tidak ada pemantauan selama pengobatan,
 - Pelatihan petugas yang tidak adekuat,
 - Kurang baiknya pengaturan dan pendanaan program pengendalian TB,
 - Penyuluhan kepada pasien yang tidak adekuat.
2. Pasien: *intake* obat yang tidak adekuat.

- Tidak mematuhi anjuran dokter/ petugas kesehatan
 - Kurangnya informasi mengenai pengobatan TB,
 - Tidak memiliki biaya untuk pengobatan (tidak tersedia pengobatan gratis),
 - Tidak teratur menelan paduan OAT,
 - Menghentikan pengobatan secara sepihak sebelum waktunya.
 - Gangguan penyerapan obat,
 - Efek samping obat,
 - Permasalahan social,
 - Gangguan ketergantungan zat.
3. Program Pengendalian TB: persediaan dan kualitas yang tidak adekuat.
- Persediaan OAT yang kurang (stok habis atau permasalahan pada pengiriman),
 - Kondisi penyimpanan yang tidak baik,
 - Kualitas OAT yang disediakan rendah (*Pharmacovigilance*),
 - Dosis atau kombinasi yang salah.

2.1.3 Alur Diagnosis TB Resistan Obat

Berdasarkan Permenkes RI No.67 tahun 2016, diagnosis TB ditetapkan berdasarkan keluhan, hasil anamnesis, pemeriksaan klinis, pemeriksaan labotatorium dan pemeriksaan penunjang lainnya (Kementerian Kesehatan RI, 2016).

1. Keluhan dan hasil anamnesis meliputi:

Keluhan yang disampaikan pasien, serta wawancara rinci berdasar keluhan pasien.

Pemeriksaan klinis berdasarkan gejala dan tanda TB yang meliputi:

- a. Gejala utama pasien TB paru adalah batuk berdahak selama 2 minggu atau lebih. Pada pasien dengan HIV positif, batuk sering kali bukan merupakan gejala TB yang khas, sehingga gejala batuk tidak harus selalu selama 2 minggu atau lebih.
- b. Gejala-gejala tersebut diatas dapat dijumpai pula pada penyakit paru selain TB, seperti bronkiektasis, bronkitis kronis, asma, kanker paru, dan lain-lain. Mengingat prevalensi TB di Indonesia saat ini masih tinggi, maka setiap orang yang datang ke fasyankes dengan gejala tersebut diatas, dianggap sebagai seorang terduga pasien TB, dan perlu dilakukan pemeriksaan dahak secara mikroskopis langsung.

- c. Selain gejala tersebut, perlu dipertimbangkan pemeriksaan pada orang dengan faktor risiko, seperti: kontak erat dengan pasien TB, tinggal di daerah padat penduduk, wilayah kumuh, daerah pengungsian, dan orang yang bekerja dengan bahan kimia yang berisiko menimbulkan paparan infeksi paru.
2. Pemeriksaan Laboratorium
 - a. Pemeriksaan Bakteriologi
 1. Pemeriksaan dahak mikroskopis langsung

Pemeriksaan dahak selain berfungsi untuk menegakkan diagnosis, juga untuk menentukan potensi penularan dan menilai keberhasilan pengobatan. Pemeriksaan dahak untuk penegakan diagnosis dilakukan dengan mengumpulkan 2 contoh uji dahak yang dikumpulkan berupa dahak Sewaktu-Pagi (SP):

 - a. S (Sewaktu): dahak ditampung di fasyankes.
 - b. P (Pagi): dahak ditampung pada pagi segera setelah bangun tidur. Dapat dilakukan dirumah pasien atau di bangsal rawat inap bilamana pasien menjalani rawat inap.
 2. Pemeriksaan Tes Cepat Molekuler (TCM) TB

Pemeriksaan tes cepat molekuler dengan metode Xpert MTB/RIF. TCM merupakan sarana untuk penegakan diagnosis, namun tidak dapat dimanfaatkan untuk evaluasi hasil pengobatan.
 3. Pemeriksaan Biakan

Pemeriksaan biakan dapat dilakukan dengan media padat (*Lowenstein-Jensen*) dan media cair (*Mycobacteria Growth Indicator Tube*) untuk identifikasi *Mycobacterium tuberculosis (M.tb)*.

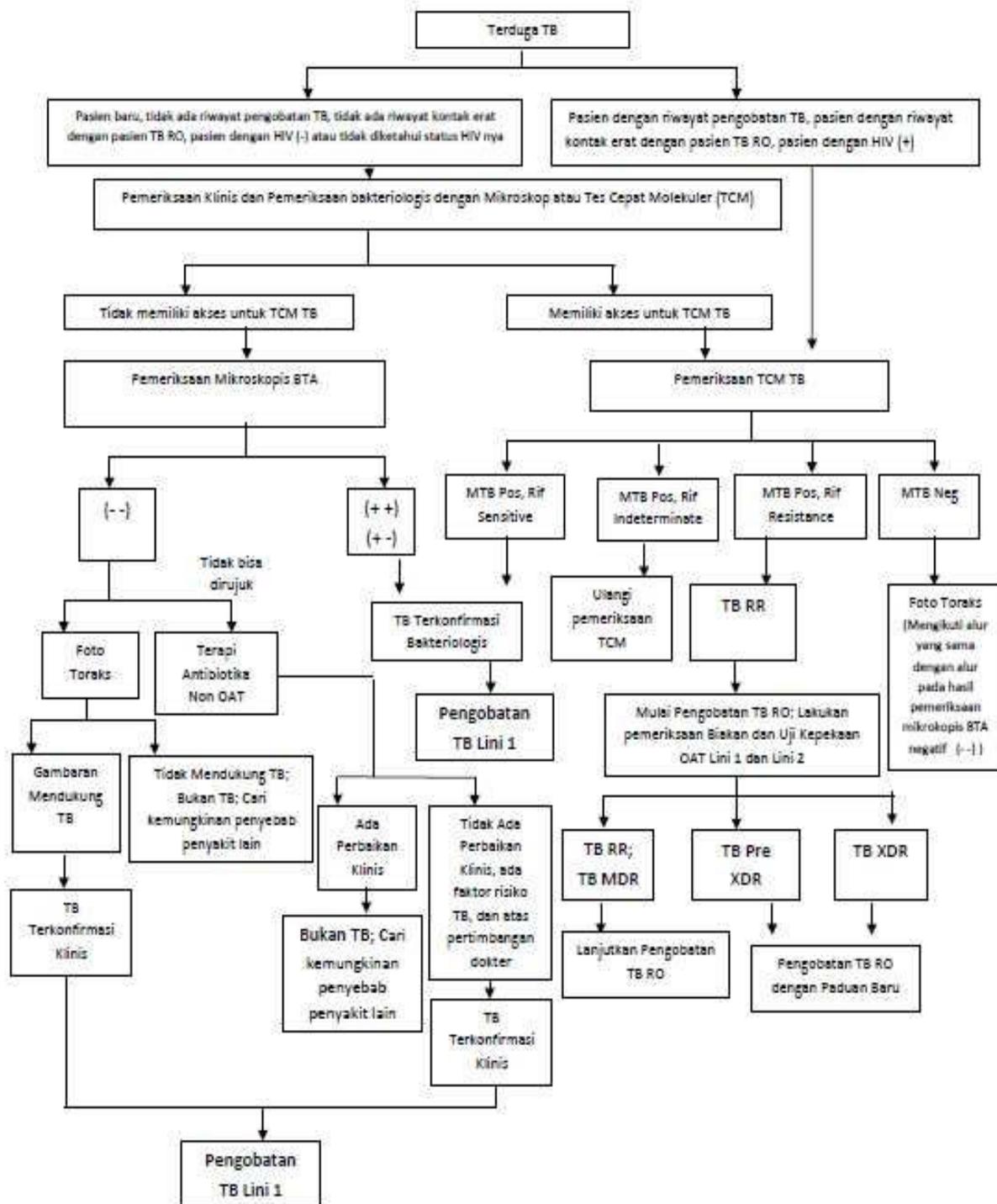
Pemeriksaan tersebut diatas dilakukan di sarana laboratorium yang terpantau mutunya. Dalam menjamin hasil pemeriksaan laboratorium, diperlukan contoh uji dahak yang berkualitas. Pada faskes yang tidak memiliki akses langsung terhadap pemeriksaan TCM, biakan, dan uji kepekaan, diperlukan sistem transportasi contoh uji. Hal ini bertujuan untuk menjangkau pasien yang membutuhkan akses terhadap pemeriksaan tersebut serta mengurangi risiko penularan jika pasien
 - b. Pemeriksaan Penunjang Lainnya

1. Pemeriksaan foto toraks
 2. Pemeriksaan histopatologi pada kasus yang dicurigai TB ekstraparu.
 - c. Pemeriksaan uji kepekaan obat

Uji kepekaan obat bertujuan untuk menentukan ada tidaknya resistensi *M.tb* terhadap OAT.

Uji kepekaan obat tersebut harus dilakukan di laboratorium yang telah lulus uji pemantapan mutu/*Quality Assurance (QA)*, dan mendapatkan sertifikat nasional maupun internasional.
 - d. Pemeriksaan serologis

Sampai saat ini belum direkomendasikan.
3. Alur Diagnosis TB pada Orang Dewasa
- Alur diagnosis TB dibagi sesuai dengan fasilitas yang tersedia:
- a. Faskes yang mempunyai akses pemeriksaan dengan alat tes cepat molekuler
 - b. Faskes yang hanya mempunyai pemeriksaan mikroskopis dan tidak memiliki akses ke tes cepat molekuler.



Gambar 2.1 Alur diagnosis TB dan TB Resistan Obat di Indonesia (Kementerian Kesehatan RI, 2016)

Keterangan alur:

Prinsip penegakan diagnosis TB:

- Diagnosis TB Paru pada orang dewasa harus ditegakkan terlebih dahulu dengan pemeriksaan bakteriologis. Pemeriksaan bakteriologis yang dimaksud adalah pemeriksaan mikroskopis, tes cepat molekuler TB dan biakan.
- Pemeriksaan TCM digunakan untuk penegakan diagnosis TB, sedangkan pemantauan kemajuan pengobatan tetap dilakukan dengan pemeriksaan mikroskopis.
- Tidak dibenarkan mendiagnosis TB hanya berdasarkan pemeriksaan foto toraks saja. Foto toraks tidak selalu memberikan gambaran yang spesifik pada TB paru, sehingga dapat menyebabkan terjadi *overdiagnosis* ataupun *underdiagnosis*.
- Tidak dibenarkan mendiagnosis TB dengan pemeriksaan serologis.

2.1.4 Lama dan Cara Pemberian Pengobatan TB MDR

Berdasarkan Petunjuk Teknis MTPTRO (Kementerian Kesehatan RI, 2013), lama dan cara pemberian pengobatan TB MDR adalah sebagai berikut:

- Lama pengobatan tahap awal dan tahap lanjutan paling sedikit 18 bulan setelah terjadi konversi biakan
- Pengobatan dibagi menjadi dua tahap, yaitu tahap awal dan tahap lanjutan. Tahap awal adalah tahap pengobatan dengan menggunakan obat suntikan (kanamisin atau kapreomisin) yang diberikan sekurang- kurangnya selama 6 bulan atau 4 bulan setelah terjadi konversi biakan. Tahap lanjutan adalah tahap pengobatan setelah selesai pengobatan tahap awal dan pemberian suntikan dihentikan.
- Satuan bulan yang dimaksud adalah bulan sesuai dosis bukan bulan kalender. Satu bulan pengobatan adalah bila pasien mendapatkan 28 dosis pengobatan (1 bulan = 4 minggu = 28 hari).
- Pemberian obat oral selama periode pengobatan tahap awal dan tahap lanjutan menganut prinsip DOT = *Directly Observed Treatment* dengan pengawas menelan obat (PMO) diutamakan adalah tenaga kesehatan atau kader kesehatan terlatih.
- Obat suntikan harus diberikan oleh petugas kesehatan.
- Cara pemberian obat:

- Tahap awal: suntikan diberikan 5 hari seminggu (Senin-Jumat), obat per-oral ditelan 7 hari seminggu (setiap hari, Senin-Minggu) didepan PMO. Jumlah obat oral yang diberikan dan ditelan minimal 168 dosis dan suntikan minimal 120 dosis.
- Tahap lanjutan: Obat per oral ditelan selama 6 (enam) hari dalam seminggu (Senin-Sabtu, hari Minggu pasien tidak minum obat) didepan PMO. Obat suntikan sudah tidak diberikan pada tahap ini.
- Cara menentukan lama pengobatan.
 - Tahap awal, lama pengobatannya adalah: "a + 4 bulan", a = bulan pertama tercapai konversi biakan. Lama tahap awal minimal 6 bulan. Bila hasil biakan bulan ke-8 pasien tidak konversi maka pengobatan dinyatakan gagal.
 - Tahap lanjutan, lama pengobatan tahap lanjutan adalah total lama pengobatan dikurangi dengan lama pengobatan tahap awal, dimana total lama pengobatan adalah: "a + 18 bulan", a = bulan pertama tercapai konversi biakan.
- Pada pengobatan TB MDR dimungkinkan terjadinya pemberian obat dengan dosis naik bertahap (*ramping dose/incremental dose*) yang bertujuan untuk meminimalisasi kejadian efek samping obat. Tanggal pertama pengobatan adalah hari pertama pasien bisa mendapatkan obat dengan dosis penuh. Lama pemberian *ramping dose* tidak lebih dari 1 (satu) minggu.
- Piridoksin (vit. B6) ditambahkan pada pasien yang mendapat sikloserin dengan dosis 50 mg untuk setiap 250 mg sikloserin.
- Berdasar sifat farmakokinetiknya pirazinamid, etambutol dan fluoroquinolon diberikan sebagai dosis tunggal. Sedangkan etionamid, sikloserin dan PAS (obat golongan 4) dapat diberikan sebagai dosis terbagi untuk mengurangi efek samping jika terjadi efek samping yang berat atau pada kasus TB MDR/HIV.
- Indikasi perpanjangan pengobatan sampai dengan 24 bulan berdasarkan terdapatnya kasus kronik dengan kerusakan paru yang luas.

2.2 Klasifikasi berdasarkan lokasi penyakit

Pentingnya menentukan lokasi terutama untuk tujuan pencatatan dan pelaporan. Menurut lokasinya, TB resistan obat dibedakan menjadi (Kementrian Kesehatan RI, 2013a; World Health Organisation, 2014; World Health Organization, 2008):

- Paru:
Apabila kelainan ada di dalam parenkim paru.
- Ekstra Paru:
Apabila kelainan ada pada organ di luar parenkim paru dibuktikan dengan hasil pemeriksaan bakteriologis resistan obat untuk sampel pemeriksaan yang diambil di luar parenkim paru.

Pasien dengan TB paru dan ekstraparu harus diklasifikasikan sebagai kasus TB paru.

2.3 Evaluasi Hasil Akhir Pengobatan TB MDR

Definisi jenis-jenis hasil akhir pengobatan TB MDR berbeda dengan TB yang sensitif obat (Kementerian Kesehatan RI, 2013; World Health Organisation, 2014), yaitu terdapat pada tabel 2.1 di bawah ini.

Tabel 2.1 Hasil Akhir Pengobatan TB MDR

Hasil Akhir	Definisi
Sembuh	<ul style="list-style-type: none"> - Pasien yang telah menyelesaikan pengobatan sesuai pedoman pengobatan TB MDR tanpa bukti terdapat kegagalan, dan - Hasil biakan selama tahap lanjutan menunjukkan hasil negatif minimal 3 kali berturut-turut dengan jarak pemeriksaan antar biakan minimal 30 hari
Pengobatan lengkap	Pasien yang telah menyelesaikan pengobatan sesuai pedoman pengobatan TB MDR tetapi tidak memenuhi definisi sembuh maupun gagal.
Meninggal	Pasien meninggal karena sebab apapun selama masa pengobatan TB MDR
Gagal	<p>Pengobatan TB MDR dihentikan atau membutuhkan perubahan paduan pengobatan TB MDR secara permanen terhadap 2 (dua) atau lebih OAT MDR, yang disebabkan oleh salah satu dari beberapa kondisi di bawah ini yaitu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tidak terjadi konversi sampai dengan dengan akhir bulan ke-8 pengobatan tahap awal - Terjadi reversi pada tahap lanjutan, yaitu biakan dahak kembali menjadi positif pada 2 (dua) kali pemeriksaan berturut-turut setelah sebelumnya tercapai konversi biakan - Terbukti terjadi resistansi tambahan terhadap obat TB MDR golongan fluorokuinolon atau obat injeksi lini kedua - Terjadi efek samping obat yang berat yang mengharuskan pengobatan dihentikan secara permanen.

<i>Lost to follow-up</i> (LTFU)	Pasien terputus pengobatannya selama dua bulan berturut-turut atau lebih.
Tidak dievaluasi	Pasien yang tidak atau belum mempunyai hasil akhir pengobatan pada saat pelaporan karena pengobatan masih berlangsung atau pasien tidak diketahui hasil akhir pengobatannya karena pindah ke fasyankes di daerah lain.
Keberhasilan pengobatan	Penjumlahan dari sembuh dan pengobatan lengkap.

2.4 Pengaruh Rujuk Balik dan Tipe Pasien Terhadap Kejadian LTFU

2.4.1 Pengaruh Rujuk Balik Terhadap Kejadian LTFU

Rujuk balik (desentralisasi pengobatan) adalah melanjutkan pengobatan TB MDR di fasyankes satelit. Proses rujuk balik atau serah terima pasien bertujuan untuk mendekatkan akses pengobatan dengan rumah pasien dalam rangka upaya mencegah pasien menjadi mangkir *atau loss to follow-up* (DO). Rujukan lanjutan pengobatan pasien TB MDR ke fasyankes satelit harus dilakukan sesegera mungkin, mengingat fasyankes Rujukan/Sub Rujukan kemungkinan tidak dapat melayani pasien dengan optimal setiap hari dalam jumlah banyak dikarenakan keterbatasan tempat, waktu dan sumber daya. Selain itu, rujukan melanjutkan pengobatan TB MDR di fasyankes terdekat juga akan memberikan kemudahan bagi pasien karena pasien dapat mengakses pengobatan di tempat yang lebih dekat dengan tempat tinggalnya. Secara umum, pasien TB MDR yang tidak memiliki efek samping obat yang berat atau penyakit penyerta yang tidak terkontrol dapat dirujuk dan melanjutkan pengobatannya di fasyankes terdekat yang telah ditunjuk dan disiapkan sebagai fasyankes satelit TB MDR oleh Dinas Kesehatan Kab/Kota setempat (Kementerian Kesehatan RI, 2013).

Proses rujuk balik/desentralisasi dilaksanakan dengan mengikuti tata cara sebagai berikut (Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2014a):

1. TAK (tim ahli klinis) memutuskan pasien bisa dilakukan desentralisasi
2. Petugas Fasyankes rujukan menginformasikan ke Dinkes Kab/Kota wilayah pasien waktu pelaksanaan desentralisasi.
3. Proses rujukan pasien melibatkan :
 - Petugas fasyankes Rujukan TB MDR : Dokter, Petugas Poli MDR dan Farmasi
 - Wasor Kab/Kota untuk mengkoordinasikan pelaksanaan rujukan pasien.

- Petugas terlatih dari Fasyankes Satelit TB MDR : Dokter, Petugas TB dan Farmasi
4. Yang diserahkan terimakan adalah :
- Formulir Pengantar Melanjutkan Pengobatan TB MDR yang dilampiri rincian penatalaksanaan klinis selama di fasyankes rujukan.
 - Fotokopi Kartu Pengobatan Pasien (TB.01 MDR) dan TB 02.MDR .
 - Kebutuhan OAT pasien untuk triwulan tersebut ditambah dengan 1 bulan buffer stock.
 - Lembar Serah Terima OAT TB MDR (2 rangkap).
 - Materi Edukasi tata cara menelan obat TB MDR.
 - Nomer kontak petugas untuk komunikasi dan koordinasi
5. Yang harus dipersiapkan fasyankes satelit :
- Tempat untuk menelan obat dan ruangan untuk suntik, bila ruangan tidak tersedia atur jadwal layanan untuk pasien TB MDR agar tidak bersamaan dengan pasien umum lain.
 - Siapkan tim untuk layanan (termasuk layanan pada hari libur)
 - Mempersiapkan alat kesehatan pendukung yang diperlukan, misal aquadest, kapas alkohol, spuit, jarum suntik, masker, dsb.
 - Menentukan tempat untuk menyimpan OAT MDR dan logistik non OAT.

Rujuk balik diketahui memiliki peran penting terhadap pencegahan kejadian LTFU pada pasien TB MDR. Pasien yang dilakukan rujuk balik memiliki proporsi LTFU lebih rendah dibandingkan dengan pasien yang tidak dilakukan rujuk balik. Penelitian yang dilakukan Loveday et al. (2015) mendapatkan sebanyak 14,5% pasien TB MDR yang dirujuk balik mengalami LTFU sedangkan pada pasien yang tidak dirujuk balik terjadi LTFU sebanyak 28,3%. Hasil studi lain yang dilakukan oleh Gler et al. (2012) mendapatkan bahwa rujuk balik menurunkan risiko LTFU sebanyak 0,3 kali (95% CI HR: 0,2 - 0,7). Artinya, rujuk balik pada pasien TB MDR ke fasilitas DOTS terdekat dari rumah pasien berdampak pada pengurangan risiko LTFU sebesar 70%.

2.4.2 Pengaruh Tipe Pasien Terhadap Kejadian LTFU

Tipe pasien TB MDR diklasifikasikan berdasarkan riwayat pengobatan TB sebelumnya (Kementrian Kesehatan RI, 2013a; World Health Organisation, 2014; World Health Organization, 2008), yaitu:

1. Pasien baru: Pasien yang belum pernah mendapat pengobatan dengan OAT atau pernah di obati menggunakan OAT kurang dari 1 bulan.
2. Pengobatan ulangan: pasien yang telah menerima OAT selama 1 bulan atau lebih. Selanjutnya diklasifikasikan berdasarkan hasil pengobatan terdahulu.
 - Kasus Gagal Pengobatan kategori 1
Yaitu pasien memperoleh pengobatan dengan paduan kategori 1 dengan hasil pemeriksaan dahaknya tetap positif atau kembali menjadi positif pada bulan kelima atau lebih selama pengobatan.
 - Kasus Gagal Pengobatan kategori 2:
Yaitu pasien memperoleh pengobatan ulangan dengan paduan kategori 2 yang hasil pemeriksaan dahaknya positif atau kembali menjadi positif pada bulan ke lima atau lebih selama pengobatan. Hal ini ditunjang dengan rekam medis dan atau riwayat pengobatan TB sebelumnya.
 - Kasus Kambuh (relaps):
Yaitu pasien TB yang sebelumnya pernah mendapatkan pengobatan TB dan telah dinyatakan sembuh atau pengobatan lengkap, didiagnosis kembali sebagai kasus TB rekuren berdasarkan hasil konfirmasi pemeriksaan bakteriologis dari pemeriksaan dahak mikroskopis, atau biakan atau tes cepat.
 - Pasien kembali setelah loss to follow-up (lalai berobat/ default):
Yaitu pasien yang kembali berobat setelah loss to follow-up/berhenti berobat paling sedikit 2 bulan dengan pengobatan kategori-1 atau kategori-2 serta hasil pemeriksaan bakteriologis menunjukkan hasil terkonfirmasi.
 - Pernah diobati tidak diketahui hasilnya:
Yaitu pasien yang telah mendapatkan pengobatan TB > 1 bulan tetapi hasil pengobatannya tidak diketahui atau terdokumentasi
3. Lain-lain: pasien TB yang riwayat pengobatan sebelumnya tidak jelas atau tidak dapat dipastikan.

Tipe pasien diketahui berperan dalam kejadian LTFU pada pasien TB MDR. Studi yang dilakukan oleh Lalor et al. (2013) menemukan bahwa tipe pasien pada pengobatan TB MDR berpengaruh terhadap kejadian LTFU. Kelompok pasien yang pernah LTFU memiliki odds 2,38 kali (95% CI 1,09 – 5,24) untuk mengalami LTFU dibandingkan dengan kelompok yang baru pertama kali diobati dengan OAT. Sebanyak 65,0% pasien yang pernah LTFU mengalami LTFU sampai akhir pengamatan selesai, sedangkan pada pasien yang baru pertama kali diobati dengan OAT sebanyak 27,0% yang mengalami LTFU.

Tidak hanya pada pasien TB MDR, riwayat LTFU terdahulu juga berhubungan dengan terjadinya LTFU pada pasien TB yang sensitif obat. Studi *case control* yang dilakukan oleh Vijay, Balasangeswara, Jagannatha, Saroja, & Kumar (2003) juga mendapatkan bahwa kelompok pasien yang pernah LTFU memiliki odds 2,55 kali (95% CI 1,31 – 4,94) untuk mengalami LTFU dibandingkan dengan kelompok pasien yang kembali berobat setelah berhasil pada pengobatan sebelumnya. Sebanyak 78,0% pasien yang mengalami LTFU pada pengobatan terakhir, berasal dari pasien yang kembali berobat setelah LTFU. Hasil serupa juga didapatkan pada penelitian yang dilakukan oleh Pinidiyapathirage, Senaratne, & Wickremasinghe (2008). Pasien yang kembali berobat setelah LTFU memiliki odds 2,4 kali (95% CI 1,03 – 5,78) lebih besar dibandingkan pasien yang kembali berobat setelah berhasil pada pengobatan sebelumnya. Sebanyak 56,7% pasien yang kembali berobat setelah LTFU mengalami LTFU pada pengobatan terakhirnya. Adapun pada pasien yang kembali berobat setelah berhasil pada pengobatan sebelumnya, sebanyak 24,1% mengalami LTFU pada pengobatan terakhirnya.

2.5 Hasil Penelitian Terdahulu Mengenai Lost to Follow-up pada Pasien TB MDR

Tabel 2.2 Hasil Penelitian Terdahulu Terkait LTFU pada Pasien TB MDR

No	Peneliti	Judul Penelitian	Tahun Publikasi	Desain Penelitian	Hasil Penelitian	Pembahasan
1.	Kalpita Shringarpure, Petros Isaakidis, Karuna D. Sagili, R. K. Baxi	S. Loss-To-Follow-Up on Multidrug Resistant Tuberculosis Treatment in Gujarat, India: The WHEN and WHO of It	2015	Kohort retrospektif	<ul style="list-style-type: none"> - Inisiasi pengobatan rawat jalan (aHR=2,63; 95% CI:1,01-6,86) - Penyedia layanan yang berbeda dalam fase intensif (<i>Intensive Phase/IP</i>) dan fase lanjutan (<i>Continuation Phase/CP</i>) (aHR=1,27; 95% CI:1,18-1,38). - Konversi kultur setelah lebih dari 4 bulan pengobatan (aHR=1,34; 95% CI: 1,21-1,49). 	<ul style="list-style-type: none"> - Proporsi LFU yang tinggi di antara pasien TB-MDR ditemukan dalam <i>setting</i> program di India. - Faktor program dikaitkan dengan LFU. - Pelatihan yang tepat untuk penyedia DOT, konseling yang adekuat, dan penguatan sistem kesehatan dengan layanan tindak lanjut yang ramah pasien dapat membantu mengurangi LFU.
2.	G. Kuchukhidze, A. M. V. Kumar, P. de Colombani, M. Khogali, U. Nanava, H. M. Blumberg,	Risk factors Associated with Loss to Follow-up among Multidrug-resistant	2014	Kohort retrospektif	<ul style="list-style-type: none"> - Jenis kelamin (aHR=1,37; 95% CI: 1,04–1,79). - Penggunaan obat terlarang (aHR=1,60; 95% CI: 1,04–2,46). 	<ul style="list-style-type: none"> - LFU tinggi di antara pasien TB MDR di Georgia dan merupakan risiko kesehatan masyarakat yang penting, karena banyak yang kultur positif pada saat LFU. - Pendekatan multi-cabang diperlukan untuk mengatasi berbagai karakteristik

	R. R. Kempker ⁶	Tuberculosis Patients in Georgia			<ul style="list-style-type: none"> - Penggunaan tembakau (aHR=1,34; 95% CI: 1,08–1,66). - Riwayat pengobatan anti-TB sebelumnya (aHR=1,35; 95% CI: 1,09–1,68). - Lokasi penyakit TB (aHR=2,03; 95% CI: 1,16–3,55). - Tempat pengobatan dimulai (aHR=1,30; 95% CI: 1,07–1,59). - Tahun pengobatan dimulai (aHR=1,46; 95% CI: 1,14–1,85). 	<ul style="list-style-type: none"> terkait perawatan dan pengobatan yang terkait dengan LFU. - Untuk memperbaiki manajemen reaksi obat yang merugikan dengan membuat sistem farmakovigilans yang terhubung dengan database TB secara elektronik. - Untuk melatih petugas kesehatan dalam pengelolaan efek samping obat anti-tuberkulosis. - Skrining terhadap faktor risiko yang diidentifikasi oleh penelitian dan tindak lanjut intensif. - Insentif untuk pasien dan penyedia layanan. - Desentralisasi fasilitas perawatan di Tbilisi untuk memperbaiki rasio pasien HCW per pusat perawatan.
3.	Gler, M. T. Podewils, L. J. Munez, N. Galipot, M. Quelapio, M. I. D. Tupasi, T. E.	Impact of Patient and Program Factors on Default During Treatment of Multidrug-resistant Tuberculosis	2012	Kohort retrospektif	<ul style="list-style-type: none"> - Menerima jumlah obat lebih banyak (5 dibandingkan 2 atau 3, aHR=7,2; 95% CI: 3,3-16,0). - Rujuk balik (aHR=0,3; 95% CI: 0,2-0,7). 	<ul style="list-style-type: none"> - Meningkatkan akses terhadap pengobatan untuk TB-MDR melalui rujuk balik perawatan ke pusat-pusat di dekat tempat tinggal pasien mengurangi risiko kegagalan. - Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengevaluasi kelayakan, dampak dan efektivitas biaya model perawatan terdesentralisasi untuk pengobatan TB-MDR.
4.	M. K. Lalor,	Risk Factors	2013	Kohort	<ul style="list-style-type: none"> - Riwayat default 	<ul style="list-style-type: none"> - LTFU dari pengobatan tinggi dan

Jane Greig, Sholpan A., Sandy A., Zinaida T., Atadjan K., Kai Braker, Oleksander T., Philipp du Cros	Associated with Default from Multi- and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis Treatment, Uzbekistan: A Retrospective Cohort Analysis	retrospektif	sebelumnya (aOR=2,38; 95% CI: 1,09–5,24) - Umur >45 tahun (aOR=1,77; 95% CI: 1,10–2,87)	meningkat seiring dengan peningkatan program. Penting untuk memastikan peningkatan pengobatan disertai dengan peningkatan staf dan dukungan pasien. - Keberhasilan pengobatan tuberkulosis terdahulu adalah penting; Pasien yang sebelumnya mengalami LTFU berisiko mengalami LTFU kembali dan mengalami kematian. - Efek perlindungan dari kondisi resistensi berat menunjukkan bahwa memahami tingkat keparahan penyakit atau ketakutan dapat mencegah terjadinya LTFU. - Pendidikan kesehatan yang ditargetkan dan dukungan untuk pasien berisiko setelah perawatan selama 5 bulan ketika pasien mulai merasa lebih baik dapat mengurangi LTFU.	
5. Arshad Javaid, Zubair Shaheen, Muhammad Shafqat MBBS, Amer Hayat Khan, Nafees Ahmad	Risk Factors for High Death and Loss-to-follow- up rates among patients with multidrug- resistant tuberculosis at a programmatic management unit	2017	Kohort retrospektif	- Tempat tinggal pedesaan (aOR= 3,315; 95% CI: 1,254- 8,765)	- Tingkat LTFU yang tinggi walaupun bebas dari biaya pengobatan dan upaya terprogram untuk memastikan kepatuhan pasien terhadap pengobatan (misalnya, ransum makanan bulanan, tunjangan transportasi untuk pasien dan pendukung pengobatan mereka, konseling psikologis, dan kunjungan rumah oleh koordinator pengobatan) pada saat ini studi itu menyedihkan. - Mayoritas pasien LTFU menghentikan

					<p>pengobatan setelah 8 bulan memulai. Gejala yang membaik dan kurangnya kesadaran tentang durasi pengobatan dan bahaya LTFU tampaknya menjadi alasan yang mungkin untuk temuan ini.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Karena sebagian besar peserta sebelumnya pernah diobati untuk TB, kelelahan dan pengalaman masa lalu dari pengobatan yang panjang dan rumit sebelum diagnosis TB MDR dapat menjadi kontributor lain terhadap tingkat LTFU yang tinggi. - Kesulitan yang relatif lebih besar dalam akses fisik ke faskes yang terletak di kota bisa menjadi alasan yang mungkin bagi tingkat LTFU yang tinggi di antara penduduk pedesaan. - Studi kualitatif dengan wawancara mendalam akan sangat membantu dalam mengeksplorasi alasan LTFU secara rinci. 	
6.	E. V. Kurbatova, Allison Taylor, Victoria M. G., Jaime Bayona, Mercedes B., Manfred D., Dennis Falzon, I. Gelmanova, Salmaan	Predictors of poor outcomes among patients treated for multidrug-resistant tuberculosis at DOTS-plus	2012	Kohort retrospektif	<ul style="list-style-type: none"> - Tidak bekerja/pengangguran (aRR=1,50; 95% CI: 1,12–2,01) - Tunawisma (aRR=1,52; 95% CI: 1,00–2,31) - Dipenjara (aRR=1,86; 	<ul style="list-style-type: none"> - Untuk mencegah LTFU, pengelolaan pasien yang menganggur, tunawisma, alkoholik, atau memiliki riwayat dipenjara memerlukan tindakan ekstra untuk memastikan penyelesaian pengobatan. - <i>Operational research</i> harus dilakukan untuk mengidentifikasi intervensi yang

	K, Vaira Leimane, Carole D. M., Ma. Imelda Q., Vija Riekstina, Piret Viiklepp, Matteo Zignol, J Peter Cegielski	projects			95% CI: 1,42–2,45) - Penyalahgunaan alkohol (aRR=1,60; 95% CI: 1,18–2,16) - Baseline positive smear (aRR=1,35; 95% CI: 1,07–1,71)	efektif baik untuk peningkatan kepatuhan dan outcome pengobatan pada setting yang spesifik.
7.	J. C. M. Brust, N. R. Gandhi, H. Carrara, G. Osburn, N. Padayatchi	High treatment failure and default rates for patients with multidrug-resistant tuberculosis in KwaZulu-Natal, South Africa, 2000–2003	2010	Kohort retrospektif	- Jenis kelamin laki-laki (aOR=1,9; 95% CI: 1,20–3,10). - Status HIV (aOR=2,00; 95% CI: 1,30–3,10).	- Hasil pengobatan TB MDR di KwaZulu-Natal secara substansial lebih buruk daripada yang dilaporkan dari kohort TB MDR lainnya. - Intervensi seperti terapi antiretroviral bersamaan dan pengobatan TB MDR yang terdesentralisasi harus dipertimbangkan untuk memperbaiki hasil TB MDR dalam kondisi prevalensi HIV yang tinggi.
8.	E. Sanchez-Padilla, C. Marquer, S. Kalon, S. Qayyum, A. Hayrapetyan, F. Varaine, M. Bastard, M. Bonnet	Reasons for defaulting from drug-resistant tuberculosis treatment in Armenia: A quantitative and qualitative study	2014	Kohort retrospektif	- Jumlah obat yang resistan pada awal pengobatan (aRR=1,16, 95% CI : 1,05– 1,27) - <i>The rate of treatment interruption based on patient's decision</i> (aRR=1,03, 95% CI: 1,02–1,05) - <i>The rate of side effects</i> (aRR= 1,18, 95% CI:	- Risiko kegagalan pengobatan TB resistan obat di Yerevan terutama terkait dengan tolerabilitas pengobatan dan efektivitas yang buruk dan faktor penentu sosial pasien. - Munculnya obat anti-tuberkulosis baru seperti delamanid dan bedaquiline harus memungkinkan pengembangan regimen pengobatan yang lebih efektif, lebih dapat ditolerir dan lebih pendek untuk TB resistan obat, yang juga akan meningkatkan kepatuhan pengobatan.

					1,09–1,27)	- Komunikasi yang diperkuat, dengan kontak yang lebih dekat dan teratur antara layanan kesehatan dan pasien, termasuk penanganan penyalahgunaan zat, selama fase rawat jalan harus membantu mengurangi tingkat LTFU.
9.	Toczek, A. Cox, H. Cros, P. du Cooke, G. Ford, N.	Strategies for Reducing Treatment Default in Drug-Resistant Tuberculosis: Systematic Review and Meta- Analysis	2012	Systematic review	- Adanya konversi kultur selama tahap intensif (aRR=0,47, 95% CI 0,31–0,71) - Regimen individual (pvalue = 0,01) - Pelayanan DOT (pvalue = 0,01) - Penyedia layanan DOT (pvalue < 0,001) - Lokasi DOT (pvalue = 0,03) - Pendidikan (pvalue = 0,03) - Jumlah kohort (pvalue = 0,005)	- Tinjauan ini memberikan tinjauan umum tentang intervensi yang digunakan di sejumlah besar penelitian dan rangkaian pengaturan yang luas, sehingga meningkatkan generalisabilitas temuan ini secara luas terhadap program pengobatan TB-MDR. - Konfirmasi efek menguntungkan dari penyediaan DOT dan temuan kegagalan yang lebih rendah melalui penggunaan petugas kesehatan masyarakat, rejimen standar dan kombinasi intervensi kepatuhan, memberikan bukti untuk penyediaan DOT yang pasien-pasien untuk Penanganan TB MDR, terutama di konteks perawatan desentralisasi yang hemat biaya. - Intervensi untuk mendukung kepatuhan dan retensi dijelaskan dengan buruk dan berdasarkan pada bukti yang lemah. - Mungkin, salah satu temuan terpenting dari tinjauan ini adalah ketidakmampuan kita untuk mengidentifikasi studi perbandingan yang ketat untuk menilai intervensi untuk mengurangi LTFU dan memperbaiki retensi dalam perawatan.

10.	M. Loveday, Kristina W., J Brust, J Roberts, A Voce, B Margot, J Ngozo, I Master, G Cassell, and N Padayatchi	Community- based care vs. centralised hospitalisation for MDR-TB patients KwaZulu-Natal, South Africa	2015	Cohort Prospective	Proporsi Lost to Follow- up pada desentralisasi vs. sentralisasi adalah 14,5% vs. 28,3% (pvalue < 0,001)	<p>hanya satu kohort komparatif prospektif yang diidentifikasi, yang terdiri dari 38 pasien TB MDR. ini kontras dengan perawatan HIV / AIDS, dimana 90 uji coba kontrol acak telah dilakukan untuk menilai intervensi dukungan kepatuhan. studi prospektif komparatif akan sangat memperkuat basis bukti untuk memungkinkan pengambilan keputusan yang lebih baik dalam praktik dan kebijakan di mana sumber daya terbatas untuk mencapai tujuan akses universal terhadap pengobatan TB MDR yang efektif.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tingkat LTFU yang tinggi yang dilaporkan dari banyak program menggarisbawahi kebutuhan mendesak untuk lebih memperbaiki dan mengevaluasi paket intervensi sederhana untuk mendukung pasien. - Perawatan berbasis komunitas untuk pasien dengan MDR-TB lebih efektif daripada perawatan di pusat, rumah sakit spesialisik. Perawatan berbasis rumahan lebih meningkatkan keberhasilan pengobatan.
-----	--	--	------	-----------------------	--	---

Berdasarkan 10 penelitian di atas mengenai faktor-faktor yang berkaitan dengan kejadian LTFU, faktor tersebut dapat kita bedakan menjadi faktor yang berasal dari pasien dan faktor yang berasal dari program. Dari hasil penelitian-penelitian tersebut, peneliti mendapatkan bahwa rujuk balik sebagai faktor yang berasal dari program dan riwayat LTFU terdahulu sebagai faktor yang berasal dari pasien memiliki efek yang signifikan terhadap kejadian LTFU.

Efek rujuk balik dapat dilihat pada penelitian yang dilakukan Loveday et al. (2015). Penelitian ini menemukan bahwa rujuk balik berpengaruh terhadap pencegahan kejadian LTFU pada pasien TB MDR. Penelitian ini mendapatkan sebanyak 14,5% pasien TB MDR yang dirujuk balik mengalami LTFU sedangkan pada pasien yang tidak dirujuk balik terjadi LTFU sebanyak 28,3%. Hasil studi lain yang dilakukan oleh Gler et al. (2012) mendapatkan bahwa rujuk balik menurunkan risiko LTFU sebanyak 0,3 kali (95% CI HR: 0,2 - 0,7). Rekomendasi yang diberikan dari kedua penelitian tersebut adalah penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengeksplorasi keefektifan pengobatan TB MDR yang terdesentralisasi dalam berbagai setting yang berbeda.

Adapun efek riwayat LTFU terdahulu dapat dilihat dari penelitian yang dilakukan oleh Lalor et al. (2013). Penelitian ini menemukan bahwa riwayat LTFU terdahulu berpengaruh terhadap peningkatan kejadian LTFU pada pasien TB MDR. Kelompok pasien yang pernah LTFU memiliki odds 2,38 kali (95% CI 1,09 – 5,24) untuk mengalami LTFU dibandingkan dengan kelompok yang baru pertama kali diobati dengan OAT. Sebanyak 65,0% pasien yang pernah LTFU mengalami LTFU sampai akhir pengamatan selesai, sedangkan pada pasien yang baru pertama kali diobati dengan OAT sebanyak 27,0%. Tidak hanya pada pasien TB MDR, riwayat LTFU terdahulu juga berhubungan dengan terjadinya LTFU pada pasien TB yang sensitif obat. Studi *case control* yang dilakukan oleh Vijay, Balasangameswara, Jagannatha, Saroja, & Kumar (2003) juga mendapatkan bahwa kelompok pasien yang pernah LTFU memiliki odds 2,55 kali (95% CI 1,31 – 4,94) untuk mengalami LTFU dibandingkan dengan kelompok pasien yang kembali berobat setelah berhasil pada pengobatan sebelumnya. Sebanyak 78,0% pasien yang mengalami LTFU pada pengobatan terakhir, berasal dari pasien yang kembali berobat setelah LTFU. Hasil serupa juga didapatkan pada penelitian yang dilakukan oleh Pinidiyapathirage, Senaratne, & Wickremasinghe (2008). Pasien yang kembali berobat setelah LTFU memiliki odds 2,4 kali (95% CI 1,03

– 5,78) lebih besar dibandingkan pasien yang kembali berobat setelah berhasil pada pengobatan sebelumnya. Sebanyak 56,7% pasien yang kembali berobat setelah LTFU mengalami LTFU pada pengobatan terakhirnya. Adapun pada pasien yang kembali berobat setelah berhasil pada pengobatan sebelumnya, sebanyak 24,1% mengalami LTFU pada pengobatan terakhirnya. Rekomendasi yang diberikan dari ketiga penelitian ini adalah pentingnya keberhasilan pada pengobatan tuberkulosis terdahulu. Pasien yang sebelumnya mengalami LTFU berisiko mengalami LTFU kembali serta berisiko untuk mengalami kematian dan menjadi sumber infeksi di masyarakat .

2.6 Teori-teori Pemanfaatan Pelayanan Kesehatan

1. *Health Believe Model*

Teori ini dikembangkan pada tahun 1950an oleh psikolog sosial Irwin M. Rosenstock, Godfrey M. Hochbaum, S. Stephen Kegeles, dan Howard Leventhal. Model ini membahas tindakan individu untuk mengobati dan mencegah penyakit melalui pertimbangan empat variabel utama:

a. *Perceived Susceptibility*

Seseorang akan mencari layanan kesehatan preventif jika dia yakin mereka rentan terhadap penyakit.

b. *Perceived Seriousness*

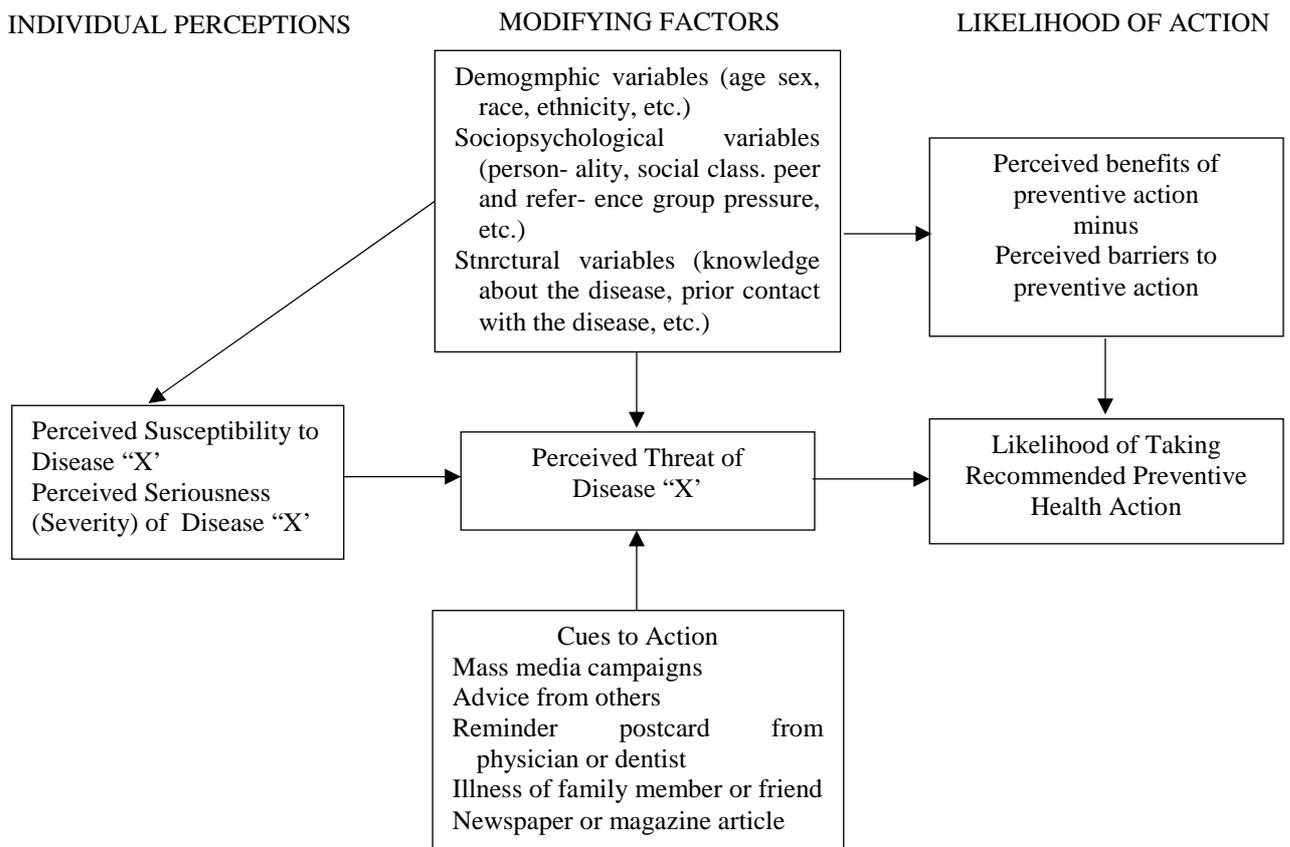
Jika seseorang tidak menganggap penyakit itu serius, mereka tidak akan mencari pengobatan atau pencegahan

c. *Perceived Benefits of Taking Action and Barriers to Taking Action*

Seseorang tidak akan mengambil tindakan kecuali jika pengobatan atau pencegahan dianggap lebih besar manfaat dari biaya

d. *Cues to Action*

Media, teman, keluarga, atau seseorang yang terkenal dapat memberikan dorongan untuk pencegahan. Tidak adanya isyarat untuk bertindak akan mengurangi kemungkinan pencegahan. Dengan demikian, pilihan individu untuk memanfaatkan layanan kesehatan bergantung secara kontekstual (Wolinsky (1988) dalam Rebhan (2008).



Gambar 2.2 “*Health Believe Model*” Sebagai Prediktor Perilaku Kesehatan Preventif (setelah dimodifikasi oleh Becker et al.) (Rosenstock, 1974)

2. *Choice-making Model*

Young (1981) mengajukan sebuah model pembuatan keputusan yang didasarkan pada studi etnografi tentang pemanfaatan layanan kesehatan di Meksiko. Model ini menggabungkan empat komponen yang paling penting untuk pilihan layanan kesehatan individu:

a. *Perceptions of Gravity*

Kategori ini mencakup persepsi individu dan pertimbangan jaringan sosial mereka tentang tingkat keparahan penyakit. Gravitasi didasarkan pada asumsi bahwa budaya mengklasifikasikan penyakit berdasarkan tingkat keparahan

b. *The knowledge of a home treatment*

Jika seseorang mengetahui tentang pengobatan di rumah yang berkhasiat, mereka cenderung memanfaatkan pengobatan tersebut sebelum menggunakan sistem perawatan kesehatan profesional. Pengetahuan pengobatan rumah didasarkan pada rujukan awam;

c. *The faith in remedy*

Komponen ini menggabungkan keyakinan individu akan kemanjuran pengobatan untuk penyakit ini. Seseorang tidak akan menggunakan pengobatan jika mereka tidak yakin pengobatannya efektif.

d. *The accessibility of treatment*

Aksesibilitas mencakup evaluasi individu terhadap biaya layanan kesehatan dan ketersediaan layanan tersebut. Menurut Young, akses mungkin merupakan pengaruh terpenting pada pemanfaatan layanan kesehatan (Wolinsky (1988) dalam Rebhan (2008)).



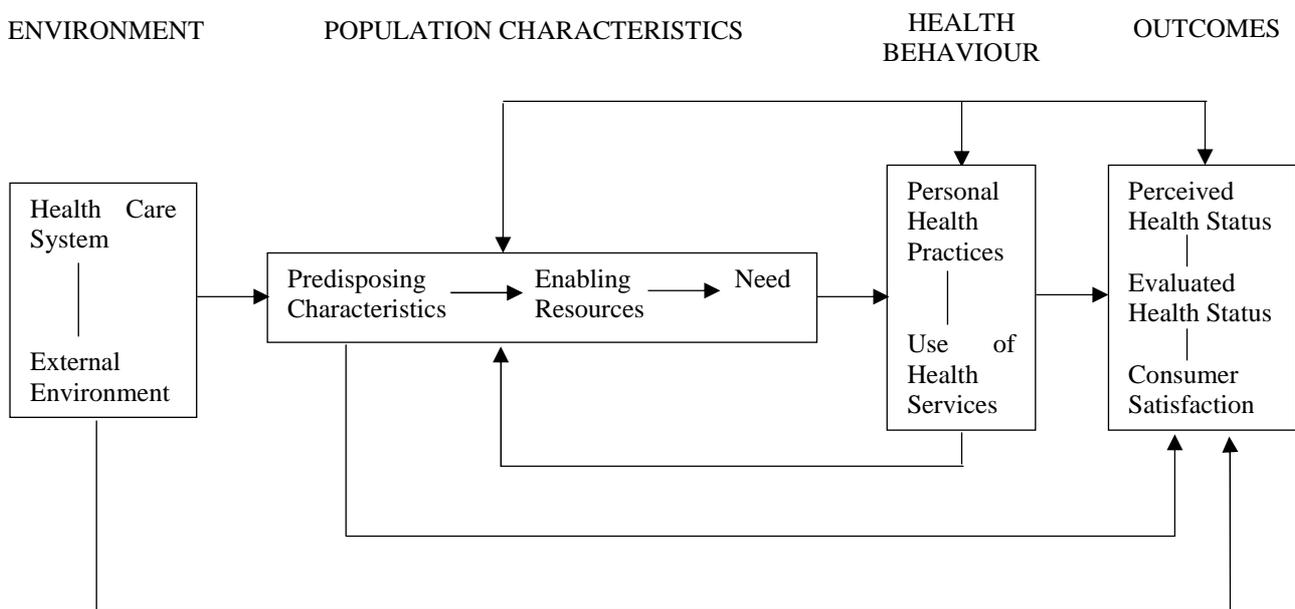
Gambar 2.3 *Choice-making Model* (Young (1981) dalam Rebhan (2008))

3. *Health Services Utilization Model*

Kerangka kerja ini pertama kali dikembangkan pada tahun 1960an dan sejak itu telah melalui empat tahap. Dikembangkan pada tahun 1990an, kerangka kerja di bawah ini merupakan tahap keempat. Tujuan dari kerangka ini adalah untuk menemukan kondisi yang menghambat pemanfaatan layanan kesehatan, dalam penelitian ini adalah terjadinya LTFU. Akses individu terhadap penggunaan layanan kesehatan dianggap sebagai fungsi dari tiga karakteristik:

1. *Predisposing factors*: karakteristik sosio-kultural individu yang ada sebelum penyakitnya.
 - Struktur sosial: pendidikan, pekerjaan, etnisitas, jejaring sosial, interaksi sosial, dan budaya
 - Keyakinan mengenai kesehatan: sikap, nilai, dan pengetahuan yang dimiliki orang dan terhadap sistem perawatan kesehatan
 - Demografis: usia dan jenis kelamin
4. *Enabling factors*: aspek logistik untuk mendapatkan perawatan.

- Pribadi / keluarga: cara mengakses layanan kesehatan, pendapatan, asuransi kesehatan, sumber perawatan, perjalanan, perluasan, dan kualitas hubungan sosial reguler.
 - Komunitas: tenaga kesehatan dan fasilitas yang tersedia, dan waktu tunggu
 - Kemungkinan penambahan: Faktor genetik dan karakteristik psikologis
5. *Need factors*: Penyebab paling utama penggunaan layanan kesehatan, dari masalah fungsional dan kesehatan yang menghasilkan kebutuhan akan layanan kesehatan.



Gambar 2.4 Andersen and Newman *Framework of Health Services Utilization* (Andersen & Newman, 1995)

Berdasarkan ketiga teori pemanfaatan layanan kesehatan di atas, teori yang paling sesuai untuk melihat faktor-faktor yang berkaitan dengan kejadian LTFU adalah *Health Services Utilization* oleh (Andersen & Newman, 1995) karena pada model ini dapat melihat aspek pasien dan program TB MDR terhadap pemanfaatan layanan kesehatan yang dalam hal ini rendahnya pemanfaatan layanan kesehatan sehingga terjadinya LTFU pada pasien TB MDR.

2.7 Faktor Pendukung TB MDR Putus Berobat (Lost to Follow-up)

2.7.1 *Predisposing Factors* (Faktor Sosiodemografi)

1. Jenis kelamin

Studi yang dilakukan oleh Brust, Gandhi, Carrara, Osburn, & Padayatchi (2010) mendapatkan bahwa pasien laki-laki memiliki odds untuk mengalami LTFU lebih besar 1,9 kali (95% CI: 1,3 – 3,1) dibandingkan dengan pasien perempuan. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Kuchukhidze et al. (2014) di Georgia yang mendapatkan hasil bahwa pasien laki-laki berisiko mengalami LTFU lebih cepat dan lebih banyak dibandingkan dengan pasien perempuan. Pasien laki-laki berisiko lebih cepat 1,37 kali (95% CI: 1,04–1,79) dibandingkan dengan pasien perempuan. Sebanyak 34,7% pasien laki-laki mengalami LTFU sampai akhir pengamatan selesai, sedangkan pada wanita sebanyak 22,2%. Di sisi lain, perempuan memiliki kesulitan lebih besar untuk mencapai fasilitas yang sesuai, tetapi perempuan biasanya melakukan pengobatan sampai selesai (*complete treatment*) (World Health Organization, 2002).

2. Umur

Sudah lama diketahui bahwa orang tua rentan terkena tuberkulosis. Ini diakui secara luas di negara-negara berpenghasilan tinggi, namun jarang dipertimbangkan di negara berkembang (Negin, Abimbola, & Marais, 2015). Studi yang dilakukan oleh Lalor et al. (2013) menemukan bahwa kelompok umur menengah sampai tua memiliki odds yang lebih besar untuk mengalami LTFU pada pengobatan TB MDR dibandingkan dengan kelompok umur muda. Kelompok umur > 45 tahun memiliki odds 1,77 kali (95% CI 1,10 – 2,87) untuk mengalami LTFU dibandingkan dengan kelompok umur ≤ 45 tahun. Hasil pengobatan tuberkulosis pada orang dewasa yang lebih tua seringkali lebih buruk karena diagnosis tertunda, peningkatan efek samping obat, sering terjadi morbiditas dan kemiskinan menyeluruh (Negin et al., 2015).

3. Status pekerjaan

Salah satu faktor sosial ekonomi yang diyakini berpengaruh terhadap tingkat kejadian LTFU adalah kondisi tidak bekerja (pengangguran). Studi yang dilakukan

oleh Kurbatova et al. (2012) menemukan bahwa status pekerjaan pasien TB MDR berpengaruh terhadap kejadian LTFU. Kelompok pasien yang tidak bekerja memiliki risiko yang lebih besar untuk mengalami LTFU pada pengobatan TB MDR dibandingkan dengan kelompok yang bekerja. Kelompok yang tidak bekerja memiliki risiko 1,50 kali (95% CI 1,12 – 2,01) untuk mengalami LTFU dibandingkan dengan kelompok yang bekerja.

4. Kepemilikan rumah

Studi yang dilakukan oleh Kurbatova et al. (2012) menemukan bahwa kepemilikan rumah pasien TB MDR berpengaruh terhadap kejadian LTFU. Kelompok pasien yang tidak memiliki rumah (tunawisma) memiliki risiko yang lebih besar untuk mengalami LTFU pada pengobatan TB MDR dibandingkan dengan kelompok yang memiliki rumah. Kelompok tunawisma memiliki risiko 1,52 kali (95% CI 1,00 – 2,31) untuk mengalami LTFU dibandingkan dengan kelompok yang memiliki rumah.

5. Status dipenjara

Studi yang dilakukan oleh Kurbatova et al. (2012) menemukan bahwa status dipenjara pasien TB MDR berpengaruh terhadap kejadian LTFU. Kelompok pasien yang sedang atau pernah dipenjara memiliki risiko yang lebih besar untuk mengalami LTFU pada pengobatan TB MDR dibandingkan dengan kelompok yang tidak pernah dipenjara. Kelompok yang sedang atau pernah dipenjara memiliki risiko 1,86 kali (95% CI 1,42 – 2,45) untuk mengalami LTFU dibandingkan dengan kelompok yang tidak pernah dipenjara.

6. Penggunaan obat terlarang

Studi yang dilakukan oleh Kuchukhidze et al. (2014) menemukan bahwa penggunaan obat terlarang pada pasien TB MDR berpengaruh terhadap kejadian LTFU. Kelompok pasien yang menggunakan obat terlarang dan tidak diketahui status penggunaannya memiliki risiko yang lebih cepat dan lebih besar untuk mengalami LTFU pada pengobatan TB MDR dibandingkan dengan kelompok yang tidak menggunakan obat terlarang. Kelompok yang menggunakan obat terlarang

lebih cepat 1,60 kali (95% CI: 1,04–2,46) untuk mengalami LTFU dibandingkan dengan kelompok yang tidak menggunakan obat terlarang. Sebanyak 45,1% pasien yang menggunakan obat terlarang mengalami LTFU sampai akhir pengamatan selesai, sedangkan pada pasien yang tidak menggunakan obat terlarang sebanyak 30,0%. Kelompok yang tidak diketahui status penggunaannya lebih cepat 1,38 kali (95% CI 1,03 – 1,86) untuk mengalami LTFU dibandingkan dengan kelompok yang tidak menggunakan obat terlarang. Sebanyak 42,7% pasien yang tidak diketahui status penggunaannya mengalami LTFU sampai akhir pengamatan selesai, sedangkan pada pasien yang tidak menggunakan obat terlarang sebanyak 30,0%.

7. Penggunaan tembakau

Studi yang dilakukan oleh Kuchukhidze et al. (2014) menemukan bahwa penggunaan tembakau pada pasien TB MDR berpengaruh terhadap kejadian LTFU. Kelompok pasien yang mengkonsumsi tembakau memiliki risiko yang lebih besar untuk mengalami LTFU pada pengobatan TB MDR dibandingkan dengan kelompok yang tidak mengkonsumsi tembakau. Kelompok yang mengkonsumsi tembakau lebih cepat 1,34 kali (95% CI 1,08 – 1,66) dan lebih banyak untuk mengalami LTFU dibandingkan dengan kelompok yang tidak mengkonsumsi tembakau. Sebanyak 39,5% pasien yang mengkonsumsi tembakau mengalami LTFU sampai akhir pengamatan selesai, sedangkan pada pasien yang tidak mengkonsumsi tembakau sebanyak 27,6%.

8. Penyalahgunaan alkohol

Studi yang dilakukan oleh Kurbatova et al. (2012) menemukan bahwa penyalahgunaan alkohol pasien TB MDR berpengaruh terhadap kejadian LTFU. Kelompok pasien yang mengkonsumsi alkohol memiliki risiko yang lebih besar untuk mengalami LTFU pada pengobatan TB MDR dibandingkan dengan kelompok yang tidak mengkonsumsi alkohol. Kelompok yang mengkonsumsi alkohol memiliki risiko 1,60 kali (95% CI 1,18 – 2,16) untuk mengalami LTFU dibandingkan dengan kelompok yang tidak mengkonsumsi alkohol.

2.7.2 *Enabling Factors* (Faktor Pelayanan Kesehatan)

9. Rujuk Balik (Desentralisasi Pengobatan)

Kelompok pasien yang dilakukan rujuk balik memiliki risiko yang lebih kecil dan lebih lambat untuk mengalami LTFU pada pengobatan TB MDR dibandingkan dengan pasien yang tidak dilakukan rujuk balik. Penelitian yang dilakukan Loveday et al. (2015) mendapatkan sebanyak 14,5% pasien TB MDR yang dirujuk balik mengalami LTFU, sedangkan pada pasien yang tidak dirujuk balik terjadi LTFU sebanyak 28,3%. Studi lain yang dilakukan oleh Gler et al., (2012) menemukan bahwa rujuk balik berpengaruh terhadap kejadian LTFU. Kelompok pasien yang dirujuk balik lebih lambat 0,3 kali (95% CI 0,2 – 0,7) untuk mengalami LTFU dibandingkan dengan pasien yang tidak dirujuk balik.

10. Inisiasi pengobatan rawat jalan

Studi yang dilakukan oleh Shringarpure et al. (2015) menemukan bahwa inisiasi pengobatan berpengaruh terhadap kejadian LTFU. Kelompok pasien yang diinisiasi dengan pengobatan rawat jalan memiliki risiko yang lebih cepat dan lebih besar untuk mengalami LTFU pada pengobatan TB MDR dibandingkan dengan pasien yang diinisiasi dengan rawat inap. Kelompok pasien yang diinisiasi dengan pengobatan rawat jalan lebih cepat 2,63 kali (95% CI 1,01 – 6,86) untuk mengalami LTFU dibandingkan dengan pasien yang diinisiasi dengan rawat inap.

11. Penyedia layanan yang berbeda dalam fase intensif dan fase lanjutan

Studi yang dilakukan oleh Shringarpure et al. (2015) menemukan bahwa perbedaan penyedia layanan kesehatan dalam fase intensif dan fase lanjutan berpengaruh terhadap kejadian LTFU. Kelompok pasien yang pindah berobat pada fase lanjutan memiliki risiko yang lebih cepat dan lebih besar untuk mengalami LTFU pada pengobatan TB MDR dibandingkan dengan pasien yang tidak pindah pada fase lanjutan. Kelompok pasien yang pindah berobat pada fase lanjutan lebih cepat 2,63 kali (95% CI 1,01 – 6,86) untuk mengalami LTFU dibandingkan dengan pasien yang tidak pindah pada fase lanjutan.

2.7.3 Need Factors (Faktor Kebutuhan)

12. Konversi kultur

Studi yang dilakukan oleh Sanchez-Padilla et al. (2016) menemukan bahwa konversi sputum berpengaruh terhadap kejadian LTFU. Kelompok pasien yang mengalami konversi pada tahap intensif memiliki risiko yang lebih kecil untuk mengalami LTFU pada pengobatan TB MDR dibandingkan dengan pasien yang tidak mengalami konversi pada tahap intensif. Kelompok pasien yang mengalami konversi pada tahap intensif memiliki risiko lebih kecil 0,47 kali (95% CI 0,31 – 0,71) untuk mengalami LTFU dibandingkan dengan pasien yang tidak mengalami konversi pada tahap intensif.

Studi lain yang dilakukan oleh Shringarpure et al. (2015) mendapatkan hasil yang sama dengan studi di atas. Kelompok pasien yang mengalami konversi kultur > 4 bulan memiliki risiko yang lebih cepat dan lebih besar untuk mengalami LTFU pada pengobatan TB MDR dibandingkan dengan pasien yang mengalami konversi ≤ 4 bulan. Kelompok pasien yang mengalami konversi kultur > 4 bulan lebih cepat 1,34 kali (95% CI 1,21-1,49) untuk mengalami LTFU dibandingkan dengan pasien yang mengalami konversi ≤ 4 bulan.

13. Lokasi penyakit TB

Studi yang dilakukan oleh Kuchukhidze et al. (2014) menemukan bahwa lokasi penyakit TB berpengaruh terhadap kejadian LTFU. Kelompok pasien TB Paru memiliki risiko yang lebih cepat dan lebih besar untuk mengalami LTFU pada pengobatan TB MDR dibandingkan dengan kelompok pasien TB Ekstra paru. Kelompok TB Paru lebih cepat 2,03 kali (95% CI 1,16 – 3,55) untuk mengalami LTFU dibandingkan dengan kelompok TB Ekstra paru. Sebanyak 33,0% pasien TB Paru mengalami LTFU sampai akhir pengamatan selesai, sedangkan pada pasien TB Ekstra paru sebanyak 15,7%.

14. Riwayat pengobatan anti-TB sebelumnya

Studi yang dilakukan oleh Kuchukhidze et al. (2014) menemukan bahwa tipe pasien berdasarkan riwayat pengobatan TB sebelumnya berpengaruh terhadap kejadian LTFU. Kelompok pasien yang sebelumnya pernah diobati dengan OAT

memiliki risiko yang lebih cepat dan lebih besar untuk mengalami LTFU pada pengobatan TB MDR dibandingkan dengan kelompok yang baru diobati dengan OAT. Kelompok yang pernah diobati dengan OAT lebih cepat 1,35 kali (95% CI 1,09 – 1,68) untuk mengalami LTFU dibandingkan dengan kelompok yang baru diobati dengan OAT. Sebanyak 34,8% pasien yang pernah diobati dengan OAT mengalami LTFU sampai akhir pengamatan selesai, sedangkan pada pasien yang baru diobati dengan OAT sebanyak 27,2%.

15. Riwayat LTFU sebelumnya

Studi yang dilakukan oleh Lalor et al. (2013) menemukan bahwa riwayat LTFU pasien TB MDR berpengaruh terhadap kejadian LTFU. Kelompok pasien yang pernah LTFU memiliki odds yang lebih besar untuk mengalami LTFU pada pengobatan TB MDR dibandingkan dengan kelompok yang baru pertama kali diobati dengan OAT. Kelompok pasien yang pernah LTFU memiliki odds 2,38 kali (95% CI 1,09 – 5,24) untuk mengalami LTFU dibandingkan dengan kelompok yang baru pertama kali diobati dengan OAT. Sebanyak 65,0% pasien yang pernah LTFU mengalami LTFU sampai akhir pengamatan selesai, sedangkan pada pasien yang baru pertama kali diobati dengan OAT sebanyak 27,0%.

Studi *case control* yang dilakukan oleh Vijay, Balasangameswara, Jagannatha, Saroja, & Kumar (2003) juga mendapatkan bahwa pasien yang kembali berobat setelah LTFU berisiko mengalami LTFU lebih tinggi dibandingkan dengan pasien yang kembali berobat setelah berhasil pada pengobatan sebelumnya. Kelompok pasien yang pernah LTFU memiliki odds 2,55 kali (95% CI 1,31 – 4,94) untuk mengalami LTFU dibandingkan dengan kelompok pasien yang kembali berobat setelah berhasil pada pengobatan sebelumnya. Sebanyak 78,0% pasien yang mengalami LTFU pada pengobatan terakhir, berasal dari pasien yang kembali berobat setelah LTFU.

Hasil serupa juga didapatkan pada penelitian yang dilakukan oleh Pinidiyapathirage, Senaratne, & Wickremasinghe (2008). Pasien yang kembali berobat setelah LTFU memiliki odds 2,4 kali (95% CI 1,03 – 5,78) lebih besar dibandingkan pasien yang kembali berobat setelah berhasil pada pengobatan sebelumnya. Sebanyak 56,7% pasien yang kembali berobat setelah LTFU

mengalami LTFU pada pengobatan terakhirnya. Adapun pada pasien yang kembali berobat setelah berhasil pada pengobatan sebelumnya, sebanyak 24,1% mengalami LTFU pada pengobatan terakhirnya.

16. *Baseline positive smear*

Studi yang dilakukan oleh Kurbatova et al. (2012) menemukan bahwa gradasi sputum awal pengobatan pasien TB MDR berpengaruh terhadap kejadian LTFU. Kelompok pasien BTA positif pada awal pengobatan memiliki risiko yang lebih besar untuk mengalami LTFU pada pengobatan TB MDR dibandingkan dengan kelompok BTA negatif. Kelompok yang BTA positif memiliki risiko 1,35 kali (95% CI 1,07 – 1,71) untuk mengalami LTFU dibandingkan dengan kelompok BTA negatif.

17. Status HIV

Studi yang dilakukan oleh Brust et al. (2010) menemukan bahwa status HIV pasien TB MDR berpengaruh terhadap kejadian LTFU. Kelompok pasien yang berstatus HIV positif memiliki odds yang lebih besar untuk mengalami LTFU pada pengobatan TB MDR dibandingkan dengan kelompok HIV negatif. Kelompok pasien yang berstatus HIV memiliki odds 2,00 kali (95% CI 1,30 – 3,10) untuk mengalami LTFU dibandingkan dengan kelompok yang berstatus HIV negatif.

18. Jumlah obat yang resistan

Studi yang dilakukan oleh Sanchez-Padilla et al. (2016) menemukan bahwa jumlah obat yang resistan pasien TB berpengaruh terhadap kejadian LTFU. Terjadi kenaikan risiko sebesar 1,16 kali (95% CI 1,05 – 1,27) untuk setiap kenaikan jumlah obat yang resistan sebanyak 1 unit.

19. Tingkat gangguan pengobatan (treatment interruption) berdasarkan keputusan pasien

Interupsi pengobatan didefinisikan sebagai gangguan pengobatan penuh setidaknya satu hari, dan dibedakan oleh dokter menjadi gangguan karena efek samping atau alasan medis dan interupsi lainnya karena keputusan pasien (alasan

sosial, penolakan, dll.) (Sanchez-Padilla et al., 2016). Studi yang dilakukan oleh Sanchez-Padilla et al. (2016) menemukan bahwa tingkat gangguan pengobatan berdasarkan keputusan pasien berpengaruh terhadap kejadian LTFU. Terjadi kenaikan risiko sebesar 1,03 kali (95% CI 1,02 – 1,05) untuk setiap kenaikan tingkat gangguan pengobatan berdasarkan keputusan pasien sebanyak 1 unit.

20. Tingkat efek samping

Studi yang dilakukan oleh Sanchez-Padilla et al. (2016) menemukan bahwa tingkat efek samping berpengaruh terhadap kejadian LTFU. Terjadi kenaikan risiko sebesar 1,18 kali (95% CI 1,09 – 1,27) untuk setiap kenaikan tingkat efek samping sebanyak 1 unit.

2.8 Analisis Survival

2.8.1 Pengertian (Dahlan, 2014; Kleinbaum & Klein, 2014)

Analisis survival (ketahanan hidup) adalah kumpulan prosedur statistik untuk analisis data dimana variabel keluarannya (*outcome*) adalah waktu sampai suatu peristiwa terjadi (*time to event*). Satuan waktu dapat berupa tahun, bulan, minggu, atau hari sejak dimulainya tindak lanjut seseorang hingga suatu peristiwa terjadi; Sebagai alternatif, waktu bisa merujuk pada usia seseorang saat sebuah peristiwa terjadi. adapun kejadian (*event*), dapat berupa kematian, kejadian penyakit, kambuh dari penyakit, pemulihan setelah, atau kejadian lain seperti kejadian LTFU pada pasien TB MDR.

Dalam analisis survival, variabel waktu disebut *survival time*, karena memberi waktu bahwa seseorang telah "*survived*" selama beberapa waktu *follow-up*. Sedangkan variabel kejadian disebut *failure (event)*, karena kejadian yang diminati biasanya berupa kematian, kejadian penyakit, atau beberapa pengalaman negatif lainnya. Namun, *survival time* mungkin adalah "waktu untuk kembali bekerja setelah prosedur bedah elektif," dalam hal ini kegagalan (kejadian) adalah peristiwa positif. Pada analisis survival dikenal istilah "sensor". Sensor artinya individu tidak mengalami kejadian yang diteliti. Sensor dapat berupa individu tidak mengalami kejadian atau individu hilang dari pengamatan.

Secara matematis, *survival time* dinotasikan dengan huruf T (kapital), sedangkan untuk setiap nilai dari survival time untuk variabel yang diteliti dinotasikan dengan

huruf t (kecil). huruf kecil d untuk menentukan nilai dari variabel yang diteliti (0,1) yang menunjukkan *failure* atau sensor. Artinya, $d = 1$ untuk *failure* jika kejadian terjadi selama masa studi, atau $d = 0$ jika *survival time* disensor pada akhir periode penelitian.

Analisis survival bertujuan untuk:

1. Memperkirakan dan menginterpretasikan *survivor function* dan/atau *hazard function* dari data survival. *Survivor function*, dilambangkan dengan $S(t)$, memberikan probabilitas bahwa seseorang bertahan lebih lama dari beberapa waktu tertentu t : yaitu, $S(t)$ memberikan probabilitas bahwa variabel acak T melebihi waktu t yang ditentukan. Sedangkan *hazard function*, dilambangkan dengan $h(t)$, memberikan potensi seketika per satuan waktu untuk peristiwa yang terjadi mengingat bahwa individu telah bertahan hingga waktu t .
2. Membandingkan *survivor function* dan/atau *hazard function* dari data survival.
3. Mengkaji hubungan variabel penjelas dengan *survival time*.

2.8.2 Metode Analisis Survival

Ada beberapa metode yang sering dipakai untuk melakukan analisis survival, yaitu:

1. Metode Tabel Kehidupan (Life-Table) (Besral, 2012; Kleinbaum & Klein, 2014)

Analisis survival dengan metode Life-Table Dikenal dengan nama metode akturial atau *cutler ederer*, metode ini menggunakan cara dengan menentukan interval waktu yang dikehendaki. Pemilihan interval ini dilakukan dengan memperhitungkan karakteristik penyakit atau efek yang akan dipelajari. Perhitungan survival pada metode life-table dibuat dengan interval waktu dengan menganggap peluang terjadinya efek dalam interval tersebut dianggap konstan. Prosedur Life Tables menghasilkan tabel kehidupan non parametrik dengan uji statistik yang berkaitan. Kita juga dapat meminta plot ketahanan hidup (survival) dan *hazard* dan membandingkan ketahanan hidup antar 2 kelompok.

Syarat dan asumsi yang harus dipenuhi pada metode ini adalah:

1. Saat awal pengamatan harus jelas. Bergantung dari jenis penyakit yang diteliti, saat mulai pengamatan dapat berupa mula timbulnya keluhan, saat diagnosis atau mulainya terapi.
2. Efek yang diteliti harus jelas, harus berskala nominal dikotom (dianggap sebanding dengan pengukuran dengan skala kategorikal) dan harus tidak bersifat multipel

(setiap subjek hanya dapat mengalami efek satu kali). Bila efek dapat terjadi berulang kali, efek pertamalah yang dihitung dalam analisis.

3. Kejadian *lost to follow-up* harus independen terhadap efek.
4. Risiko untuk terjadi efek tidak bergantung pada tahun kalender dan risiko untuk terjadi efek pada interval waktu yang dipilih dianggap sama
5. Pasien yang tersensor dianggap mengalami $\frac{1}{2}$ efek

Asumsi yang berlaku pada metode ini adalah subjek yang hilang terjadi pada pertengahan interval dan probabilitas untuk bertahan hidup pada satu periode tidak bergantung pada probabilitas bertahan hidup pada periode lainnya.

2. Metode Kaplan-Meier (Besral, 2012; Kleinbaum & Klein, 2014)

Analisis Kaplan-Meier pada SPSS menghitung fungsi survival (ketahanan hidup) dengan metode *product-limit estimate*. Metode Kaplan Meier menghasilkan tabel ketahanan hidup dengan distribusi non parametrik dan dapat melakukan uji beda distribusi ketahanan hidup antara kedua kelompok. Metode Kaplan-Meier menghasilkan estimasi ketahanan hidup pada waktu kejadian (event) terjadi.

Metode Kaplan-Meier merupakan jenis teknik analisis survival yang sering digunakan. Produk ini sering disebut sebagai *product limit method*. Berbeda dengan metode aktorial, pada cara Kaplan-Meier tidak dibuat interval tertentu, dan efek atau event dihitung tepat pada saat ia terjadi. Lama pengamatan masing-masing subjek disusun dari yang terpendek sampai yang terpanjang, dengan catatan yang tersensor diikutsertakan dihitung. Metode ini dapat digunakan dengan jumlah subjek yang sedikit. Metode ini juga dapat memberikan proporsi ketahanan hidup yang pasti karena menggunakan waktu ketahanan hidup secara tepat karena efek tidak dikelompokkan dalam interval, melainkan diperhitungkan sesuai saat terjadinya efek pada tiap subjek.

3. Metode Nelson-Aalen (Borgan, 2005; Klein & Moeschberger, 2003)

Nelson-Aalen *estimator* adalah estimator nonparametrik yang dapat digunakan untuk memperkirakan fungsi kumulatif *hazard rate* dari data survival yang tersensor. Karena tidak ada asumsi distribusi yang diperlukan, salah satu penggunaan penting dari estimator ini adalah untuk memeriksa kecocokan model parametrik secara grafis. Nama

lain Nelson-Aalen *estimator* adalah *the Nelson estimator, the Altshuler estimator, the Aalen–Nelson estimator, the empirical cumulative hazard estimator*.

Cukup sering memperkirakan fungsi distribusi kelangsungan hidup $S(t) = \exp[-\lambda(t)]$ untuk mewakili kemungkinan bahwa seseorang akan hidup pada waktu t . Hal ini dapat dilakukan dari data survival yang dihasilkan dari estimator Kaplan-Meier. Hubungan $\lambda(t) = -\ln S(t)$ menunjukkan bahwa fungsi *cumulative hazard rate* secara alternatif dapat diperkirakan sebagai minus logaritma estimator Kaplan-Meier. Meskipun estimator ini secara numerik akan dekat dengan estimator Nelson-Aalen, estimator Nelson-Aalen adalah yang resmi dari sudut pandang teoretis.

4. Metode Regresi Cox (Besral, 2012; Kleinbaum & Klein, 2014)

Analisis Kaplan Meier atau Life-Table atau Regresi Cox bivariat hanya akurat apabila antara kelompok yang diperbandingkan sudah homogen. Homogenitas ini hanya dapat terjamin pada disain studi eksperimen, sedangkan pada survei cross-sectional, kasus kontrol, atau cohort belum ada jaminan kelompok yang diperbandingkan sudah homogen. Kita memahami bahwa jarang ada kejadian di dunia ini yang hanya disebabkan oleh satu faktor saja (*single-causal*), hampir semua kejadian (termasuk survival) adalah *multi-causal*. Untuk mengontrol pengaruh faktor-faktor lainnya (variabel *explanatory* atau kovariat) dalam menjelaskan hubungan *survival time* maka kita perlu menggunakan metode analisis regresi cox multiple. Jadi regresi cox dapat digunakan untuk membuat model yang menggambarkan hubungan antara survival time sebagai dependen variabel dengan satu set variabel independen. Variabel independen ini bisa kontinu maupun kategorik.

Pada penelitian prognostik, umumnya peneliti tidak dapat menunggu sampai semua pasien meninggal untuk mengetahui ketahanan hidupnya secara pasti. Dari segi statistik, masalah yang ada adalah observasi tersensor, yaitu suatu keadaan dimana subyek diamati pada interval waktu yang berbeda-beda dan tidak semua subyek meninggal. Pada analisis metode Life-Table dan Kaplan Meier peneliti dapat membandingkan waktu ketahanan hidup (prognosis) dari dua atau lebih kelompok (*bi-variabel*). Tetapi pada penelitian disain Kohor, seringkali peneliti ingin tahu efek dari banyak variabel secara simultan (*multi-variable*). Koefisien pada regresi Cox dapat digunakan untuk menghitung risiko relatif antara variabel independen dengan variabel

dependen, dengan dikontrol oleh variabel lain yang ada pada model regresi. Jadi, regresi Cox menghitung *adjusted relative risks*.

Regresi cox menggunakan *hazard function* sebagai dasar untuk memperkirakan risiko untuk mengalami event (*Relative Risk* atau *Hazard Ratio*). Fungsi *hazard* $h(t)$ adalah sebuah rate yang merupakan estimasi potensi untuk mengalami event pada satu unit waktu, pada saat tertentu, dengan catatan bahwa kasus tersebut masih hidup di awal interval waktu tersebut. Fungsi *hazard* bukan suatu probabilitas yang berkisar antara 0.0 sd 1.0, namun ia merupakan suatu rate yang dapat mempunyai nilai dari 0.0 sampai tak terhingga ∞ .

Tujuan dari penggunaan regresi cox adalah untuk

- mengestimasi *hazard ratio* (HR),
- menguji hipotesa HR atau menilai *confident interval* dari *hazard ratio* (95% CI),
- menentukan determinan suatu fungsi *hazard*.

Hazard Ratio (HR) adalah rasio dua *hazard*, yakni *hazard* pada $x=1$ dan pada $x=0$. HR merupakan $\text{EXP}(B)$. Ini artinya ingin diketahui berapa besarnya risiko suatu kelompok untuk mengalami “*hazard* atau *failure* atau *event*” jika mereka terpapar ($x=1$) dibanding dengan tak terpapar ($x=0$). Pada umumnya Interpretasi HR sama seperti interpretasi RR.

Model Regesi Cox:

$$h(t,x) = h_0(t) * e^{-(b_1x_1+b_2x_2+\dots+b_ix_i)} \rightarrow \text{Variabel bebas } x_1, x_2, \dots, x_i$$

dimana

x = kovariat

b = koefisien regresi

$h_0(t)$ = *baseline hazard function* ketika $x = 0$

Cox proporsional hazard model sangat populer digunakan karena;

- Dapat mengestimasi *hazard ratio* tanpa perlu diketahui $h_0(t)$ atau *baseline hazard function*.
- Dapat mengestimasi $h_0(t)$, $h(t,x)$ dan fungsi survivor meskipun $h_0(t)$ tidak Spesifik.
- Cox model *robust* sehingga hasil dari *cox* model hampir sama dengan hasil model parametrik.

Formula model Cox menyatakan bahwa *hazard* pada waktu t adalah merupakan hasil dari 2 kuantitas. Pada bagian pertama disebut dengan *baseline hazard function* sedangkan pada kuantitas kedua disebut dengan eksponensial yang dinyatakan dengan e kombinasi linier dari $\beta_i x_i$, dimana x adalah variabel kovariat. Hal penting pada formula tersebut adalah perhatian terhadap asumsi *proportional hazard* (PH), yaitu *baseline hazard* adalah fungsi dari t dimana ekspresi eksponensial meliputi x tetapi tidak melibatkan t . X disini disebut dengan time independen X (X tidak tergantung waktu).

Asumsi pada model *Cox Proportional Hazard* adalah *hazard ratio* yang membandingkan dua kategori dari prediktor adalah konstan pada setiap waktu atau tidak tergantung pada waktu. Apabila asumsi ini tidak terpenuhi maka model yang disarankan adalah regresi *cox time dependent covariate* atau *extended cox model*. Ada 3 pendekatan yang digunakan untuk menguji asumsi *proportional hazard* antara lain pendekatan grafik (Kaplan-Meier, *log-log plots* atau *observed-expected plots*), uji statistik dengan *goodness of fit*, dan *time-dependent variables* (Dahlan, 2014; Kleinbaum & Klein, 2014). Asumsi *proportional hazard* terpenuhi jika:

- Garis survival pada grafik Kaplan-Meier dan *log-log plots* tidak saling berpotongan.
- Garis survival pada kurva *observed dan expected* berdekatan.
- Nilai uji statistik *goodness of fit* lebih besar dari 0,05 (nilai- $p > 0,05$).
- Hasil interaksi variabel dengan waktu tidak signifikan ($\delta = 0$, nilai- $p > 0,05$).

Untuk menentukan terpenuhi atau tidak asumsi *proportional hazard* disarankan menggunakan keduanya (grafik dan uji statistik). Jika asumsi *proportional hazard* di atas terpenuhi, maka analisis yang digunakan adalah regresi *cox proportional hazard*. Jika asumsi *proportional hazard* tidak terpenuhi, maka analisis dilakukan dengan *stratified cox model* atau *extended cox regression*. *Stratified cox model* adalah bentuk modifikasi model *cox proportional hazard* yang digunakan untuk mengontrol variabel yang tidak memenuhi asumsi *proportional hazard* dengan melakukan stratifikasi. Variabel yang memenuhi asumsi *proportional hazard* dimasukkan ke dalam model sedangkan variabel yang distratifikasi tidak dimasukkan ke dalam model. Dalam *extended cox regression*, variabel *time-dependent variable* akan dimasukkan ke dalam model (Kleinbaum & Klein, 2014).

2.9 Analisis Data dengan Tabulasi Tidak Sempurna

2.9.1 Konsep Terhadap Tabulasi Tidak Sempurna

Menurut Harlan (2016), adanya data kosong yang menyebabkan tabulasi menjadi tidak sempurna dibedakan menjadi:

a. **Data kosong terencana** (*planned missing data*).

Kekosongan data direncanakan dengan sengaja oleh peneliti sesuai desain penelitian. Alasannya antara lain karena jumlah pertanyaan dalam kuesioner terlalu banyak, pengumpulan data tertentu menggunakan pemeriksaan dengan biaya yang sangat mahal, dan sebagainya.

b. **Data kosong tak terencana** (*unplanned missing data*).

Data kosong tak terencana dapat terjadi antara lain karena:

- Ketidakberhasilan mendapatkan data dari subjek penelitian, misalnya isi kuesioner tidak lengkap karena ada item yang dengan sengaja ataupun tak sengaja tak diisi oleh responden.
- Data tercatat mungkin sengaja dihapus karena nilainya berada di luar rentang kewajaran, sedangkan pengecekan ulang terhadap subjek penelitian tidak dapat dilakukan.
- Pada data sekunder, data kosong merupakan hasil kerja pihak lain yang semula mengumpulkannya sebagai data primer, yang umumnya tidak dapat ditelusuri lagi penyebab kekosongannya oleh pengguna data sekunder.

Data kosong adalah masalah yang menyebar dalam studi epidemiologi, klinis, sosial, dan ekonomi. Data yang hilang selalu menyebabkan hilangnya informasi yang tidak dapat dipulihkan. Data yang hilang dapat menyebabkan bias pada estimasi. Tetapi metode statistik dapat membantu kita memanfaatkan data yang telah diamati. Apakah data yang hilang menyebabkan bias bergantung pada bagaimana *missingness* dikaitkan dengan variabel yang kita miliki (Bartlett, 2012).

2.9.2 Asumsi pada Data Kosong (*Missing Data*)

Hampir dapat dikatakan bahwa validitas analisis statistik ketika kita kehilangan data sangat bergantung pada alasan mengapa data hilang. Dalam analisis substantif, kita

perlu membuat asumsi tentang mekanisme data yang hilang, konsisten dengannya tetapi tidak dapat diverifikasi secara definitif dari data yang diamati. Tujuannya adalah inferensi statistik yang valid berdasarkan asumsi ini. Karena kita tidak dapat mengetahui apakah asumsi ini benar, kita juga harus tertarik untuk menyelidiki sensitivitas hasil inferensi kita terhadap asumsi yang berbeda tentang mekanisme hilangnya (Bartlett & Carpenter, 2013).

Rubin mengembangkan klasifikasi untuk 'mekanisme' data hilang yang terbagi ke dalam 3 tipe (Bartlett, 2012; Harlan, 2016):

1. MCAR (*missing completely at random*)

Data kosong tergolong dalam tipe MCAR (*missing completely at random*) jika peluang untuk kosong sama pada setiap titik data, yaitu untuk tiap subjek penelitian pada variabel tertentu. Kekosongan **tidak** memiliki asosiasi dengan salah satu variabel dalam *dataset*.

2. MAR (*missing at random*)

Data kosong tergolong dalam tipe MAR (*missing at random*) jika peluang untuk kosong sama pada tiap anggota dalam suatu kelompok tertentu, tetapi tidak sama antar anggota kelompok berbeda. Kekosongan di sini memiliki asosiasi dengan satu atau lebih variabel dalam *dataset*, yaitu variabel yang menghasilkan pembagian kelompok-kelompok tersebut. Sebagai contoh, pada pengumpulan data dengan kuesioner, pria umumnya memiliki kecenderungan yang lebih besar untuk tidak menjawab dibandingkan dengan wanita (asosiasi dengan variabel gender).

3. MNAR (*missing not at random*)

Pada data kosong tipe MNAR (*missing not at random*), asumsi MCAR maupun MAR tidak berlaku dan kekosongan tidak terjadi secara acak.

Perbandingan karakteristik estimator hasil analisis dataset yang memiliki data kosong dengan *listwise deletion* (menghapus data seluruh responden yang memiliki entri kosong; *complete cases analysis*) dan imputasi ganda diperlihatkan pada tabel 2.3 berikut (Harlan, 2016).

Tabel 2.3 Karakteristik Estimator Menurut Tipe Kekosongan dan Metode Solusinya

No	Metode	Tipe Kekosongan		
		MCAR	MAR	MNAR
1	<i>Complete cases analysis</i>	Tak bias	Bias	Bias
2	Imputasi ganda	Tak bias	Tak bias	Bias*)

*) Tak bias jika peneliti mampu menginklusi model mekanisme kekosongan MNAR dalam metode imputasi

2.9.3 Penanganan Data pada Tabulasi Tidak Sempurna

2.9.3.1 Delesi Data Metode *Listwise Deletion*

Setiap subjek (responden) yang entri datanya tidak lengkap dieliminasi dari dataset, sehingga analisis data hanya akan dilakukan terhadap himpunan kasus yang lengkap entri datanya. Dengan asumsi data MCAR, *listwise deletion* akan menghasilkan estimasi rerata, variansi, dan koefisien regresi yang tak-bias. Jika data bukan MCAR, *listwise deletion* dapat menimbulkan bias yang parah pada estimasi rerata, koefisien regresi, dan korelasi (Harlan, 2016).

2.9.3.2 Imputasi Ganda Univariat

Upaya untuk mengatasi data kosong antara lain ialah melakukan imputasi (*to impute = to fill in*) entri kosong, sehingga responden dengan entri yang semula kosong tidak perlu dihapus untuk analisis. Metode ini disebut dengan imputasi tunggal. Imputasi tunggal terdiri dari imputasi rerata, imputasi regresi, dan imputasi regresi stokastik, (Harlan, 2016). Sejumlah ahli Statistika antara lain Rubin berpendapat imputasi satu nilai (imputasi tunggal) secara umum tidak benar, sehingga mereka berusaha mengembangkan metodologi untuk imputasi ganda (van Buuren; 2012). Dengan imputasi ganda, yang diutamakan bukanlah nilai imputasi tunggal untuk mengisi tiap entri kosong, melainkan model yang dipilih untuk memperoleh beberapa *dataset* lengkap yang telah terimputasi serta hasil akhir berupa estimasi yang valid. Jika persentase kekosongan sangat kecil, imputasi ganda tak dianjurkan, karena *listwise deletion* yang lebih sederhana akan memberi hasil yang praktis hampir sama, sedangkan imputasi ganda relatif rumit serta memerlukan waktu yang lebih lama.

2.10 Konsep Bias

Dalam Oxford Dictionary, bias didefinisikan sebagai: “*an inclination or prejudice for or against one person or group, especially in a way considered to be unfair*”; “*a concentration on an interest in one particular area or subject*”; “*a systematic distortion of statistical results due to a factor not allowed for in their derivation*” (<https://en.oxforddictionaries.com>, n.d.).

Memahami bias penelitian merupakan hal yang penting karena beberapa alasan: pertama, bias ada di semua penelitian, di seluruh desain penelitian dan sulit untuk dihilangkan; kedua, bias dapat terjadi pada setiap tahap proses penelitian; ketiga, dampak bias pada validitas dan reliabilitas temuan studi dan salah tafsir data dapat memiliki konsekuensi penting untuk praktik (Smith & Noble, 2014).

Tabel 2.4 Jenis-jenis Bias pada Penelitian
(Smith & Noble, 2014)

Jenis Bias	Penjelasan
<i>Design Bias</i>	Desain studi yang buruk dan ketidaksesuaian antara tujuan dan metode meningkatkan kemungkinan bias. Misalnya, menjajaki tes HIV menggunakan survei. Metode ini tidak mungkin bisa untuk memperoleh data yang kaya dan mendalam tentang pengalaman individu. Bias dapat terjadi ketika keyakinan pribadi peneliti mempengaruhi pilihan pertanyaan dan metodologi penelitian.
<i>Selection/participant bias</i>	Bias seleksi berkaitan dengan proses perekrutan peserta dan kriteria inklusi subyek penelitian. Penelitian yang berhasil dimulai dengan merekrut peserta yang memenuhi tujuan penelitian. Misalnya, bias rekrutmen dapat terjadi jika peserta diundang untuk berpartisipasi dalam survei yang diposkan di internet, yang secara otomatis mengecualikan individu tanpa akses internet.
<i>Data collection bias and measurement bias</i>	Bias pengumpulan data dapat terjadi ketika keyakinan pribadi peneliti memengaruhi cara informasi atau data dikumpulkan. Dalam studi kuantitatif, bias pengukuran dapat terjadi jika

alat atau instrumen: belum dinilai untuk validitas atau reliabilitasnya (misalnya, menggunakan alat pengambilan keputusan bersama yang mengukur kepuasan pasien, bukan mengukur pengambilan keputusan); tidak cocok untuk pengaturan khusus atau kelompok pasien (misalnya, menggunakan alat penilaian nyeri verbal dewasa untuk anak-anak); suatu instrumen yang tidak dikalibrasi dengan tepat dapat secara konsisten mengukur secara tidak akurat (misalnya, menimbang bayi dengan timbangan berat yang tidak terkalibrasi). Dalam studi retrospektif, misalnya, ketika mengisi kuesioner tentang kebiasaan makan ketika pengumpulan data bergantung pada ingatan, peserta mungkin tidak ingat dan melaporkan peristiwa secara akurat.

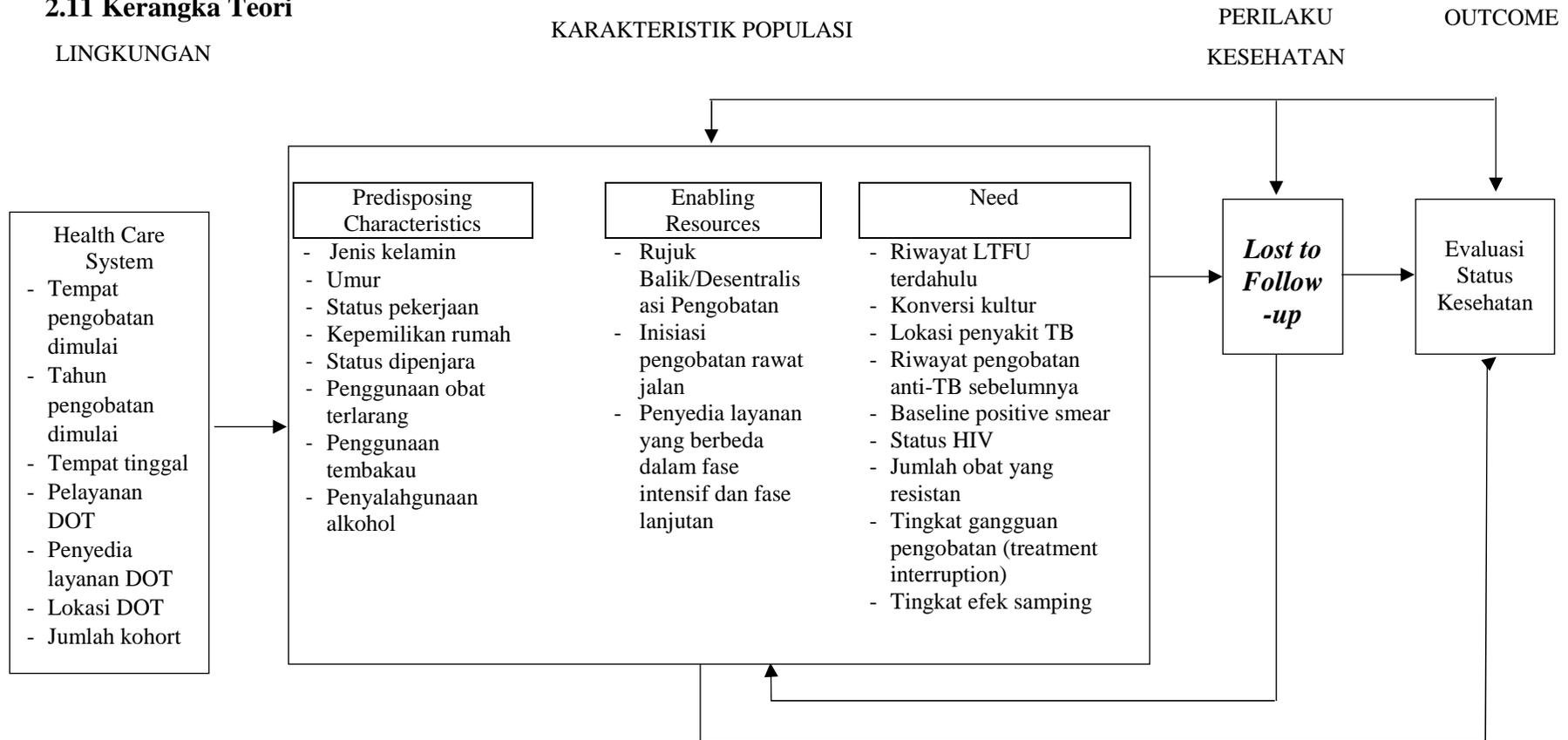
Analysis bias

Ketika menganalisis data, peneliti mungkin secara alami mencari data yang mengkonfirmasi hipotesis mereka atau mengkonfirmasi pengalaman pribadi, mengabaikan data yang tidak konsisten dengan keyakinan pribadi.

Publication bias

Studi yang dipublikasikan hampir selalu memiliki beberapa derajat bias. Sebagai contoh, dalam penelitian kuantitatif, penelitian lebih mungkin dipublikasikan jika melaporkan temuan yang signifikan secara statistik.

2.11 Kerangka Teori



Gambar 2.5 Kerangka Teori

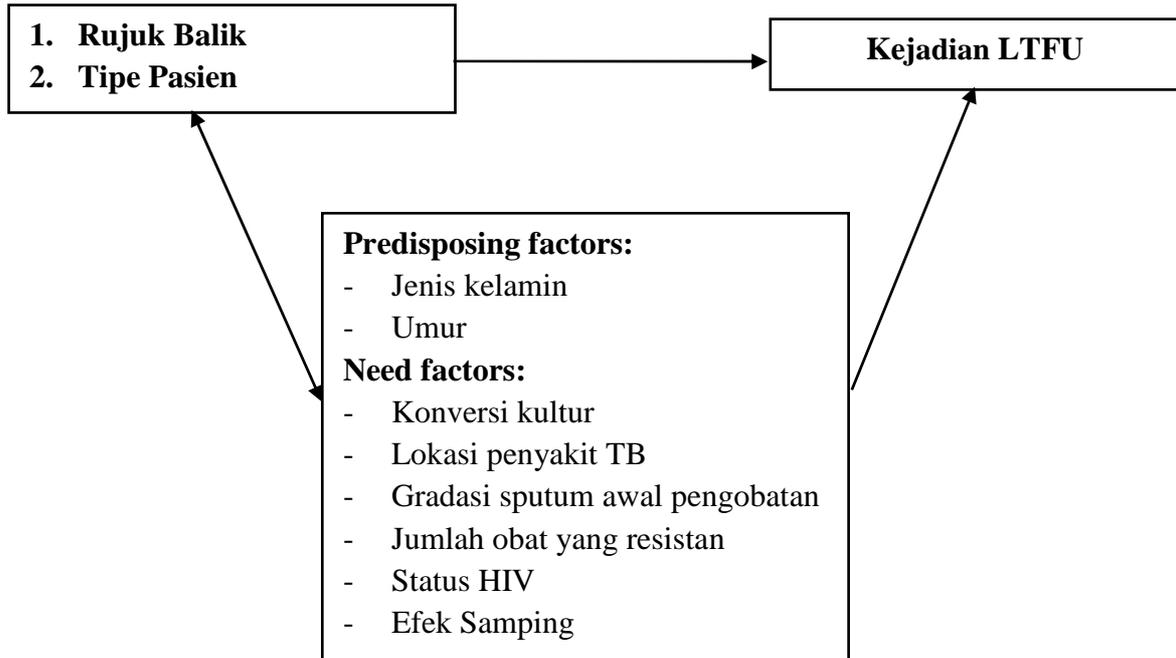
Sumber: Modifikasi dari Andersen and Newman *Framework of Health Services Utilization* (Andersen & Newman, 1995) dan penelitian sebelumnya tentang LTFU (Brust et al., 2010; Gler et al., 2012; Ho, Byrne, Linh, Jaramillo, & Fox, 2017; Javaid et al., 2017; Kuchukhidze et al., 2014; Kurbatova et al., 2012; Lalor et al., 2013; Sanchez-Padilla et al., 2016; Shringarpure et al., 2015; Toczek et al., 2012)

BAB 3

KERANGKA KONSEP, DEFINISI OPERASIONAL, HIPOTESIS

3.1 Kerangka Konsep

Berdasarkan kerangka teori dan disesuaikan dengan variabel yang tersedia dalam *e-TB Manager*, maka kerangka konsep penelitian ini sebagai berikut:



Gambar 3.1 Kerangka Konsep Penelitian

Variabel dependen pada penelitian ini adalah kejadian LTFU. Adapun variabel independen utama penelitian ini adalah rujuk balik dan tipe pasien, dengan beberapa variabel potensial *confounder*, yaitu: *predisposing factor* (jenis kelamin dan umur) dan *need factors* (konversi kultur, lokasi penyakit TB, gradasi sputum awal pengobatan, jumlah obat yang resistan, status HIV, dan efek samping).

3.2 Definisi Operasional

No	Variabel	Definisi	Cara Ukur	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
Variabel Dependen						
1.	Waktu terjadinya LTFU Status LTFU selama pengobatan TB MDR	Waktu terjadinya LTFU dihitung sejak awal pengobatan. (Gler et al., 2012; Kuchukhidze et al., 2014; Shringarpure et al., 2015) <i>A patient whose treatment was interrupted for 2 consecutive months or more</i> (World Health Organisation, 2014). Pasien terputus pengobatannya selama dua bulan berturut-turut atau lebih selama masa pengobatannya (Kementerian Kesehatan RI, 2013).	Data rekam medis pada <i>e-TB Manager</i> di Subdit TB.	Observasi	Dalam bulan 0. Tidak LTFU (Sembuh, Pengobatan Lengkap, Meninggal, Gagal) 1. LTFU	Rasio
Variabel Independen						
2.	Rujuk balik	Transfer perawatan pasien TB MDR dari rumah sakit pusat pengobatan TB MDR ke fasilitas DOTS di komunitas (Puskesmas satelit TB MDR). (Gler et al., 2012; Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2014a)	Data rekam medis pada <i>e-TB Manager</i> di Subdit TB.	Observasi	0. Tidak rujuk balik 1. Rujuk balik	Nominal
3.	Tipe Pasien berdasarkan riwayat pengobatan TB sebelumnya	1. Kasus kambuh, yaitu pasien TB yang sebelumnya pernah mendapatkan pengobatan TB dan telah dinyatakan sembuh atau pengobatan lengkap, didiagnosis kembali sebagai kasus TB rekuren berdasarkan hasil konfirmasi pemeriksaan bakteriologis dari pemeriksaan dahak mikroskopis, ataubiakan atau tes cepat.	Data rekam medis pada <i>e-TB Manager</i> di Subdit TB.	Observasi	1. Kambuh 2. Baru 3. Pernah LTFU 4. Gagal pengobatan kategori 1 5. Gagal	Nominal

		<p>2. Pasien baru, yaitu pasien yang belum pernah mendapat pengobatan dengan OAT atau pernah di obati menggunakan OAT kurang dari 1 bulan.</p> <p>3. Pasien kembali setelah LTFU (lalai berobat/default), yaitu pasien yang kembali berobat setelah LTFU/berhenti berobat paling sedikit 2 bulan dengan pengobatan kategori-1 atau kategori-2 serta hasil pemeriksaan bakteriologis menunjukkan hasil terkonfirmasi</p> <p>4. Kasus Gagal Pengobatan kategori 1, yaitu pasien memperoleh pengobatan dengan paduan kategori 1 dengan hasil pemeriksaan dahaknya tetap positif atau kembali menjadi positif pada bulan kelima atau lebih selama pengobatan.</p> <p>5. Kasus Gagal Pengobatan kategori 2, yaitu pasien memperoleh pengobatan ulangan dengan paduan kategori 2 yang hasil pemeriksaan dahaknya positif atau kembali menjadi positif pada bulan ke-lima atau lebih selama pengobatan. Hal ini ditunjang dengan rekam medis dan atau riwayat pengobatan TB sebelumnya.</p> <p>6. Lain-lain, pasien TB yang riwayat pengobatan sebelumnya tidak jelas atau tidak dapat dipastikan</p> <p>(Kementerian Kesehatan RI, 2013)</p>			<p>pengobatan kategori 2</p> <p>6. Lain-lain</p>	
Variabel Kovariat						
4.	Jenis kelamin	<p>Istilah yang mengacu pada status biologis seseorang, terdiri dari tampilan fisik dan tanda-tanda kelamin sekunder.</p> <p>(World Health Organisation, 2013)</p>	Data rekam medis pada <i>e-TB Manager</i> di Subdit TB.	Observasi	<p>0. Perempuan</p> <p>1. Laki-laki</p>	Nominal
5.	Umur	Lama hidup seorang pasien TB MDR sejak lahir sampai awal pengobatan TB MDR.	Data rekam medis pada <i>e-TB Manager</i>	Observasi	<p>0. \leq 45 tahun</p> <p>1. $>$ 45 tahun</p>	Ordinal

		(Lalor et al., 2013)	di Subdit TB.			
6.	Konversi kultur	Jika pemeriksaan biakan 2 (dua) kali berurutan dengan jarak pemeriksaan 30 hari menunjukkan hasil negatif. Dalam hal ini tanggal konversi adalah tanggal pengambilan dahak pertama untuk biakan yang hasilnya negatif. (Kementerian Kesehatan RI, 2013)	Data rekam medis pada <i>e-TB Manager</i> di Subdit TB.	Observasi	1. Konversi ≤ 4 bulan 2. Konversi > 4 bulan 3. Tidak diketahui	Ordinal
7.	Lokasi penyakit TB	Klasifikasi berdasarkan lokasi penyakit: - Paru: apabila kelainan ada di dalam parenkim paru. - Ekstra Paru: apabila kelainan ada pada organ di luar parenkim paru. (Kementerian Kesehatan RI, 2013)	Data rekam medis pada <i>e-TB Manager</i> di Subdit TB.	Observasi	0. Ekstra paru 1. Paru	Ordinal
8.	Riwayat pengobatan anti-TB sebelumnya	Klasifikasi Pasien TB RR/TB MDR berdasar riwayat pengobatan sebelumnya: - Baru: pasien yang belum pernah mendapat pengobatan dengan OAT atau pernah di obati menggunakan OAT kurang dari 1 bulan - Pengobatan ulangan/pernah diobati: kasus gagal pengobatan kategori 1, kasus gagal pengobatan kategori 2, kasus kambuh (relaps), pasien kembali setelah loss to follow-up (lalai berobat/ default), dan pernah diobati tidak diketahui hasilnya. - Lain-lain: pasien TB yang riwayat pengobatan sebelumnya tidak jelas atau tidak dapat dipastikan (Kementerian Kesehatan RI, 2013)	Data rekam medis pada <i>e-TB Manager</i> di Subdit TB.	Observasi	1. Baru 2. Pernah diobati 3. Lain-lain	Ordinal
9.	Gradasi sputum awal pengobatan	Hasil pemeriksaan sputum di awal pengobatan. (Kementerian Kesehatan RI, 2013; Kurbatova et al., 2012)	Data rekam medis pada <i>e-TB Manager</i> di Subdit TB.	Observasi	1. Negatif 2. Positif	Ordinal
10.	Jumlah obat yang resistan	Banyaknya obat yang resistan pada awal pengobatan TB MDR. (Sanchez-Padilla et al., 2016)	Data rekam medis pada <i>e-TB Manager</i> di Subdit TB.	Observasi	1. 2 2. 3 3. 4	Ordinal
11.	Status HIV	Hasil pemeriksaan HIV sebelumnya, saat diagnosis	Data rekam medis	Observasi	1. Negatif	Ordinal

		TB atau saat selanjutnya selama pengobatan TB. (Kementerian Kesehatan RI, 2013; Kurbatova et al., 2012)	pada <i>e-TB Manager</i> di Subdit TB.		2. Positif 3. Tidak diketahui	
12.	Efek samping	Ada tidaknya efek samping selama pengobatan.	Data rekam medis pada <i>e-TB Manager</i> di Subdit TB.	Observasi	1. Tidak ada efek samping 2. Tidak Diketahui 3. Ada efek samping	Ordinal

3.3 Hipotesis

1. Rujuk balik mempunyai pengaruh (mencegah dan memperlambat) terjadinya LTFU pada pasien TB MDR di Indonesia dibandingkan dengan tidak rujuk balik.
2. Tipe pasien mempunyai pengaruh terhadap terjadinya LTFU pada pasien TB MDR di Indonesia.

BAB 4

METODE PENELITIAN

4.1 Desain Penelitian

Penelitian ini termasuk ke dalam penelitian analitik dengan menggunakan desain studi kohort retrospektif dan pendekatan kuantitatif. Karena menggunakan desain kohort retrospektif, variabel independen dan variabel dependen sudah terjadi ketika studi dilakukan. Subyek akan diidentifikasi berdasarkan status rujuk balik dan klasifikasi tipe pasien berdasarkan riwayat pengobatan terdahulu, serta diikuti sampai akhir masa pengobatan. Dengan menggunakan desain studi kohort retrospektif, hubungan temporal antara sebab dan akibat dapat dipastikan.

4.2 Lokasi dan Waktu Penelitian

Pengumpulan data dilakukan di Subdit TB – Direktorat P2PML, Ditjen P2P Kementerian Kesehatan RI dan dilaksanakan pada bulan April-Mei 2018.

4.3 Populasi dan Sampel Penelitian

4.3.1 Populasi

Populasi target pada penelitian ini adalah semua pasien TB MDR yang telah menjalani pengobatan di semua faskes yang mengobati TB MDR di seluruh Indonesia dan populasi studinya adalah pasien TB MDR yang memulai pengobatan tahun 2014-2015 di semua faskes yang mengobati TB MDR di seluruh Indonesia dengan kriteria inklusi dan eksklusi sebagai berikut.

- Kriteria inklusi:
 - Pasien dewasa (usia \geq 15 tahun)
- Kriteria eksklusi:
 - Pasien TB Resistan Obat dengan pola resistansi selain MDR (RR, *Monoresistant*, *Polyresistant*, *Extensively Drug-resistant/XDR*, *Pre-XDR*, dan tidak diketahui pola resistansinya)
 - Pasien TB MDR yang tidak tersedia status akhir pengobatan
 - Pasien TB MDR yang tidak tersedia tanggal akhir pengobatan

4.3.2 Sampel

Sampel pada penelitian ini diambil dari populasi *eligible* yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Jumlah sampel minimum didapat dengan menggunakan rumus di bawah ini (Lemeshow et al., 1990).

$$n = \frac{\left(z_{1-\alpha/2} \sqrt{2\bar{\lambda}^2} + z_{1-\beta} \sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2} \right)^2}{(\lambda_1 - \lambda_2)^2}$$

Keterangan:

$Z_{1-\alpha/2}$ = Nilai z pada derajat kemaknaan 5% (1,96)

$Z_{1-\beta}$ = Kekutan uji (*power of the test*) sebesar 80% (0,84)

λ_1 = *Incidence rate* LTFU pada kelompok terpajan

λ_2 = *Incidence rate* LTFU pada kelompok tidak terpajan

$$\bar{\lambda} = \frac{\lambda_1 + \lambda_2}{2}$$

Berdasarkan rumusan jumlah sampel di atas, maka perhitungan jumlah sampel minimal pada penelitian ini dapat dilihat pada Tabel 4.1 berikut ini:

Tabel 4.1 Jumlah Minimal Sampel Berdasarkan Variabel Independen

Variabel	λ_1	λ_2	Sumber	N (perkelompok)	N (2 kelompok)
Rujuk Balik	5,4/100 orang- tahun	19,0/100 orang- tahun	(Gler et al., 2012)	19	38
Tipe Pasien (Riwayat LTFU Terdahulu)	56,7/100 orang- tahun	24,1/100 orang- tahun	(Pinidiyapathirage et al., 2008)	26	52

Untuk memenuhi jumlah sampel minimal pada penelitian ini, dibutuhkan jumlah sampel sebanyak 26 subyek untuk masing-masing kelompok atau sebesar 52 subyek untuk kedua kelompok. Namun peneliti akan mengambil sampel total dari data di *e-TB Manager* untuk pasien yang memulai pengobatan pada 1 Januari 2014 sampai dengan 31 Desember 2015 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi adalah sebanyak 961 pasien TB MDR.

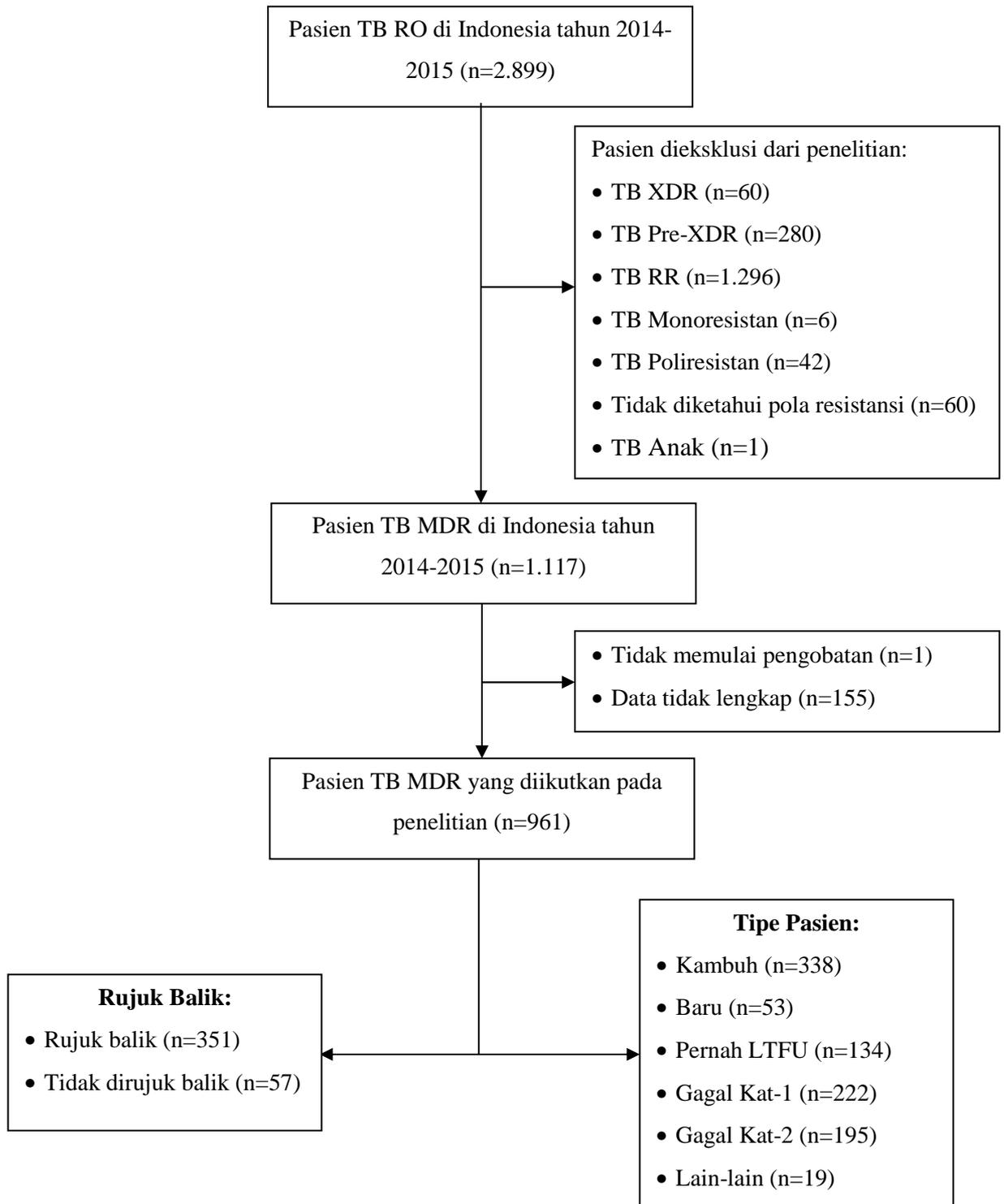
4.4 Pengumpulan Data

Penelitian ini menggunakan data sekunder berdasarkan rekam medik pasien TB MDR yang terdapat dalam aplikasi *e-TB Manager* di Subdit TB – Direktorat P2PML, Ditjen P2P Kementerian Kesehatan RI di seluruh Indonesia yang memulai pengobatan periode Januari 2014 – Desember 2015 (2 tahun kohort). Seluruh sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi akan diikutsertakan dalam penelitian. Pemilihan sampel dilakukan dengan metode sampel total. Dari sampel yang terpilih, akan dikumpulkan data-data pasien yang berisi variabel-variabel yang akan diteliti.

4.5 Skema Pengambilan Sampel

Berdasarkan rekapitulasi TB.03 pada *e-TB manager* di Subdit TB Kemenkes RI, jumlah pasien TB resistan obat (TB RO) yang diobati di seluruh Indonesia pada tahun 2014 dan 2015 adalah 2.899 orang. Dari 2.899 pasien tersebut, sebanyak 1.782 pasien dieksklusi dari studi, yaitu 60 pasien TB XDR, 280 pasien TB Pre-XDR, 1.296 pasien TB RR, 6 pasien TB Monoresistan, 42 pasien TB Poliresistan, dan 60 pasien tidak diketahui pola resistansinya, serta 1 pasien TB anak. Setelah melakukan eksklusi pada 1.782 pasien, diperoleh jumlah pasien TB MDR sebanyak 1.117 pasien. Namun, ada 1 pasien yang tidak memulai pengobatannya dan 155 pasien tidak lengkap data mengenai gradasi sputum awal pengobatan sehingga dieksklusi dari penelitian. Akhirnya didapatkan populasi *eligible* pada penelitian ini yaitu sebanyak 961 pasien.

Berdasarkan perhitungan sampel minimal, studi ini membutuhkan sampel sebanyak 26 orang/kelompok atau 52 orang keseluruhan. Pemilihan sampel dilakukan secara *total sampling*. Semua populasi *eligible* pada penelitian ini diikutsertakan dalam penelitian sebagai sampel, sehingga didapatkan jumlah sampel sebanyak 961 pasien. Dari 961 pasien TB MDR yang diikutkan pada penelitian, sebanyak 408 pasien (42,5%) terisi data mengenai status rujuk balik dan 961 pasien (semua pasien) terisi data mengenai tipe pasien. Data yang terisi status rujuk baliknya, sebanyak 351 pasien (86,0%) dilakukan rujuk balik dan 57 pasien (14,0%) tidak dirujuk balik. Sedangkan menurut tipe pasiennya, pasien TB MDR terdiri dari 338 (35,2%) kasus kambuh, 53 (5,5%) pasien baru, 134 (13,9%) kasus pernah/setelah LTFU pada pengobatan sebelumnya, 222 (23,1%) kasus gagal pengobatan kategori 1, 195 (20,3%) kasus gagal pengobatan kategori 2, dan 19 (2,0%) kasus lain-lain.



Gambar 4.1 Diagram Pengambilan Sampel

4.6 Pengolahan Data

Pengolahan data akan dilakukan setelah proses pengumpulan data selesai. Menurut Hastono (2016) dalam pengolahan data, ada empat tahapan yang harus dilakukan, yaitu:

1. *Editing*

Merupakan kegiatan untuk memeriksa kelengkapan data rekam medis yang ditarik dari *e-TB Manager* yang telah terkumpul, berupa kelengkapan variabelnya. Jika ada data yang belum terisi lengkap atau terjadi kesalahan dalam mengisi data, akan dikonfirmasi lebih lanjut kepada petugas data *e-TB Manager* di Subdit TB, Direktorat P2PML. Hal ini dilakukan untuk memastikan agar data yang dikumpulkan lengkap, jelas, relevan, dan konsisten sesuai dengan sumber data.

2. *Coding*

Coding merupakan kegiatan mengubah data berbentuk huruf menjadi data berbentuk angka/bilangan. Kegunaan dari *coding* adalah untuk mempermudah pada saat analisis data.

3. *Processing*

Pemrosesan data dilakukan dengan cara memasukkan data dari format file hasil download di *e-TB Manager* ke dalam program analisis data yang digunakan.

4. *Cleaning*

Cleaning (pembersihan data) merupakan kegiatan pengecekan kembali data yang sudah di-*entry* sehingga data benar-benar siap dianalisis. Ada tiga cara meng-*cleaning* data, yaitu mengetahui *missing* data, mengetahui variasi data, dan mengetahui konsistensi data.

- a. Mengetahui *missing data*, yaitu dengan membuat distribusi frekuensi masing-masing variabel. Dengan cara ini, akan terlihat jumlah data yang terisi penuh dan kosong.
- b. Mengetahui variasi data, yaitu dengan membuat distribusi frekuensi masing-masing variabel. Dengan cara ini, akan terlihat kebenaran hasil entrian data.
- c. Mengetahui konsistensi data, yaitu dengan menghubungkan dua variabel melalui perbandingan dua tabel atau pembuatan tabel silang.

4.6.1 Penanganan Data Kosong

Bila pada variabel kovariat memiliki data kosong yang tidak terlalu besar, akan dilakukan *listwise deletion*. Tetapi bila pada variabel penting (variabel independen utama) penelitian ini berisi *missing data*, akan dilakukan imputasi ganda terhadap variabel tersebut. Sebelum dilakukan *listwise deletion* ataupun imputasi ganda, perlu dilakukan uji asumsi mengenai kekosongan data. Uji statistik dapat dilakukan untuk menguji apakah kekosongan data yang dimiliki tergolong MCAR atau MAR, yaitu dengan membandingkan rerata variabel numerik yang terisi lengkap dengan variabel yang memiliki kekosongan data (uji t) atau menguji hubungan variabel kategorik yang terisi penuh dengan variabel yang memiliki kekosongan data (uji regresi logistik). Pada variabel yang berisi data kosong, dikategorikan menjadi dua kategori yaitu 0 untuk entri kosong dan 1 untuk entri terisi. Jika tidak ada perbedaan rerata (hasil uji t) atau tidak ada hubungan kedua variabel kategorik tersebut (hasil uji regresi logistik), data kosong tersebut adalah MCAR, sebaliknya jika rerata kedua kategori berbeda atau terdapat hubungan kedua variabel kategorik tersebut (hasil uji regresi logistik), data kosong itu adalah MAR.

1. *Listwise Deletion*

Setelah melakukan uji asumsi dan terpenuhinya asumsi MCAR, langkah selanjutnya adalah menghapus data yang kosong pada variabel tersebut sehingga data siap dianalisis.

2. **Imputasi Ganda**

Berikut tahap-tahap imputasi ganda menurut Harlan (2016):

a. Imputasi:

Pada tahap imputasi, dilakukan m kali pengisian (*to impute*) entri kosong pada dataset, sehingga diperoleh m dataset yang lengkap.

b. Analisis

Pada tahap kedua dilakukan analisis terhadap masing-masing dari m dataset tersebut, yang akan menghasilkan m himpunan nilai-nilai statistik.

c. *Pooling*

Tahap ketiga merupakan pengkombinasian terhadap m himpunan statistik yang diperoleh data tahap kedua untuk menghasilkan 1 himpunan inferensi.

Pelaksanaan Imputasi Ganda Univariat dengan Stata

Sebelum pelaksanaan imputasi ganda, dicobakan dahulu meregresikan variabel imputasi yang memiliki entri kosong pada himpunan variabel regular, yaitu variabel yang terisi lengkap, yang akan digunakan untuk memprediksi nilai entri kosong pada variabel imputasi.

. regtype impvar regvars

Untuk analisis survival, regtype yang digunakan adalah **stcox**.

Jika tidak ditemukan hambatan, tahap-tahap imputasi ganda selanjutnya adalah:

1. Mempersiapkan file dataset untuk diimputasi.

. mi set datastyle

Perintah **mi set** adalah pernyataan pendeklarasian dataset sebagai dataset mi, yaitu supaya dataset dapat menerima perintah-perintah mi dan menjalani proses imputasi ganda. *style* adalah tipe basis data yang dipilih. Opsi untuk style adalah: **flong**, **mlong**, **wide**.

. mi register imputed impvar

Perintah ini merupakan penspesifikasian *impvar*, yaitu variabel yang akan diimputasi.

. mi register regular regvars

Pernyataan ini merupakan penspesifikasian *regvars*, yaitu variabel-variabel yang tidak akan diimputasi.

2. Pemeriksaan dataset mi.

. mi describe

Perintah untuk mendeskripsikan data yang dalam file mi.

. mi misstable sum, all

Perintah untuk mentabulasikan nilai-nilai kosong.

3. Pelaksanaan imputasi.

Metode regresi yang digunakan pada imputasi ganda tergantung pada tipe data variabel yang akan diimputasi. Beberapa metode regresi yang digunakan dalam Stata untuk imputasi ganda sesuai dengan tipe data variabel dependen yaitu:

- Data kontinu: Regresi linear dengan perintah **mi impute regress**.

- Data kontinu dengan rentang nilai terbatas: Regresi dengan perintah **mi impute pmm** (predictive mean matching). Regresi pmm hanya dapat dilakukan dalam konteks imputasi ganda.
- Data biner (dikotomi): Regresi logistik dengan perintah **mi impute logit**.
- Data kategorik ordinal: Regresi logistik ordinal dengan perintah **mi impute ologit**.
- Data kategorik nominal: Regresi logistik multinomial dengan perintah **mi impute mlogit**.
- Data cacah dengan ekidistensi: Regresi Poisson dengan perintah **mi impute poisson**.
- Data cacah dengan overdispersi: Regresi binomial negatif dengan perintah **mi impute nbreg**.

Secara umum, sintaks untuk imputasi ganda univariat adalah:

. mi impute *regtype impvar regvars*, **add(M)** [*rseed(#)*]

add(M) menyatakan jumlah imputasi yang diinginkan. Nilai M yang dianjurkan dalam Stata sekurang-kurangnya adalah 20. *rseed(#)* diperlukan supaya jika hendak dilakukan pengulangan analisis, akan diperoleh hasil yang sama.

4. Pengestimasi parameter.

. mi estimate: *regtype depvar indepvars*

Perhatikan bahwa *regtype* di sini ditentukan oleh skala variabel dependen, *regtype* belum tentu sama dengan untuk variabel imputasi di atas. Pada analisis survival, *regtype* yang digunakan adalah **stcox**.

4.7 Analisis Data

Data yang telah melalui empat tahap pengolahan, yang meliputi *coding*, *editing*, *entry*, dan *cleaning* akan dianalisis lebih lanjut menggunakan program perangkat lunak statistik. Dalam studi ini, akan dilakukan analisis *survival* yang merupakan suatu prosedur statistik untuk menganalisis data yang variabel *outcomenya* berupa waktu munculnya kejadian (Kleinbaum & Klein, 2014). Kejadian yang dimaksud dalam studi ini adalah terjadinya LTFU. Waktu munculnya kejadian dihitung dari awal pengamatan (mulai pengobatan TB MDR) sampai LTFU terjadi.

Karakteristik pasien diringkas menggunakan statistik deskriptif, dan untuk membandingkan karakteristik antara pasien yang mengalami LTFU dengan pasien yang tidak mengalami LTFU. Pasien dengan jenis TB resistan yang lain seperti TB RR, Monoresistan, Poliresistan, dan XDR, atau mereka yang tidak diketahui pola resistansinya tidak dimasukkan dalam analisis. Model regresi cox digunakan untuk menilai regimen pengobatan sebagai faktor risiko waktu terjadinya LTFU.

Untuk mengidentifikasi apakah suatu variabel kovariat berhubungan dengan *survival time* dan apakah hubungan tersebut memenuhi asumsi *proportional hazard* (PH) atau tidak, dilakukan analisis bivariat. Jika memenuhi gunakan metode Regresi *Cox Proportional Hazard*, jika tidak memenuhi gunakan metode Regresi *Cox Extended*. Pengujian asumsi PH dengan menggunakan grafik *ln -ln survival estimates* dan *time-dependent variables*. Dikatakan memenuhi asumsi PH jika kurva pada grafik *ln -ln survival estimates* tidak saling berpotongan dan uji *time-dependent variables* menghasilkan nilai-p $> 0,05$. Langkah selanjutnya dilakukan uji interaksi antara independen utama dengan kovariat, kemudian lihat nilai-p, jika nilai-p variabel interaksi $< 0,05$, maka interaksi *exist*. Tetapi jika nilai-p variabel interaksi $> 0,05$ maka interaksi tidak ada. Kemudian lakukan uji *confounding* dengan mengeluarkan semua variabel kovariat secara bertahap satu persatu dimulai dari variabel dengan nilai-p terbesar, jika pengeluaran variabel tersebut menyebabkan perubahan sebesar 10% pada independen utama (model tanpa interaksi) atau pada variabel independen utama yang berinteraksi (model dengan interaksi) maka terdapat *confounding* atau perubahan $< 10\%$ tetapi berhubungan secara substansi (teori), variabel tersebut dimasukkan kembali ke dalam model. Begitu seterusnya sampai semua variabel kovariat selesai diuji *confounding*.

Langkah selanjutnya adalah menguji reliabilitas dan validitas hasil analisis data. Reliabilitas dinilai sejauh mana temuan yang sama telah diperoleh dari penelitian terdahulu yang sejenis. Jika temuan yang sama didapat, artinya metode tersebut konsisten atau reliabel. Adapun validitas, menurut Last (2001) dalam Murti (2011), merupakan derajat kebenaran kesimpulan yang ditarik dari sebuah penelitian, yang dipengaruhi dan dinilai berdasarkan metode penelitian yang digunakan, keterwakilan sampel penelitian, dan sifat populasi asal sampel.

BAB 5
HASIL PENELITIAN

5.1 Karakteristik Pasien TB MDR di Indonesia Tahun 2014-2015 Menurut Variabel Independen dan Dependen

Untuk melihat gambaran distribusi frekuensi pada tiap variabel, baik menurut variabel independen utama (rujuk balik dan tipe pasien), variabel kovariat (jenis kelamin, umur, konversi, lokasi penyakit TB, riwayat pengobatan, gradasi sputum awal pengobatan, jumlah obat yang resistan, status HIV, dan efek samping), maupun menurut variabel dependen (status LTFU) dilakukan analisis univariate pada semua variabel tersebut.

5.1.1 Karakteristik Pasien TB MDR di Indonesia Tahun 2014-2015

Distribusi frekuensi responden berdasarkan status rujuk balik dan tipe pasien serta variabel kovariat lainnya dapat dilihat pada Tabel 5.1 di bawah ini.

Tabel 5.1 Karakteristik Pasien TB MDR di Indonesia Kohort Tahun 2014-2015

	Variabel	Jumlah (n)	Persentase (%)
Rujuk Balik	Tidak	57	13,97
	Ya	351	86,03
Tipe Pasien	Kambuh	338	35,17
	Baru	53	5,52
	Pernah LTFU	134	13,94
	Gagal pengobatan kategori 1	222	23,10
	Gagal pengobatan kategori 2	195	20,29
	Lain-lain	19	1,98
Jenis Kelamin	Perempuan	405	42,14
	Laki-laki	556	57,86
Umur	<=45 Tahun	618	64,31
	>45 Tahun	343	35,69
Konversi	<=4 Bulan	633	65,87
	>4 Bulan	35	3,64
	Tidak Ada Data	293	30,49
Lokasi TB	Ekstraparu	1	0,10
	Paru	960	99,90
Gradasi Sputum awal Pengobatan	Negatif	213	22,16
	Positif	748	77,84
Jumlah Obat yang Resistan	2	380	39,54
	3	320	33,30

	4	261	27,16
Status HIV	Negatif	477	49,64
	Positif	9	0,94
	Tidak diketahui	475	49,43
Efek Samping	Tidak diketahui	893	92,92
	Ya	68	7,08

Berdasarkan tabel distribusi frekuensi karakteristik pasien TB MDR (Tabel 5.1), diketahui bahwa hanya 408 pasien (42,45%) yang terisi data status rujuk baliknya, hal ini dikarenakan tidak semua RS Pusat Rujukan TB MDR menginput dengan lengkap variabel tersebut. Untuk mengatasi *missing value* pada variabel rujuk balik, selanjutnya dilakukan *multiple imputation* (imputasi ganda) dengan terlebih dahulu melakukan pengecekan asumsi *missing value* pada variabel rujuk balik. Dari 462 pasien yang terisi variabel rujuk balik, sebagian besar pasien yaitu 86,03% pasien dilakukan rujuk balik dan 13,97% tidak dilakukan rujuk balik. Proporsi pasien TB MDR berdasarkan tipe pasien sebagian besar merupakan pasien kambuh yaitu sebesar 35,17%. Jika dilihat berdasarkan variabel kovariat lainnya, sebagian besar pasien berjenis kelamin laki-laki (57,86%) dan berada pada kelompok umur ≤ 45 tahun (64,31%). Dari 961 pasien TB MDR, sebanyak 633 pasien mengalami konversi kultur ≤ 4 bulan (65,87%), 960 pasien TB paru (99,90%), 748 pasien TB BTA positif (77,84%), dan 380 pasien resistan terhadap dua jenis obat (39,54%). Proporsi pasien berdasarkan status infeksi HIV dan efek samping, menunjukkan bahwa sebagian besar pasien tidak diketahui statusnya, yaitu masing-masing sebesar 49,43% dan 92,92%.

5.1.2 Karakteristik Pasien TB MDR menurut Status LTFU Pasien TB MDR di Indonesia Tahun 2014-2015

Tabel 5.2 Proporsi Pasien TB MDR yang Mengalami LTFU di Indonesia Tahun 2014-2015

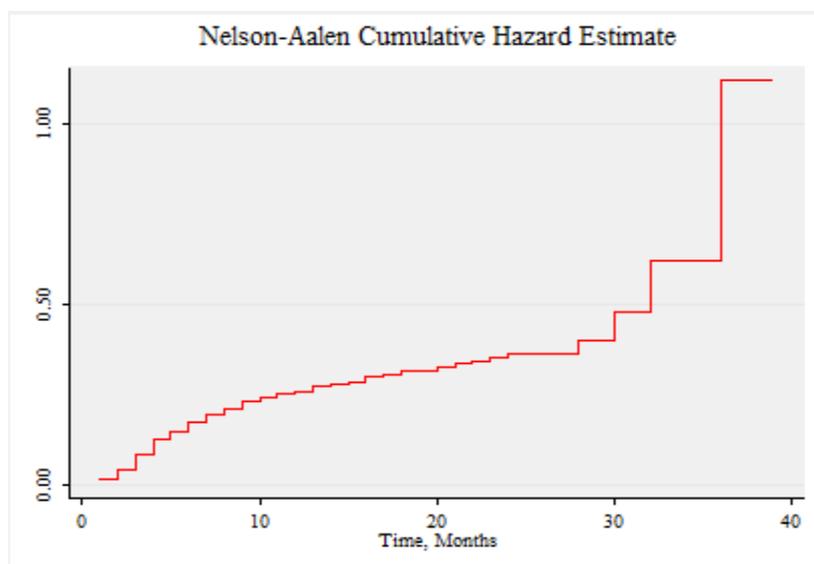
LTFU	n	%
Tidak	689	71,70
Ya	272	28,40
Total	961	100,00

Berdasarkan Tabel 5.2, diketahui bahwa sebanyak 272 pasien TB MDR (28,40%) mengalami LTFU dan sisanya (71,70%) tidak mengalami LTFU (*sensor*).

5.1.3 Estimasi Kumulatif *Hazard* LTFU Pasien TB MDR di Indonesia Tahun 2014-2015

Dari 961 pasien TB MDR yang ada di dalam studi, terdapat 28 pasien (2,91%) yang tidak terbaca waktu akhir pengobatannya oleh survival dikarenakan lama waktu berobatnya kurang dari 1 bulan, yaitu 7 pasien mengalami LTFU (0,73%), dan 21 pasien meninggal (2,18%), sehingga total pasien yang masuk analisis sebanyak 933 dengan kejadian LTFU sebanyak 265 pasien. Berdasarkan variabel rujuk baliknya, 7 pasien yang mengalami LTFU namun tidak diperhitungkan dalam analisis survival terdiri dari 3 pasien yang tidak dirujuk balik dan 4 pasien tidak diketahui status rujuk baliknya. Berdasarkan tipe pasiennya, 7 pasien yang LTFU tersebut berasal dari 1 pasien kambuh, 1 pasien setelah LTFU, 3 pasien gagal pengobatan kategori 1, dan 2 pasien gagal pengobatan kategori dua.

Rata-rata waktu terjadinya LTFU pada penelitian ini adalah 8,02 bulan, dengan median LTFU pada bulan ke-6, waktu tercepat LTFU pada bulan ke-1 dan waktu terlama pada bulan ke-39. Estimasi kumulatif *hazard* terjadinya LTFU pada pasien TB MDR di Indonesia tahun 2014-2015 dapat dilihat berdasarkan kurva berikut:



Gambar 5.1 Grafik Estimasi Kumulatif *Hazard* LTFU Pasien TB MDR di Indonesia Tahun 2014-2015

Berdasarkan gambar 5.1 terlihat bahwa estimasi kumulatif *hazard* LTFU pada pasien TB MDR meningkat seiring bertambahnya waktu, dimana peningkatan hazard

yang tajam terjadi pada pengamatan bulan ke-32 (peningkatan sebesar 0,14) dan ke-36 (peningkatan sebesar 0,5) . Kumulatif *hazard* LTFU pada akhir bulan ke-39 didapatkan sebesar 1,12; sehingga didapatkan *hazard rate* sebesar 2,88/100 orang-bulan, artinya dari 100 pasien TB MDR, akan ditemukan 2 sampai 3 pasien yang mengalami LTFU setiap bulannya.

5.2 Distribusi Status LTFU Menurut Status Rujuk Balik, Tipe Pasien dan Variabel Kovariat

Setelah diketahui gambaran dari masing-masing variabel, kemudian dilakukan analisis bivariat untuk mengetahui hubungan antara variabel independen dan variabel kovariat dengan variabel dependen dengan metode Nelson-Aalen. Metode Nelson-Aalen digunakan untuk mengestimasi kumulatif *hazard*. Pengujian tingkat kemaknaan hubungan variabel independen dengan dependen menggunakan *log-rank test* pada $\alpha=5\%$. Selain itu, juga akan ditampilkan hasil uji dengan *cox regression* untuk mengestimasi *hazard ratio* hubungan variabel independen dan dependen. Hasil analisis dapat dilihat pada Tabel 5.3.

Tabel 5.3 Pengaruh Rujuk Balik, Tipe Pasien dan Variabel Kovariat Terhadap LTFU pada Pasien TB MDR di Indonesia Tahun 2014-2015

Variabel	N (%)	<i>Hazard Rate</i>	<i>Log-rank Test</i> (Nilai-p)	<i>Cox Regression</i>			
				HR	95% CI	Nilai-p	
Rujuk Balik	Tidak	24 (47,06)	1,71	<i>Reference</i>			
	Ya	85 (24,43)	0,41	0,0026*	0,47	0,31 0,71	0,0001*
Tipe Pasien	Kambuh	86 (26,30)	1,33	<i>Reference</i>			
	Baru	19 (36,54)	0,51	1,54	0,94 2,53	0,089	
	Pernah LTFU	52 (40,63)	0,80	1,61	1,14 2,27	0,007*	
	Gagal pengobatan kat. 1	54 (25,00)	0,44	0,0008*	0,91	0,64 1,27	0,572
	Gagal pengobatan kat. 2	45 (23,44)	0,53		0,86	0,60 1,24	0,420
	Lain-lain	9 (50,00)	0,66	2,28	1,15 4,53	0,019*	
Jenis Kelamin	Perempuan	114 (29,16)	1,58	<i>Reference</i>			
	Laki-laki	151 (27,86)	0,64	0,6396	0,94	0,74 1,20	0,643
Umur	≤45 Tahun	142 (23,63)	1,17	<i>Reference</i>			
	>45 Tahun	123 (37,05)	0,52	0,00001*	1,88	1,47 2,39	0,0001*

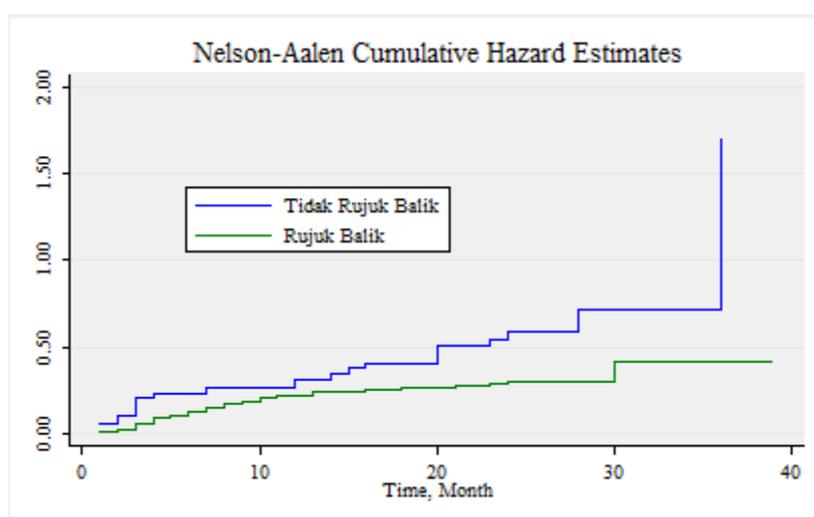
Konversi	≤4 Bulan	104 (16,43)	0,86	0,00001*	0,69	0,25	1,86	0,458
	>4 Bulan	4 (11,76)	0,60					
	Tidak diketahui	157 (59,02)	1,51					
Lokasi TB**	Ekstraparu	0	0,00	0,5536	-	-	-	-
	Paru	265 (28,43)	1,12					
Gradasi Sputum awal Pengobatan	Negatif	62 (29,67)	0,40	0,7322	0,95	0,72	1,27	0,735
	Positif	203 (28,04)	1,65					
Jumlah Obat yang Resistan	2	112 (30,19)	0,40	0,7433	0,89	0,67	1,19	0,446
	3	84 (27,18)	1,34					
	4	69 (27,27)	2,04					
Status HIV	Negatif	115 (24,31)	1,05	0,0021*	0,63	0,09	4,53	0,649
	Positif	1 (14,29)	0,14					
	Tidak diketahui	149 (32,89)	0,99					
Efek Samping	Tidak diketahui	246 (28,44)	1,12	0,7273	0,92	0,58	1,47	0,730
	Ya	19 (27,94)	0,34					

* signifikan, nilai-p ≤ 0,05

** tidak dapat dianalisis

5.2.1 Pengaruh Rujuk Balik Terhadap LTFU pada Pasien TB MDR

Median waktu terjadinya LTFU pada kelompok tidak dirujuk balik adalah bulan ke-5, sedangkan median waktu terjadinya LTFU pada kelompok dirujuk balik adalah bulan ke-6. Artinya, pada pasien yang tidak dirujuk balik 50% LTFU terjadi pada 5 bulan pertama pengobatan, sedangkan pada pasien yang dirujuk balik 50% LTFU terjadi pada 6 bulan pertama pengobatan.



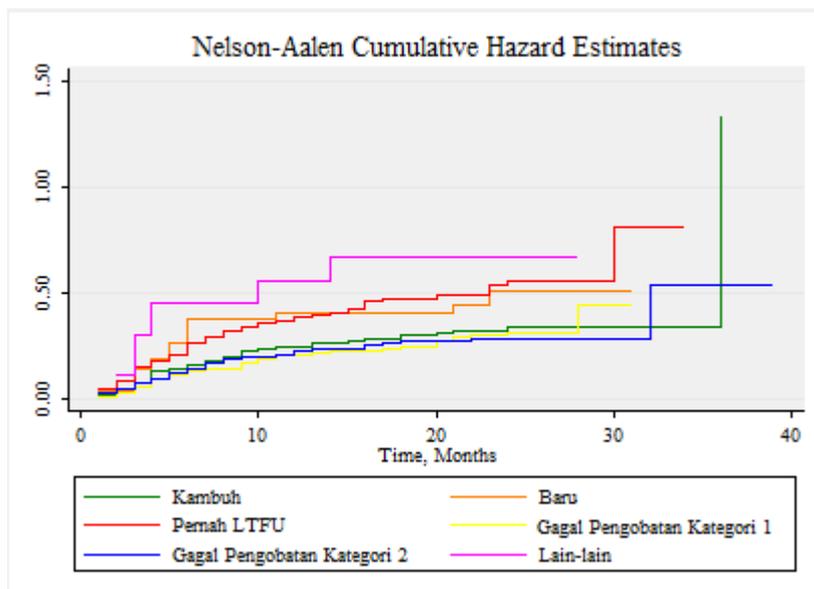
Gambar 5.2 Grafik Kumulatif *Hazard* LTFU Pasien TB MDR di Indonesia Tahun 2014-2015 Berdasarkan Status Rujuk Balik

Grafik estimasi kumulatif *hazard* berdasarkan status rujuk balik pada gambar 5.2 memperlihatkan bahwa kelompok rujuk balik memiliki waktu pengamatan (39 bulan) lebih lama dibandingkan kelompok tidak di rujuk balik (36 bulan). LTFU sudah terjadi sejak bulan pertama pengobatan. Dari bulan pertama pengobatan, kelompok yang tidak dirujuk balik memiliki *hazard* LTFU yang lebih tinggi (0,0588) dibandingkan dengan kelompok yang dirujuk balik (0,0115). Kumulatif *hazard* LTFU pada kedua kelompok terus mengalami peningkatan hingga *hazard* mencapai 1,71 pada kelompok tidak dirujuk balik dan 0,41 pada kelompok dirujuk balik di akhir bulan ke-36. Pada kedua kelompok, LTFU paling banyak terjadi pada bulan ketiga pengobatan dengan persentase masing-masing sebesar 9,8% pada kelompok tidak dirujuk balik dan 3,7 pada kelompok dirujuk balik. Dapat disimpulkan bahwa kelompok yang tidak dirujuk balik memiliki *hazard* LTFU yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok yang dirujuk balik.

Berdasarkan uji statistik dengan *log rank test* menunjukkan perbedaan yang bermakna dengan nilai-p=0,0026; dengan demikian terdapat perbedaan *hazard* LTFU berdasarkan status rujuk balik. Hasil uji *cox regression* menemukan bahwa rujuk balik merupakan faktor yang mencegah dan memperlambat terjadinya LTFU (HR: 0,47; 95% CI: 0,31-0,71). Rujuk balik menurunkan peluang terjadinya LTFU sebesar 53% dibandingkan dengan tidak dirujuk balik.

5.2.2 Pengaruh Tipe Pasien Terhadap LTFU pada Pasien TB MDR

Median waktu terjadinya LTFU pada tipe kambuh, baru, pernah LTFU, gagal pengobatan kategori 1, gagal pengobatan kategori 2, dan lain-lain masing-masing 6 bulan, 5 bulan, 6 bulan, 7,5 bulan, 6 bulan, dan 3 bulan. Artinya, pada tipe kambuh, baru, pernah LTFU, gagal pengobatan kategori 1, gagal pengobatan kategori 2, dan lain-lain 50% LTFU masing-masing terjadi pada 6 bulan pertama pengobatan, 5 bulan pertama pengobatan, 6 bulan pertama pengobatan, 7,5 bulan pertama pengobatan, 6 bulan pertama pengobatan, dan 3 bulan pertama pengobatan.



Gambar 5.3 Grafik Kumulatif *Hazard* LTFU Pasien TB MDR di Indonesia Tahun 2014-2015 Berdasarkan Tipe Pasien

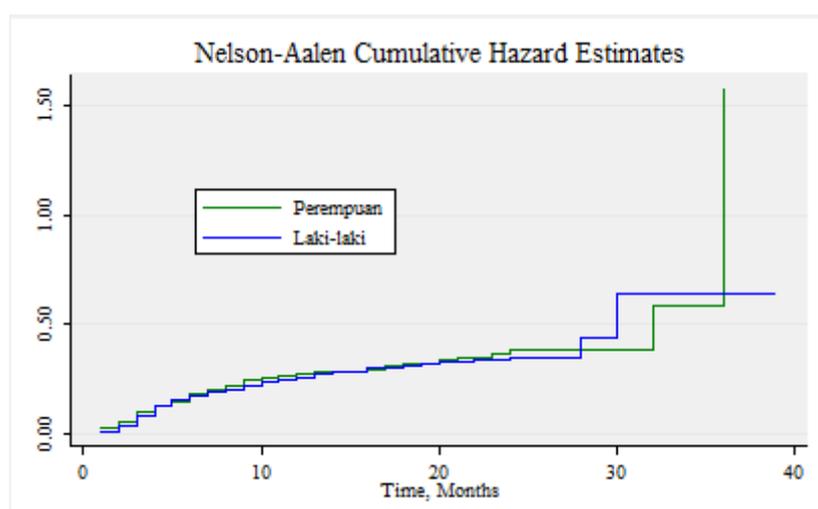
Grafik estimasi kumulatif *hazard* berdasarkan tipe pasien pada gambar 5.3 memperlihatkan bahwa terdapat pengelompokan kurva menjadi 3 kelompok yang hampir sama dan berhimpit, yaitu kelompok 1 untuk kurva tipe pasien kambuh, gagal pengobatan kategori 1, dan kategori 2 dari awal pengamatan kedua, kelompok 2 untuk kurva tipe pasien baru dan pernah LTFU, serta kelompok 3 untuk kurva tipe pasien lain-lain. Kelompok 1 merupakan kelompok yang memiliki *hazard* yang paling rendah, sedangkan kelompok 3 merupakan kelompok yang memiliki *hazard* paling tinggi untuk terjadi LTFU. Setiap kurva mengalami peningkatan kumulatif *hazard* dari waktu ke waktu. Peningkatan yang paling tinggi terjadi pada tipe pasien pernah LTFU, gagal pengobatan kategori 2, dan tipe lain-lain. Dapat disimpulkan bahwa masing-masing tipe pasien memiliki *hazard* LTFU yang berbeda-beda. Berdasarkan uji statistik dengan *log rank test* menunjukkan perbedaan yang bermakna dengan nilai- $p=0,0008$; dengan demikian terdapat perbedaan *hazard* LTFU berdasarkan tipe pasien.

Pada perhitungan *hazard ratio* dengan *cox regression*, kelompok tipe pasien kambuh dijadikan sebagai kelompok pembanding. Hasil uji *cox regression* menemukan bahwa tidak ada hubungan yang bermakna pada tipe pasien baru, gagal pengobatan kategori 1 dan gagal pengobatan kategori 2 (nilai- p masing-masing sebesar 0,089; 0,572; 0,420). Sedangkan untuk tipe pasien pernah LTFU dan lain-lain terdapat hubungan yang bermakna dengan nilai- p masing-masing sebesar 0,007 dan 0,019.

Kelompok pasien yang pernah LTFU memiliki *hazard* 1,61 kali (95% CI 1,14-2,27) lebih besar dibandingkan dengan kelompok tipe pasien kambuh. Riwayat pernah LTFU meningkatkan peluang terjadinya LTFU sebesar 38% dibandingkan dengan berhasil pada pengobatan sebelumnya (tipe pasien kambuh). Kelompok pasien 1 Kelompok pasien yang pernah LTFU memiliki *hazard* 1,61 kali (95% CI 1,14-2,27) lebih besar dibandingkan dengan kelompok tipe pasien kambuh. Riwayat pernah LTFU meningkatkan peluang terjadinya LTFU sebesar 38% dibandingkan dengan berhasil pada pengobatan sebelumnya (tipe pasien kambuh). Kelompok pasien lain-lain memiliki *hazard* 2,28 kali (95% CI 1,15-4,53) lebih besar dibandingkan dengan kelompok tipe pasien kambuh. Tidak diketahuinya status akhir pengobatan sebelumnya (tipe pasien lain-lain) meningkatkan peluang terjadinya LTFU sebesar 56.1% dibandingkan dengan berhasil pada pengobatan sebelumnya (tipe pasien kambuh).

5.2.3 Pengaruh Jenis Kelamin Terhadap LTFU pada Pasien TB MDR

Median waktu terjadinya LTFU pada kelompok perempuan adalah adalah bulan ke-6, sedangkan median waktu terjadinya LTFU pada kelompok laki-laki adalah adalah bulan ke-5. Artinya, pada pasien perempuan 50% LTFU terjadi pada 6 bulan pertama pengobatan, sedangkan pada pasien laki-laki 50% LTFU terjadi pada 5 bulan pertama pengobatan.

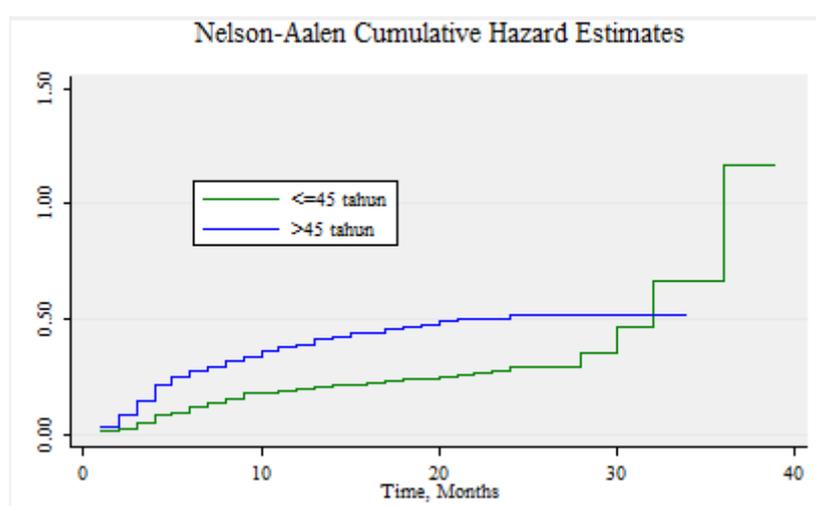


Gambar 5.4 Grafik Kumulatif *Hazard* LTFU Pasien TB MDR di Indonesia Tahun 2014-2015 Berdasarkan Jenis Kelamin

Grafik estimasi kumulatif *hazard* berdasarkan jenis kelamin pada gambar 5.4 memperlihatkan bahwa pada awal pengamatan hingga bulan ke-23 *hazard* LTFU berdasarkan jenis kelamin hampir sama dan terlihat plot kedua kelompok saling merapat. Kemudian *hazard* kedua kelompok mulai berbeda sejak bulan ke-24. *Hazard* laki-laki lebih tinggi dari pada *hazard* perempuan pada bulan ke-24, tetapi keadaan berbalik pada bulan ke-28 hingga akhir bulan ke-35 *hazard* LTFU pada perempuan sebesar 0,58 dan *hazard* LTFU pada laki-laki sebesar 0,64. Dapat disimpulkan bahwa kelompok laki-laki memiliki *hazard* LTFU yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok perempuan. Berdasarkan uji statistik dengan *log rank test* menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna dengan nilai-p=0,6396; dengan demikian tidak ada perbedaan *hazard* LTFU berdasarkan jenis kelamin. Hasil uji *cox regression* juga mendapatkan hasil yang sama bahwa jenis kelamin tidak mempengaruhi *hazard* terjadinya LTFU (nilai-p=0,643).

5.2.4 Pengaruh Umur Terhadap LTFU pada Pasien TB MDR

Median waktu terjadinya LTFU pada kelompok umur ≤ 45 tahun adalah bulan ke-7, sedangkan median waktu terjadinya LTFU pada kelompok umur >45 tahun adalah bulan ke-4. Artinya, pada kelompok umur ≤ 45 tahun 50% LTFU terjadi pada 7 bulan pertama pengobatan, sedangkan pada kelompok umur >45 tahun 50% LTFU terjadi pada 4 bulan pertama pengobatan.



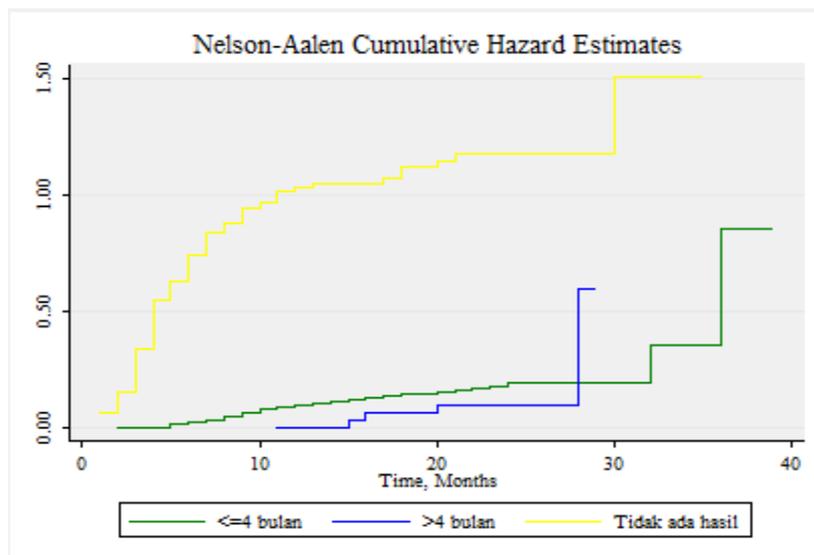
Gambar 5.5 Grafik Kumulatif *Hazard* LTFU Pasien TB MDR di Indonesia Tahun 2014-2015 Berdasarkan Kelompok Umur

Grafik estimasi kumulatif *hazard* berdasarkan kelompok umur pada gambar 5.5 memperlihatkan bahwa dari awal pengamatan kedua kelompok memiliki *hazard* LTFU yang berbeda. Sejak awal pengamatan hingga bulan ke-31, kelompok umur >45 tahun memiliki *hazard* LTFU yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok umur ≤ 45 tahun. Sedangkan pada bulan ke-32 sampai bulan ke-34, kelompok umur ≤ 45 tahun memiliki *hazard* LTFU yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok umur >45 tahun. Dapat disimpulkan bahwa perbedaan *hazard* pada kedua kelompok umur mengalami perubahan pada akhir-akhir pengamatan. Berdasarkan uji statistik dengan *log rank test* menunjukkan perbedaan yang bermakna dengan nilai $p=0,00001$; dengan demikian terdapat perbedaan *hazard* LTFU berdasarkan kelompok umur.

Hasil uji *cox regression* menemukan bahwa umur yang lebih tua (>45 tahun) merupakan faktor yang menyebabkan dan mempercepat terjadinya LTFU (HR: 1,88; 95% CI: 1,47-2,39). Umur tua meningkatkan peluang terjadinya LTFU sebesar 47% dibandingkan dengan umur yang lebih muda.

5.2.5 Pengaruh Konversi Terhadap LTFU pada Pasien TB MDR

Median waktu terjadinya LTFU pada kelompok konversi ≤ 4 bulan, >4 bulan, dan tidak ada data masing-masing 11 bulan, 18 bulan, dan 4 bulan. Artinya, pada kelompok konversi ≤ 4 bulan, >4 bulan, dan tidak ada data 50% LTFU masing-masing terjadi pada 11 bulan pertama pengobatan, 18 bulan pertama pengobatan, dan 4 bulan pertama pengobatan.



Gambar 5.6 Grafik Kumulatif *Hazard* LTFU Pasien TB MDR di Indonesia Tahun 2014-2015 Berdasarkan Status Konversi

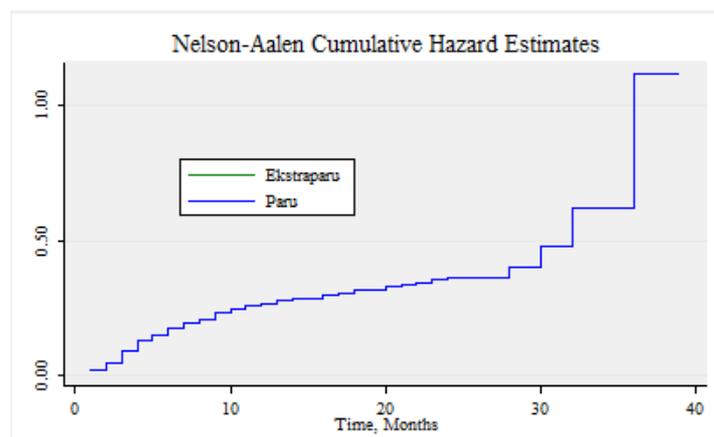
Grafik estimasi kumulatif *hazard* berdasarkan status konversi pada gambar 5.6 memperlihatkan bahwa dari awal pengamatan ketiga kelompok memiliki *hazard* LTFU yang berbeda. Sejak awal pengamatan kelompok yang tidak terdapat data konversinya memiliki *hazard* LTFU yang paling dibandingkan dengan yang mengalami konversi ≤ 4 bulan dan >4 bulan. Pada kelompok yang mengalami konversi >4 bulan mengalami peningkatan yang tajam sehingga *hazard*nya menjadi lebih tinggi dibandingkan kelompok konversi ≤ 4 bulan pada bulan ke-28. Dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan *hazard* LTFU berdasarkan ketiga kelompok konversi. Berdasarkan uji statistik dengan *log rank test* menunjukkan perbedaan yang bermakna dengan nilai- $p=0,00001$; dengan demikian terdapat perbedaan *hazard* LTFU berdasarkan kelompok konversi.

Berdasarkan proporsinya, kelompok yang tidak terdapat data konversinya memiliki proporsi LTFU terbanyak yaitu 59,02% dibandingkan kelompok konversi ≤ 4 bulan (16,43%) dan kelompok konversi >4 bulan (11,76%). Pada kelompok yang tidak diketahui data konversinya, sebanyak 82% pasien yang LTFU terjadi pada 6 bulan pertama pengobatan. Pada kelompok konversi ≤ 4 bulan, sebanyak 80% pasien yang LTFU terjadi pada > 6 bulan pengobatan. Pada kelompok konversi >4 bulan, sebanyak 100% pasien yang LTFU terjadi pada > 6 bulan pengobatan.

Pada perhitungan *hazard ratio* dengan *cox regression*, konversi ≤ 4 bulan dijadikan sebagai kelompok pembanding. Hasil uji *cox regression* menemukan bahwa

tidak ada hubungan yang bermakna pada kelompok konversi >4 bulan (nilai- $p=0,458$). Sedangkan kelompok konversi yang tidak ada data terdapat hubungan yang bermakna dengan nilai- $p=0,0001$. Kelompok pasien yang tidak ada data memiliki *hazard* 8,93 kali (95% CI 6,89-11,56) lebih besar dibandingkan dengan kelompok konversi ≤ 4 bulan.

5.2.6 Pengaruh Lokasi Penyakit TB Terhadap LTFU pada Pasien TB MDR

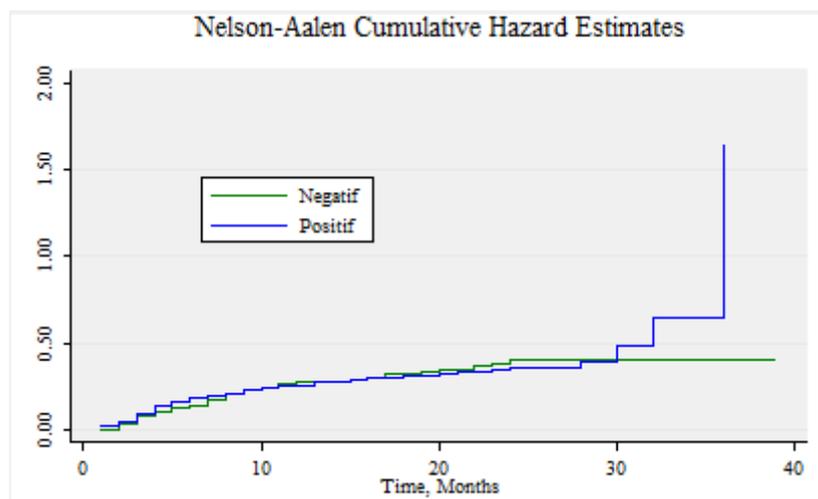


Gambar 5.7 Grafik Kumulatif *Hazard* LTFU Pasien TB MDR di Indonesia Tahun 2014-2015 Berdasarkan Lokasi

Grafik estimasi kumulatif *hazard* berdasarkan lokasi terjadinya TB pada gambar 5.7 memperlihatkan bahwa kedua kelompok tersebut tidak dapat dibandingkan karena hanya 1 pasien yang mengalami TB di ekstraparu dan 1 pasien tersebut tidak mengalami *event* (LTFU).

5.2.7 Pengaruh Gradasi Sputum Awal Pengobatan Terhadap LTFU pada Pasien TB MDR

Median waktu terjadinya LTFU pada kelompok BTA negatif adalah bulan ke-7, sedangkan median waktu terjadinya LTFU pada kelompok BTA positif adalah bulan ke-5. Artinya, pada pasien BTA negatif 50% LTFU terjadi pada 7 bulan pertama pengobatan, sedangkan pada pasien BTA positif 50% LTFU terjadi pada 5 bulan pertama pengobatan.

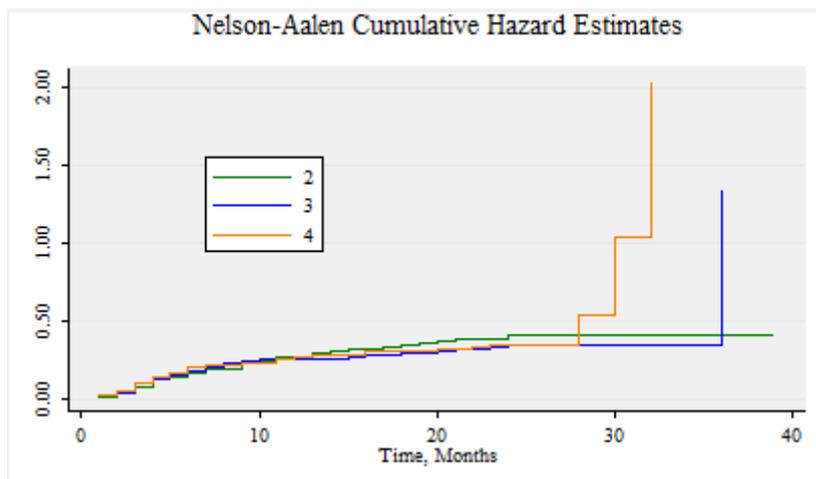


Gambar 5.8 Grafik Kumulatif *Hazard* LTFU Pasien TB MDR di Indonesia Tahun 2014-2015 Berdasarkan Gradasi Sputum

Grafik estimasi kumulatif *hazard* berdasarkan gradasi sputum awal pengobatan pada gambar 5.9 memperlihatkan bahwa pada awal pengamatan hingga bulan ke-30 *hazard* LTFU berdasarkan gradasi sputum awal pengobatan hampir sama dan terlihat plot kedua kelompok saling merapat. Kemudian *hazard* kedua kelompok mulai berbeda sejak bulan ke-30 hingga akhir pengamatan. Dapat disimpulkan bahwa kelompok BTA positif memiliki *hazard* LTFU yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok BTA negative di akhir-akhir pengamatan. Berdasarkan uji statistik dengan *log rank test* menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna dengan nilai- $p=0,7322$; dengan demikian tidak ada perbedaan *hazard* LTFU berdasarkan gradasi sputum awal pengobatan. Hasil uji *cox regression* juga mendapatkan hasil yang sama bahwa gradasi sputum awal pengobatan tidak mempengaruhi *hazard* terjadinya LTFU (nilai- $p=0,735$).

5.2.8 Pengaruh Jumlah Obat yang Resistan Terhadap LTFU pada Pasien TB MDR

Median waktu terjadinya LTFU pada kelompok resistan terhadap 2 obat, resistan terhadap 3 obat, dan resistan terhadap 4 obat masing-masing 7 bulan, 5 bulan, dan 5 bulan. Artinya, pada kelompok resistan terhadap 2 obat, resistan terhadap 3 obat, dan resistan terhadap 4 obat 50% LTFU masing-masing terjadi pada 7 bulan pertama pengobatan, 5 bulan pertama pengobatan, dan 5 bulan pertama pengobatan.

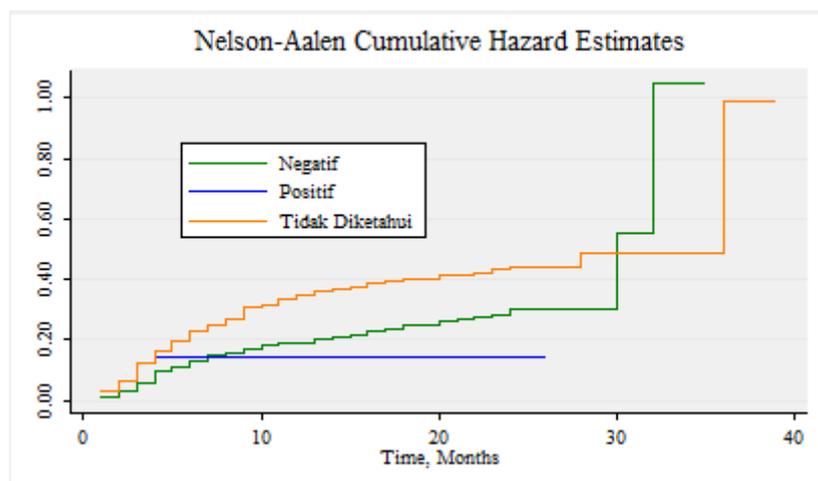


Gambar 5.9 Grafik Kumulatif *Hazard* LTFU Pasien TB MDR di Indonesia Tahun 2014-2015 Berdasarkan Jumlah Obat yang Resistan

Grafik estimasi kumulatif *hazard* berdasarkan jumlah obat yang resistan pada gambar 5.10 memperlihatkan bahwa pada awal pengamatan hingga bulan ke-27 *hazard* LTFU berdasarkan jumlah obat yang resistan hampir sama dan terlihat plot ketiga kelompok saling merapat. Kemudian *hazard* ketiga kelompok mulai berbeda sejak bulan ke-28 hingga akhir pengamatan dengan kelompok resistan terhadap 3 obat yang paling tinggi kumulatif *hazard*nya. Dapat disimpulkan bahwa ketiga kurva berdasarkan jumlah obat yang resistan berbeda di akhir-akhir pengamatan. Berdasarkan uji statistik dengan *log rank test* menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna dengan nilai- $p=0,7433$; dengan demikian tidak ada perbedaan *hazard* LTFU berdasarkan jumlah obat yang resistan. Hasil uji *cox regression* juga mendapatkan hasil yang sama bahwa jumlah obat yang resistan tidak mempengaruhi *hazard* terjadinya LTFU (nilai- $p=0,446$ dan $0,736$).

5.2.9 Pengaruh Status HIV Terhadap LTFU pada Pasien TB MDR

Median waktu terjadinya LTFU pada kelompok HIV negatif, HIV positif, dan status HIV tidak diketahui masing-masing 6 bulan, 4 bulan, dan 5 bulan. Artinya, pada kelompok HIV negatif, HIV positif, dan status HIV tidak diketahui 50% LTFU masing-masing terjadi pada 6 bulan pertama pengobatan, 4 bulan pertama pengobatan, dan 5 bulan pertama pengobatan.



Gambar 5.10 Grafik Kumulatif *Hazard* LTFU Pasien TB MDR di Indonesia Tahun 2014-2015 Berdasarkan Status HIV

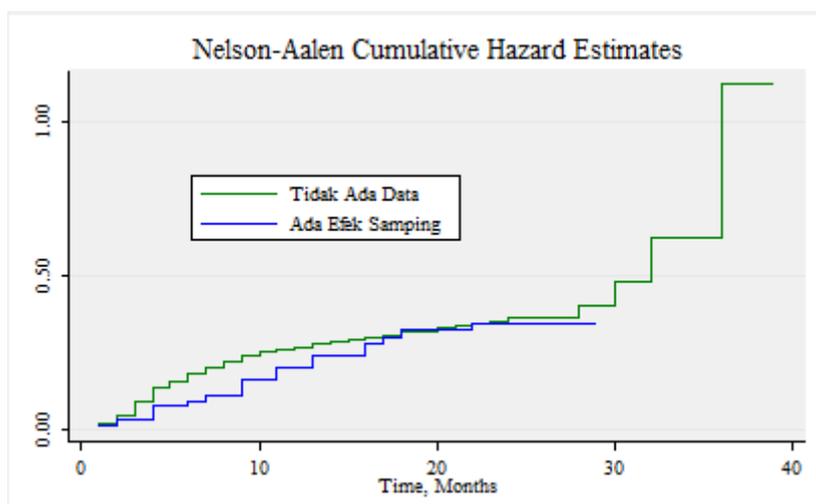
Grafik estimasi kumulatif *hazard* berdasarkan status HIV pada gambar 5.11 memperlihatkan bahwa dari awal pengamatan ketiga kelompok memiliki *hazard* LTFU yang berbeda. Sejak awal pengamatan hingga bulan ke-29 kelompok yang tidak terdapat data status HIVnya memiliki *hazard* LTFU yang paling tinggi. Tetapi, pada bulan ke-30 hingga akhir pengamatan kelompok HIV negatif memiliki kumulatif *hazard* yang paling tinggi. Dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan *hazard* LTFU berdasarkan ketiga kelompok konversi. Berdasarkan uji statistik dengan *log rank test* menunjukkan perbedaan yang bermakna dengan nilai- $p=0,0021$; dengan demikian terdapat perbedaan *hazard* LTFU berdasarkan kelompok status HIV.

Pada perhitungan *hazard ratio* dengan *cox regression*, kelompok HIV negatif dijadikan sebagai kelompok pembanding. Hasil uji *cox regression* menemukan bahwa tidak ada hubungan yang bermakna pada kelompok HIV positif (nilai- $p=0,649$). Sedangkan kelompok yang tidak diketahui status HIVnya terdapat hubungan yang bermakna dengan nilai- $p=0,001$. Kelompok pasien yang tidak ada data memiliki *hazard* 1,52 kali (95% CI 6,89-11,56) lebih besar dibandingkan dengan kelompok HIV negatif.

5.2.10 Pengaruh Efek Samping Terhadap LTFU pada Pasien TB MDR

Median waktu terjadinya LTFU pada kelompok tidak ada data mengenai efek samping, sedangkan median waktu terjadinya LTFU pada kelompok ada efek samping adalah bulan ke-5. Artinya, pada pasien tidak ada data mengenai efek samping 50%

LTFU terjadi pada 7 bulan pertama pengobatan, sedangkan pada pasien yang memiliki efek samping 50% LTFU terjadi pada 5 bulan pertama pengobatan.



Gambar 5.11 Grafik Kumulatif *Hazard* LTFU Pasien TB MDR di Indonesia Tahun 2014-2015 Berdasarkan Efek Samping

Grafik estimasi kumulatif *hazard* berbeda berdasarkan status efek samping pada gambar 5.12 memperlihatkan bahwa pada awal hingga bulan ke-18. Dapat disimpulkan bahwa kedua kurva berbeda berdasarkan efek samping di awal hingga pertengahan pengamatan. Berdasarkan uji statistik dengan *log rank test* menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna dengan nilai- $p=0,7273$; dengan demikian tidak ada perbedaan *hazard* LTFU berdasarkan status efek samping. Hasil uji *cox regression* juga mendapatkan hasil yang sama bahwa status efek samping tidak mempengaruhi *hazard* terjadinya LTFU (nilai- $p=0,730$).

5.3 Pemodelan Multivariabel Pengaruh Rujuk Balik dan Tipe Pasien Terhadap LTFU Pasien TB MDR di Indonesia Tahun 2014-2015

Dalam analisis multivariabel ini, variabel lokasi penyakit TB tidak dimasukkan ke dalam pemodelan karena hanya 1 (0,1%) pasien yang menderita TB ekstra paru, serta variabel konversi, status HIV dan efek samping karena memiliki *missing data* yang sangat tinggi (kelompok tidak diketahui).

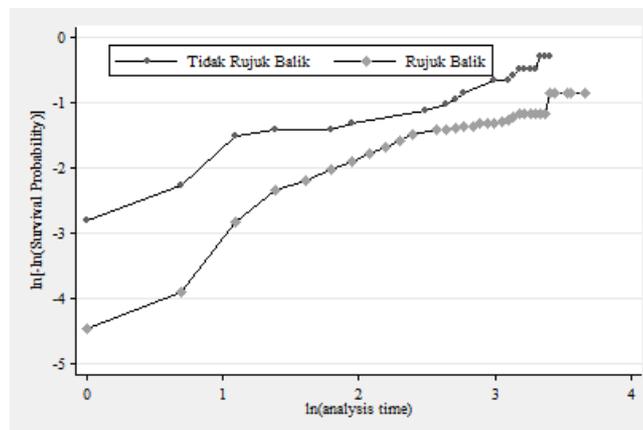
5.3.1 Uji Asumsi *Proportional Hazard* (PH)

Langkah pertama yang dilakukan sebelum melakukan analisis multivariabel adalah menguji asumsi *proportional hazard* (PH). Pendekatan yang digunakan untuk menguji asumsi PH pada penelitian ini adalah pendekatan grafik *log-log plots* dan regresi *cox time-dependent variables*. Penelitian ini tidak menggunakan uji *goodness-of-fit* dikarenakan uji ini menggunakan uji *chi square* yang sangat sensitif terhadap jumlah sampel, jumlah sampel yang besar seperti pada penelitian ini (dikarenakan hasil imputasi) menyebabkan semua variabel memiliki nilai-p yang signifikan (asumsi PH tidak terpenuhi).

5.3.1.1 Pengujian Asumsi PH dengan Pendekatan Grafik

Pada penelitian ini peneliti menggunakan pendekatan grafik *ln -ln survival*. Asumsi PH terpenuhi jika garis survival tidak saling berpotongan atau paralel. Berikut uji asumsi PH menggunakan *ln -ln survival* terhadap semua variabel independen yang masuk dalam model multivariabel.

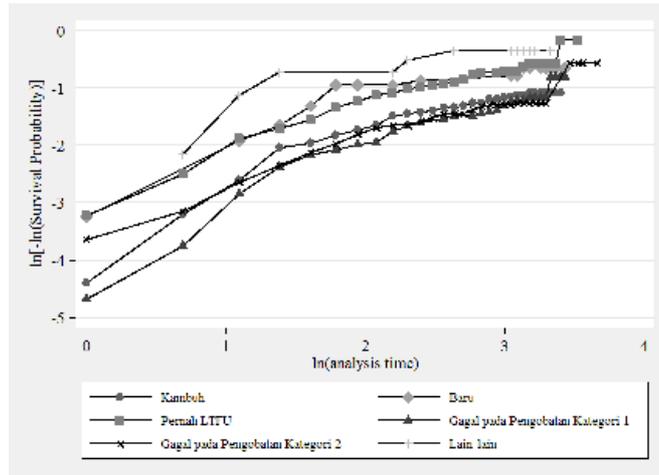
1. Rujuk Balik



Gambar 5.12 Grafik Uji Asumsi PH Menggunakan *ln -ln Survival Estimates* untuk Variabel Rujuk Balik

Berdasarkan grafik pada gambar 5.13 dapat diketahui bahwa kedua kurva tidak berpotongan dan saling sejajar, sehingga asumsi PH untuk variabel rujuk balik terpenuhi.

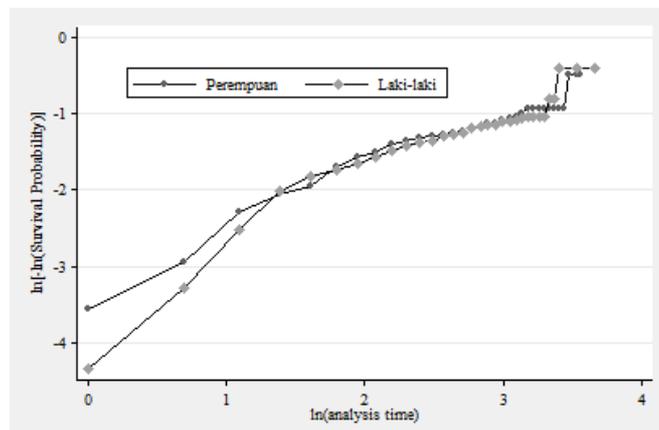
2. Tipe Pasien



Gambar 5.13 Grafik Uji Asumsi PH Menggunakan $\ln -\ln$ Survival Estimates untuk Variabel Tipe Pasien

Berdasarkan grafik pada gambar 5.14 dapat diketahui bahwa keenam kurva berhimpit di beberapa titik tetapi tidak saling berpotongan, sehingga asumsi PH untuk variabel tipe pasien terpenuhi. Namun untuk hasil yang lebih pasti bahwa variabel tipe pasien memenuhi asumsi PH, diperlukan uji statistik yaitu dengan menggunakan uji *time-dependent variables*.

3. Jenis Kelamin

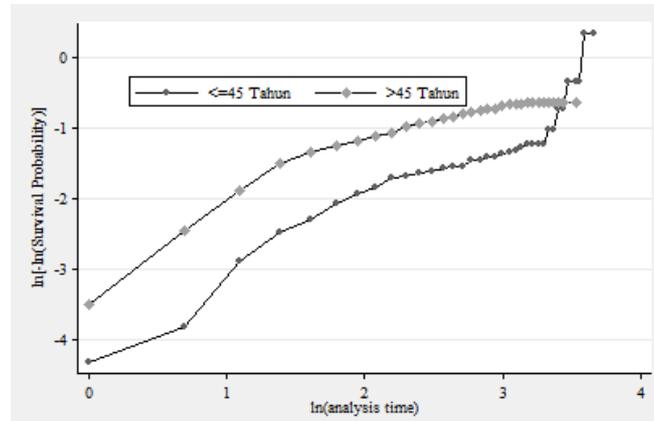


Gambar 5.14 Grafik Uji Asumsi PH Menggunakan $\ln -\ln$ Survival Estimates untuk Variabel Jenis Kelamin

Berdasarkan grafik pada gambar 5.15 dapat diketahui bahwa kedua kurva berhimpit di beberapa titik dan sedikit berpotongan, sehingga asumsi PH untuk variabel jenis kelamin terpenuhi. Namun untuk hasil yang lebih pasti bahwa variabel jenis

kelamin tidak memenuhi asumsi PH, diperlukan uji statistik yaitu dengan menggunakan uji *time-dependent variables*.

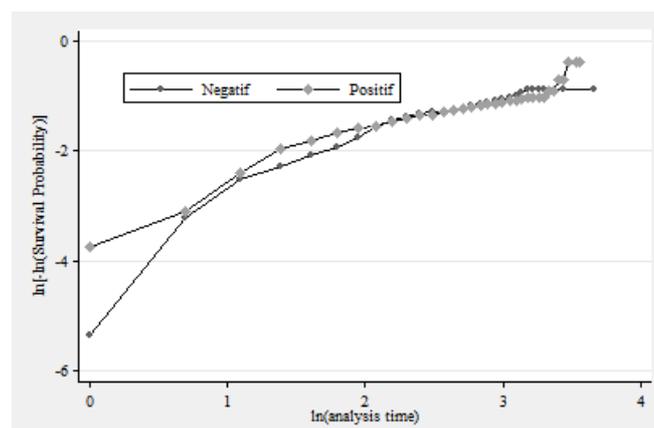
4. Umur



Gambar 5.15 Grafik Uji Asumsi PH Menggunakan *ln -ln Survival Estimates* untuk Variabel Umur

Berdasarkan grafik pada gambar 5.16 dapat diketahui bahwa kedua kurva saling berpotongan di waktu-waktu akhir pengamatan, sehingga asumsi PH untuk variabel umur tidak terpenuhi. Namun untuk hasil yang lebih pasti bahwa variabel umur tidak memenuhi asumsi PH, diperlukan uji statistik yaitu dengan menggunakan uji *time-dependent variables*.

5. Gradasi Sputum Awal Pengobatan

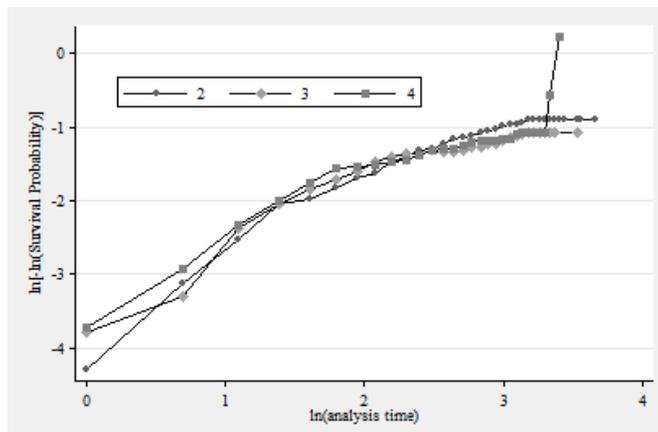


Gambar 5.16 Grafik Uji Asumsi PH Menggunakan *ln -ln Survival Estimates* untuk Variabel Gradasi Sputum Awal Pengobatan

Berdasarkan grafik pada gambar 5.18 dapat diketahui bahwa kedua kurva berhimpit di beberapa titik dan sedikit berpotongan, sehingga asumsi PH untuk variabel gradasi sputum awal pengobatan tidak terpenuhi. Namun untuk hasil yang lebih pasti

bahwa variabel gradasi sputum awal pengobatan tidak memenuhi asumsi PH, diperlukan uji statistik yaitu dengan menggunakan uji *time-dependent variables*.

6. Jumlah Obat yang Resistan



Gambar 5.17 Grafik Uji Asumsi PH Menggunakan *ln -ln Survival Estimates* untuk Variabel Jumlah Obat yang Resistan

Berdasarkan grafik pada gambar 5.19 dapat diketahui bahwa ketiga kurva berhimpit di beberapa titik dan sedikit berpotongan, sehingga asumsi PH untuk variabel jumlah obat yang resistan tidak terpenuhi. Namun untuk hasil yang lebih pasti bahwa variabel jumlah obat yang resistan tidak memenuhi asumsi PH, diperlukan uji statistik yaitu dengan menggunakan uji *time-dependent variables*.

5.3.1.2 Pengujian Asumsi PH dengan Pendekatan *Time-Dependent Variables*

Di bawah ini merupakan hasil pengujian asumsi *proportional hazard* dengan menggunakan metode *cox time-dependent variables*. Pengujian dilakukan dengan melihat nilai signifikansi P pada alpha 5%, dimana nilai-p yang menghasilkan nilai yang signifikan ($\leq 0,05$) maka dapat dikatakan bahwa variabel tersebut berinteraksi dengan waktu sehingga besarnya *hazard* berbeda menurut waktu. Hasil uji asumsi *proportional hazard* dengan pendekatan regresi *cox time-dependent variables* dapat dilihat pada Tabel 5.4.

Tabel 5.4 Uji Asumsi *Proportional Hazard*

Variabel	Nilai-p
Rujuk Balik	
tvc rujuk_balik	0,584
Tipe Pasien	
tvc tipe_pasien	0,979
Jenis Kelamin	
tvc jenis_kelamin	0,816
Umur	
tvc umur_kat	0,021*
Gradasi Sputum awal Pengobatan	
tvc gradasi_sputum_awal	0,280
Jumlah Obat yang Resistan	
tvc jumlah_obat_resistan	0,765

Berdasarkan Tabel 5.4 terlihat bahwa terdapat 2 variabel yang tidak memenuhi asumsi *proportional hazard* karena memiliki nilai-p < 0,05, yaitu variabel umur. Berdasarkan hasil uji asumsi PH terlihat bahwa ada variabel yang tidak memenuhi asumsi *proportional hazard* sehingga pada analisis multivariabelnya menggunakan analisis uji *Cox Time-Dependent Variable*.

5.3.2 Pemodelan Multivariabel

Setelah melakukan uji asumsi *proportional hazard*, semua variabel dimasukkan ke dalam model. Setelah itu akan dilakukan uji interaksi antara variabel independen utama dengan variabel kovariat. Batas signifikansi yang digunakan untuk menentukan adanya interaksi adalah nilai-p $\leq 0,05$ pada variabel interaksi. Setelah uji interaksi selesai, selanjutnya dilakukan uji *confounding*, yaitu melihat pengaruh variabel kovariat terhadap hubungan rujuk balik dan tipe pasien terhadap LTFU. Penilaian *confounding* dilakukan dengan menghitung selisih HR rujuk balik dan tipe pasien pada model yang mengandung variabel kovariat dan HR rujuk balik dan tipe pasien pada model yang tidak mengandung variabel kovariat. Dikatakan ada *confounding* jika perubahan HR > 10% atau memiliki hubungan berdasarkan teori (substansi). Metode yang digunakan dalam analisis multivariabel ini adalah metode *Backward LR*.

$$\Delta HR = \frac{|HR Model 1 - HR Model 2|}{HR Model 1} \times 100\%$$

Pemodelan multivariabel dilakukan sebanyak 2 kali yaitu dengan independen utama rujuk balik terhadap kejadian LTFU dan independen utama tipe pasien terhadap kejadian LTFU. Setelah didapatkan *hazard ratio* masing-masing variabel independen dari model multivariabel, dihitung pula *attributable risk*-nya. *Attributable risk/attributable proportion* ialah besarnya proporsi pada kasus yang terpajan yang dapat dicegah jika pajanan ditiadakan (Rothman, n.d.). Ada dua perhitungan *attributable risk* menurut Rothman (n.d.) yaitu:

- Pada faktor pencetus ($HR > 1$)

$$AP = \frac{HR - 1}{HR}$$

- Pada faktor pencegah ($HR < 1$)

$$AP = 1 - HR$$

5.3.2.1 Pemodelan Multivariabel Pengaruh Rujuk Balik Terhadap Kejadian LTFU pada Pasien TB MDR

1. Uji Interaksi

Tabel 5.5 Hasil Uji Interaksi Variabel Rujuk Balik dengan Variabel Kovariat

Variabel Interaksi	Nilai-p
Rujuk balik#Tipe pasien (2)	0,815
Rujuk balik#Tipe pasien (3)	0,516
Rujuk balik#Tipe pasien (4)	0,852
Rujuk balik#Tipe pasien (5)	0,441
Rujuk balik#Tipe pasien (6)	-
Rujuk balik#Jenis Kelamin	0,843
Rujuk balik#Umur	0,371
Rujuk balik#Gradasi sputum awal pengobatan	0,697
Rujuk balik#Jumlah Obat (2)	0,437
Rujuk balik#Jumlah Obat (3)	0,933

Berdasarkan hasil uji interaksi antara status rujuk balik dengan variabel kovariat pada tabel 5.5 didapatkan nilai-p $> 0,05$ pada semua variabel interaksi. Dengan demikian, tidak ada interaksi pada pemodelan antara hubungan status rujuk balik dengan LTFU pasien TB MDR. Sehingga model baku emas pada hubungan antara status rujuk balik dengan LTFU pasien TB MDR adalah sebagai berikut:

Tabel 5.6 Model Baku Emas Pengaruh Rujuk Balik Terhadap LTFU Pasien TB MDR di Indonesia Tahun 2014-2015

Variabel	B	SE	HR _{adj}	95% CI HR		Nilai-p
				Lower	Upper	
Rujuk balik						
Tidak rujuk balik						
Rujuk balik	-0,630	0,225	0,53	0,34	0,83	0,006
Tipe pasien						
Kambuh						
Baru	0,438	0,265	1,55	0,92	2,60	0,098
Pernah LTFU	0,435	0,182	1,54	1,08	2,21	0,017
Gagal Pengobatan Kategori 1	-0,140	0,176	0,87	0,61	1,22	0,418
Gagal Pengobatan Kategori 2	-0,070	0,192	0,94	0,64	1,36	0,733
Lain-lain	0,670	0,380	1,95	0,93	4,12	0,078
Jenis Kelamin						
Perempuan						
Laki-laki	-0,070	0,130	0,93	0,72	1,20	0,603
Umur						
≤45 tahun						
>45 tahun	0,993	0,203	2,70	1,81	4,02	0,0001
Tvc umur	-0,050	0,021	0,95	0,91	0,99	0,023
Gradasi sputum awal pengobatan						
Negatif						
Positif	-0,050	0,148	0,95	0,71	1,27	0,745
Jumlah Obat						
2						
3	-0,080	0,148	0,92	0,69	1,23	0,589
4	0,117	0,162	1,12	0,82	1,54	0,473

2. Uji Confounding

Tabel 5.7 Uji Confounding Variabel Rujuk Balik

Model	Rujuk Balik		Interpretasi
	HR	ΔHR %	
Model 1	0,533		<i>Gold Standard</i>
Model 2	0,534	0,12	Gradasi sputum bukan <i>confounder</i>
Model 3	0,531	0,36	Jenis kelamin bukan <i>confounder</i>
Model 4	0,543	1,96	Jumlah obat bukan <i>confounder</i>
Model 5	0,497	6,65	Tipe Pasien <i>confounder</i>
Model 6	0,506	5,06	Umur <i>confounder</i>

Berdasarkan uji *confounding* pada tabel 5.7 dapat diketahui bahwa tipe pasien dan umur merupakan *confounder* pada model pengaruh status rujuk balik terhadap LTFU pada pasien TB MDR.

3. Model Akhir

Setelah melakukan uji interaksi dan uji *confounding*, dapat diketahui bahwa model terdiri dari dua *confounder* pada model pengaruh rujuk balik Terhadap LTFU pada pasien TB MDR, sehingga model akhir yang didapat adalah:

Tabel 5.8 Model Akhir Pengaruh Rujuk Balik Terhadap LTFU Pasien TB MDR di Indonesia Tahun 2014-2015

Variabel	B	SE	HR _{adj}	95% CI HR		Nilai-p
				Lower	Upper	
Rujuk balik						
Tidak rujuk balik						
Rujuk balik	-0,610	0,220	0,54	0,35	0,84	0,006
Tipe pasien						
Kambuh						
Baru	0,426	0,265	1,53	0,91	2,57	0,108
Pernah LTFU	0,433	0,182	1,54	1,08	2,20	0,017
Gagal Pengobatan Kategori 1	-0,141	0,176	0,87	0,61	1,23	0,423
Gagal Pengobatan Kategori 2	-0,056	0,188	0,94	0,65	1,36	0,764
Lain-lain	0,683	0,379	1,98	0,94	4,16	0,071
Umur						
≤45 tahun						
>45 tahun	0,982	0,203	2,67	1,79	3,97	0,0001
Tvc umur	-0,047	0,021	0,95	0,91	0,99	0,022

Hasil akhir model analisis multivariabel dapat ditulis sebagai berikut.

$$H(t,X) = H_0(t) \exp [(\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3 + \beta_4 X_4 + \dots + \beta_8 X_8(t))]$$

$$H(t,X) = H_0(t) \exp [-0,610 \text{ rujuk balik} + 0,426 \text{ tipe psien baru} + 0,433 \text{ tipe pasien pernah LTFU} - 0,141 \text{ tipe pasien gagal pengobatan kategori 1} - 0,056 \text{ gagal pengobatan kategori 2} + 0,683 \text{ tipe pasien lain-lain} + \text{umur} >45 \text{ tahun} - 0,047 \text{ umur} >45 \text{ tahun} (t)]$$

Berdasarkan model akhir di atas, dapat dikatakan bahwa rujuk balik merupakan faktor yang menghambat terjadinya LTFU. Rujuk balik menurunkan peluang terjadinya

LTFU sebesar 46% (HR 0,54; 95% CI 0,35-0,84) atau dengan kata lain pasien TB MDR yang tidak dilakukan rujuk balik memiliki risiko mengalami LTFU 1,85 kali dibandingkan dengan pasien yang dilakukan rujuk balik.

5.3.2.2 Pemodelan Multivariabel Pengaruh Tipe Pasien Terhadap Kejadian LTFU pada Pasien TB MDR

1. Uji Interaksi

Tabel 5.9 Hasil Uji Interaksi Variabel Tipe Pasien dengan Variabel Kovariat

Variabel Interaksi	Nilai-p
Tipe pasien (2)#Rujuk balik	0,974
Tipe pasien (3)#Rujuk balik	0,370
Tipe pasien (4)#Rujuk balik	0,811
Tipe pasien (5)#Rujuk balik	0,553
Tipe pasien (6)#Rujuk balik	-
Tipe pasien (2)#Jenis kelamin	0,970
Tipe pasien (3)#Jenis kelamin	0,316
Tipe pasien (4)#Jenis kelamin	0,811
Tipe pasien (5)#Jenis kelamin	0,0001
Tipe pasien (6)#Jenis kelamin	0,043
Tipe pasien (2)#Umur	0,678
Tipe pasien (3)#Umur	0,461
Tipe pasien (4)#Umur	0,559
Tipe pasien (5)#Umur	0,487
Tipe pasien (6)#Umur	0,645
Tipe pasien (2)#Gradasi sputum awal pengobatan	0,648
Tipe pasien (3)#Gradasi sputum awal pengobatan	0,333
Tipe pasien (4)#Gradasi sputum awal pengobatan	0,561
Tipe pasien (5)#Gradasi sputum awal pengobatan	0,811
Tipe pasien (6)#Gradasi sputum awal pengobatan	0,387
Tipe pasien (2)#Jumlah obat (3)	0,547
Tipe pasien (2)#Jumlah obat (4)	0,190
Tipe pasien (3)#Jumlah obat (3)	0,112
Tipe pasien (3)#Jumlah obat (4)	0,718
Tipe pasien (4)#Jumlah obat (3)	0,189
Tipe pasien (4)#Jumlah obat (4)	0,242
Tipe pasien (5)#Jumlah obat (3)	0,504
Tipe pasien (5)#Jumlah obat (4)	0,608
Tipe pasien (6)#Jumlah obat (3)	0,505
Tipe pasien (6)#Jumlah obat (4)	0,074

Berdasarkan hasil uji interaksi antara tipe pasien dengan variabel kovariat pada tabel 5.9 didapatkan nilai-p < 0,05 yaitu pada variabel interaksi antara tipe pasien dengan jenis kelamin. Sehingga model baku emas pada pengaruh tipe pasien terhadap LTFU pasien TB MDR adalah sebagai berikut:

Tabel 5.10 Model Baku Emas Pengaruh Tipe Pasien Terhadap LTFU Pasien TB MDR di Indonesia Tahun 2014-2015

Variabel	B	SE	HR _{adj}	95% CI HR		Nilai-p
				Lower	Upper	
Tipe pasien						
Kambuh						
Baru	0,717	0,276	1,38	0,57	3,37	0,476
Pernah LTFU	-0,067	0,285	2,05	1,19	3,52	0,009
Gagal Pengobatan Kategori 1	0,761	0,277	0,93	0,53	1,63	0,815
Gagal Pengobatan Kategori 2	1,304	0,461	2,14	1,24	3,69	0,006
Lain-lain	0,324	0,455	3,68	1,49	9,10	0,005
Interaksi						
Baru#Laki-laki	0,165	0,550	1,18	0,40	3,46	0,764
Pernah LTFU#Laki-laki	-0,490	0,364	0,61	0,30	1,25	0,179
Gagal Pengobatan Kategori 1#Laki-laki	-0,128	0,362	0,88	0,43	1,79	0,724
Gagal Pengobatan Kategori 2#Laki-laki	-1,410	0,380	0,24	0,11	0,51	0,0001
Lain-lain#Laki-laki	-1,314	0,763	0,27	0,06	1,20	0,085
Rujuk balik						
Tidak rujuk balik						
Rujuk balik	-0,632	0,222	0,53	0,34	0,82	0,005
Jenis Kelamin						
Perempuan						
Laki-laki	0,323	0,228	1,38	0,88	2,16	0,157
Umur						
≤45 tahun						
>45 tahun	0,996	0,204	2,71	1,81	4,04	0,0001
Tvc umur	-0,046	0,021	0,95	0,92	0,99	0,028
Gradasi sputum awal pengobatan						
Negatif						
Positif	-0,089	0,150	0,91	0,68	1,23	0,553
Jumlah Obat						
2						
3	-0,066	0,149	0,94	0,70	1,25	0,657
4	0,140	0,163	1,15	0,83	1,58	0,392

2. Uji Confounding

Tabel 5.11 Uji *Confounding* Variabel Tipe Pasien

		Model 1	Model 2	Model 3	Model 4	Model 5
Tipe Pasien	HR Tipe 2	1,382	1,379	1,332	1,494	1,306
	Δ HR Tipe 2		0,24	3,60	8,10	5,54
	HR Tipe 3	2,049	2,021	2,017	2,201	1,867
	Δ HR Tipe 3		1,34	1,55	7,42	8,90
	HR Tipe 4	0,935	0,925	0,915	0,945	0,899
	Δ HR Tipe 4		1,16	2,20	1,02	3,93
	HR Tipe 5	2,141	2,12	2,130	2,063	2,045
	Δ HR Tipe 5		0,798	0,51	3,62	4,47
	HR Tipe 6	3,684	3,684	3,803	4,397	3,478
	Δ HR Tipe 6		0,016	3,24	19,35	5,59
Interaksi Tipe pasien#jenis kelamin	HR Tipe 2#1	1,179	1,184	1,240	1,217	1,090
	Δ HR Tipe 2#1		0,456	5,18	3,24	7,57
	HR Tipe 3#1	0,613	0,629	0,630	0,624	0,668
	Δ HR Tipe 3#1		2,597	2,88	1,93	9,01
	HR Tipe 4#1	0,880	0,900	0,920	0,913	0,948
	Δ HR Tipe 4#1		1,97	4,61	3,85	7,84
	HR Tipe 5#1	0,244	0,248	0,256	0,255	0,251
	Δ HR Tipe 5#1		1,57	4,92	4,36	2,70
	HR Tipe 6#1	0,269	0,275	0,264	0,259	0,297
	Δ HR Tipe 6#1		2,34	1,60	3,75	10,64
	<i>Gold standard</i>	Gradasi sputum bukan <i>confounder</i>	Jumlah obat bukan <i>confounder</i>	Rujuk balik <i>confounder</i>	Umur <i>confounder</i>	

Berdasarkan uji *confounding* pada tabel 5.11 dapat diketahui bahwa ada 2 *confounder* pada hubungan antara tipe pasien dengan LTFU pada pasien TB MDR, yaitu status rujuk balik, dan umur.

3. Model Akhir

Setelah melakukan uji interaksi dan uji *confounding*, dapat diketahui bahwa terdapat interaksi dan *confounder* pada pengaruh tipe pasien terhadap LTFU pada pasien TB MDR, sehingga model akhir yang didapat adalah:

Tabel 5.12 Model Akhir Analisis Multivariabel Pengaruh Tipe Pasien Terhadap LTFU Pasien TB MDR di Indonesia Tahun 2014-2015

Variabel	B	SE	HR _{adj}	95% CI HR		Nilai-p
				Lower	Upper	
Tipe pasien						
Kambuh						
Baru	0,287	0,454	1,33	0,55	3,24	0,527
Pernah LTFU	0,702	0,274	2,02	1,18	3,45	0,010
Gagal pengobatan Kategori 1	-0,089	0,284	0,91	0,52	1,60	0,755
Gagal pengobatan Kategori 2	0,756	0,276	2,13	1,24	3,66	0,006
Lain-lain	1,336	0,459	3,80	1,54	9,36	0,004
Interaksi						
Baru#Laki-laki	0,215	0,547	1,24	0,42	3,62	0,694
Pernah LTFU#Laki-laki	-0,461	0,359	0,63	0,31	1,27	0,199
Gagal pengobatan Kategori 1#Laki-laki	-0,083	0,360	0,92	0,45	1,86	0,818
Gagal pengobatan Kategori 2#Laki-laki	-1,362	0,378	0,26	0,12	0,54	0,0001
Lain-lain#Laki-laki	-1,330	0,760	0,26	0,06	1,17	0,08
Jenis kelamin						
Perempuan						
Laki-laki	0,301	0,227	1,35	0,86	2,11	0,185
Rujuk balik						
Tidak rujuk balik						
Rujuk balik	-0,607	0,219	0,54	0,35	0,84	0,006
Umur						
≤45 tahun						
>45 tahun	0,991	0,204	2,69	1,81	4,02	0,0001
Tvc umur	-0,046	0,021	0,95	0,92	0,99	0,026

Hasil akhir model analisis multivariabel dapat ditulis sebagai berikut.

$$H(t,X) = H_0(t) \exp [(\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3 + \beta_4 X_4 + \dots + \beta_{14} X_{14}(t))]$$

$$H(t,X) = H_0(t) \exp [0,287 \text{ tipe pasien baru} + 0,702 \text{ tipe pasien pernah LTFU} - 0,089 \text{ tipe pasien gagal pengobatan kategori 1} + 0,756 \text{ tipe pasien gagal pengobatan kategori 2} + 1,336 \text{ tipe pasien lain-lain} + 0,215 \text{ tipe pasien baru\#laki-laki} - 0,461 \text{ tipe pasien pernah LTFU\#laki-laki} - 0,083 \text{ tipe pasien gagal pengobatan kategori 1\#laki-laki} - 1,362 \text{ tipe pasien gagal pengobatan kategori 2\#laki-laki} - 1,330 \text{ tipe pasien lain-lain\#laki-laki} + 0,301 \text{ laki-laki} - 0,607 \text{ rujuk balik} + 0,991 \text{ umur >45tahun} - 0,046 \text{ umur >45 tahun (t)}]$$

Berdasarkan model akhir di atas, dapat dikatakan bahwa tipe pasien pernah LTFU, gagal pengobatan kategori 2, dan lain-lain merupakan faktor yang meningkatkan

risiko dan mempercepat terjadinya LTFU. Tipe pasien pernah LTFU, gagal pengobatan kategori 2 dan lain-lain meningkatkan peluang terjadinya LTFU masing-masing sebesar 50% (HR 2,01; 95% CI 1,18-3,45), 53% (HR 2,13; 95% CI 1,24-3,66), dan 74% (HR 3,80; 95% CI 1,54-9,36). Terdapat interaksi pada tipe pasien gagal pengobatan kategori 2 dengan jenis kelamin laki-laki, hal ini mengakibatkan terdapat perbedaan efek tipe gagal pengobatan kategori 2 terhadap LTFU berdasarkan jenis kelamin. Pada laki-laki, efek tipe gagal pengobatan kategori 2 terhadap LTFU menurun sebesar eksponensial 1,362. Dapat disimpulkan bahwa pada pasien laki-laki dengan tipe gagal pengobatan kategori 2, efeknya lebih rendah 0,26 kali dibandingkan dengan pasien wanita dengan tipe gagal pengobatan kategori 2.

BAB 6 PEMBAHASAN

6.1 Kualitas Data

Data yang digunakan pada penelitian ini berasal dari data yang telah ada pada aplikasi *e-TB Manager* berdasarkan formulir TB MDR dan catatan medik pasien TB MDR dari 67 RS pusat rujukan TB MDR yang telah di-*entry* oleh petugas pelaporan TB MDR di masing-masing RS tersebut. Dikarenakan keterbatasan variabel yang terisi, peneliti terbatas menggali variabel-variabel yang diduga akan memengaruhi terjadinya LTFU seperti status pekerjaan, kepemilikan rumah, status dipenjara, penggunaan obat terlarang, penggunaan tembakau, penyalahgunaan alkohol, inisiasi pengobatan rawat jalan, dan tingkat gangguan (interupsi) pengobatan.

Dilihat dari kelengkapan datanya, masih banyak data yang tidak diisi secara lengkap. Penelitian yang menggunakan data sekunder dari pelayanan sering mempunyai kekurangan dalam hal ketidaklengkapan data, sehingga variabel yang digunakan pada penelitian terbatas hanya pada data yang tersedia pada beberapa variabel. Hal tersebut mengakibatkan peneliti memiliki keterbatasan dalam mengontrol variabel yang berpotensi sebagai *confounding*. Ketidaklengkapan data bisa dimungkinkan terjadi karena terbatasnya tenaga yang bertugas pada pelaporan data atau rendahnya kesadaran dan komitmen petugas tersebut. Dalam upaya peningkatan program pencegahan dan pengendalian TB MDR di Indonesia, diperlukan penguatan sistem pencatatan dan pelaporan baik dari jenjang pusat maupun daerah sehingga menjamin kelengkapan dan kevalidan data yang tersedia dan merupakan salah satu bagian dari 5 komponen kunci strategi DOTS (Kementrian Kesehatan RI, 2013a).

Berikut disajikan kelengkapan menurut variabel independen utama, yaitu rujuk balik dan tipe pasien:

Tabel 6.1 Kelengkapan Data Menurut Status Rujuk Balik dan Tipe Pasien

Variabel	N Total	Terisi (%)	Tidak Terisi (%)
Rujuk Balik	961	408 (52,45)	553 (57,55)
Tipe Pasien	961	961 (100,00)	0 (0,00%)

6.2 Keterbatasan Penelitian

Penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui hubungan rujuk balik dan tipe pasien terhadap kejadian LTFU pada pasien TB MDR di Indonesia. Peneliti menyadari bahwa hasil dari penelitian ini masih jauh dari sempurna, yang diakibatkan oleh beberapa keterbatasan baik dari aspek metodologi maupun dari aspek lainnya. Berikut disajikan beberapa keterbatasan pada penelitian ini yang dapat mempengaruhi validitas hasil studi.

6.2.1 Desain Penelitian

Penelitian ini menggunakan desain penelitian kohort retrospektif, dimana variabel independen dan variabel dependen sudah terjadi ketika studi dilakukan, sehingga peneliti tidak dapat mengontrol kualitas pengukuran yang telah dilakukan di masa lalu oleh petugas poli TB MDR.

6.2.2 Bias Seleksi

Bias seleksi pada studi ini dapat terjadi karena tidak lengkapnya data (*missing data*) mengenai variabel status rujuk balik, yaitu sebanyak 56,5%. Adanya *missing data* pada variabel penting penelitian ini menyebabkan harus dilakukannya imputasi data agar sampel mewakili populasi yang diteliti. Imputasi yang dilakukan pada penelitian ini adalah *multiple imputation* (imputasi ganda), dimana variabel tersebut dilakukan imputasi sebanyak 58 kali untuk bisa dilakukan estimasi terhadap parameter yang diteliti. Dengan tipe *missing data* berupa MCAR yang berdasar dari hasil uji statistik, dapat dipastikan bahwa bias dapat dihindari melalui penggunaan metode imputasi ganda (Harlan, 2016).

6.2.3 Bias Pengumpulan Data

Dalam penelitian ini, sumber data yang digunakan berasal dari *e-TB manager*, beberapa variabel tidak tersedia data secara lengkap seperti status konversi kultur, status HIV, dan efek samping. Status konversi kultur didapatkan dari hasil pemeriksaan kultur setiap bulan pada tahap intensif dan dua bulan sekali pada tahap lanjutan untuk memantau keberhasilan pengobatan TB MDR. Masih ada pasien yang tidak diperiksa kultur setiap waktunya, serta ada pula yang sudah diperiksa tetapi tidak

dilaporkan pada *e-TB manager*. Data status HIV sulit didapatkan karena tidak semua pasien dilakukan pemeriksaan HIV dan tidak semua yang diperiksa dilaporkan hasilnya pada *e-TB manager*. Data efek samping sulit didapatkan karena hanya beberapa pasien yang terisi efek sampingnya pada *e-TB manager*. Bias misklasifikasi kemungkinan dapat terjadi karena pasien yang tidak diketahui status konversi, status HIV, dan efek sampingnya dikelompokkan menjadi satu kategori.

6.2.4 Bias Analisis

Pada studi ini, juga terdapat keterbatasan dalam mengontrol variabel potensial *confounding*. Hal ini terkait dengan ketersediaan dan kelengkapan data sehingga tidak semua variabel potensial *confounding* dapat dikumpulkan informasinya dan dikontrol saat analisis. Beberapa variabel potensial *confounding* seperti status konversi, status HIV, efek samping, status pekerjaan, status dipenjara, kepemilikan rumah, penggunaan obat terlarang, penggunaan tembakau, penggunaan alkohol, tingkat gangguan pengobatan tidak diperhitungkan dalam studi ini sehingga menyebabkan kemungkinan adanya efek *residual confounding*.

6.3 Proporsi dan Kumulatif Hazard LTFU Pasien TB MDR

Dalam studi ini, proporsi pasien TB MDR yang mengalami LTFU sebesar 28,40% dengan kumulatif *hazard* LTFU pada akhir bulan ke-39 sebesar 1,12; sehingga didapatkan *hazard rate* sebesar 2,88/100 orang-bulan, artinya dari 100 pasien TB MDR, akan ditemukan 2 sampai 3 pasien yang mengalami LTFU setiap bulannya. Besarnya persentase pasien yang mengalami LTFU pada studi ini hampir sama dengan laporan Subdit TB yang menyebutkan bahwa LTFU pasien TB MDR di Indonesia untuk tahun 2014 adalah sebesar 27,1%. Perbedaan yang terjadi disebabkan kriteria inklusi dan eksklusi dalam pengambilan sampel yang mengakibatkan tidak semua pasien TB MDR dimasukkan pada penelitian ini. Proporsi kasus LTFU pada pasien TB MDR di Indonesia tersebut jauh melebihi target yang ditetapkan WHO, yaitu 5% (World Health Organization, 2011).

Proporsi pasien mengalami LTFU yang ditemukan dalam studi ini sama dengan studi yang dilakukan oleh Kuchukhidze et al. (2014). Studi yang dilakukan di Georgia tersebut mendapatkan proporsi LTFU pada pasien TB MDR sebesar 29,0%. Studi lain

yang dilakukan oleh Shringarpure et al. (2015) menemukan jumlah kasus LTFU yang lebih rendah, yaitu 19,2%. Perbedaan hasil temuan ini kemungkinan disebabkan karena adanya perbedaan karakteristik responden. Dalam studi ini, sebanyak 92,5% pasien memiliki riwayat pengobatan TB sebelumnya sehingga memiliki risiko yang lebih besar untuk mengalami LTFU, sedangkan subjek dalam studi yang dilakukan di India oleh Shringarpure et al. (2015) hanya 45,8% yang memiliki riwayat pengobatan sebelumnya.

Adanya sensor yang sangat besar pada studi ini, yaitu 71,70% menyebabkan kumulatif *hazard* LTFU kemungkinan mengalami *overestimasi*. Hal ini disebabkan kelompok dengan *outcome* meninggal dunia dan gagal pengobatan termasuk ke dalam sensor, sehingga jika pada studi ini pasien dengan *outcome* meninggal dunia dan gagal pengobatan tidak diikutsertakan, maka proporsi pasien yang mengalami LTFU akan lebih besar, dengan demikian probabilitas kumulatif LTFU akan lebih kecil.

6.4 Pengaruh Rujuk Balik Terhadap LTFU pada Pasien TB MDR

Hasil analisis menunjukkan bahwa rujuk balik merupakan faktor yang menghambat terjadinya LTFU. Rujuk balik menurunkan peluang terjadinya LTFU sebesar 46% ($HR_{adjusted}$ 0,54; 95% CI 0,35-0,84). Hasil studi ini sejalan dengan studi yang dilakukan di Philipina. Studi tersebut menyatakan bahwa pemindahan pengobatan pasien TB MDR ke fasilitas kesehatan penyedia layanan DOTS yang dekat dengan tempat tinggal pasien (rujuk balik), mampu mengurangi risiko terjadinya LTFU pasien TB MDR sebanyak 70% ($HR_{adjusted}$ 0,3; 95% CI: 0,2-0,7). Rujuk balik dilakukan setelah tenaga kesehatan di faskes DOTS telah dilatih untuk mengelola dan memantau pengobatan dengan obat lini kedua (Gler et al., 2012).

Studi yang dilakukan oleh Keshavjee et al., (2008) di Rusia menunjukkan bahwa pasien TB MDR yang dipindahkan pengobatannya ke faskes DOTS di komunitas mengalami peningkatan kepatuhan pada pengobatan dari 56% menjadi 88%. Pada program ini, pengawasan pengobatan harian pada waktu dan tempat yang dipilih oleh pasien. Perawat bertanggung jawab hanya untuk lima hingga tujuh pasien, dengan tujuan menciptakan rasa kebersamaan dengan pasien. keluarga dekat, dan rekan pasien. Hasil tersebut dikonfirmasi melalui *systematic review* yang dilakukan oleh Toczec et al. (2012) bahwa keterlibatan petugas kesehatan masyarakat sebagai penyedia DOTS

sebagai konteks dari rujuk balik berperan dalam menurunkan tingkat LTFU pada pasien TB MDR.

Pasien TB MDR yang tidak memiliki efek samping obat yang berat atau penyakit penyerta yang tidak terkontrol dapat dirujuk dan melanjutkan pengobatannya di fasyankes terdekat yang telah ditunjuk dan disiapkan sebagai fasyankes satelit TB MDR oleh Dinas Kesehatan Kab/Kota setempat (Kementerian Kesehatan RI, 2013). Proses rujuk balik atau serah terima pasien bertujuan untuk mendekatkan akses pengobatan dengan rumah pasien dalam rangka upaya mencegah pasien menjadi mangkir atau *loss to follow-up* (DO) (Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2014a). Penyebab putus berobat banyak disebabkan oleh karena biaya transportasi ke RS. Untuk itu rujuk balik dapat lebih menghemat biaya karena biaya pelayanan di RS lebih mahal dibandingkan biaya pelayanan di Puskesmas dan sesuai dengan Permenkes No.13 Tahun 2013 (Soepandi, 2014).

Rujuk balik merupakan bagian dari *enabling factors* yang merupakan aspek logistik untuk mendapatkan perawatan pada *Framework of Health Services Utilization* (Andersen & Newman, 1995). Saat ini penerimaan perawatan terdesentralisasi terbilang masih rendah. Hal ini disebabkan oleh beberapa faktor, di antaranya kurangnya pengetahuan dan pengalaman dengan pengobatan TB MDR (efek samping) di antara staf kesehatan setempat, jam buka terbatas pusat kesehatan masyarakat, kurangnya kepercayaan pasien terhadap staf kesehatan setempat, dan masalah dengan pemantauan pusat kesehatan masyarakat yang terpencil (Tiemersma & Hafidz, 2014).

Hasil asosiasi yang didapat dalam studi ini kemungkinan masih dipengaruhi oleh *residual confounding*. Hal tersebut dikarenakan beberapa variabel yang diduga sebagai *strong confounder* tidak dapat dikumpulkan informasinya dan dikontrol saat analisis sehingga asosiasi yang dihasilkan dalam studi ini masih dipengaruhi oleh adanya efek *residual confounding*.

6.4.1 Pengaruh Tipe Pasien Terhadap LTFU pada Pasien TB MDR

Pada penelitian ini, tipe pasien berperan sebagai *confounder* terhadap hubungan rujuk balik dengan LTFU. Tipe pasien juga diketahui memiliki efek independen terhadap terjadinya LTFU Hasil analisis menunjukkan bahwa tipe pasien pernah LTFU merupakan faktor yang mempercepat dan meningkatkan terjadinya LTFU dibandingkan

tipe pasien kambuh. Riwayat LTFU meningkatkan peluang terjadinya LTFU sebesar 35% ($HR_{adjusted}$ 1,54; 95% CI 1,08-2,20), dengan kata lain pasien yang pernah LTFU memiliki risiko 1,54 kali lebih tinggi dibandingkan pasien yang kembali berobat setelah berhasil pada pengobatan sebelumnya.. Hasil studi ini sejalan dengan studi yang dilakukan di Sri Lanka. Studi tersebut menyatakan bahwa pasien TB yang pernah LTFU memiliki odds 2,441 kali (95% CI: 1,030-5,782) lebih tinggi untuk mengalami LTFU dibandingkan dengan pasien TB yang kembali berobat setelah berhasil pada pengobatan sebelumnya. Oleh karena itu, ketika memulai kembali pengobatan pada pasien yang sebelumnya LTFU, pentingnya menekankan mengenai kepatuhan terhadap pengobatan untuk durasi yang cukup lama. Pada pasien-pasien ini, tindak lanjut yang cepat dengan memperoleh dukungan tambahan dari fasilitas perawatan kesehatan setempat mungkin bermanfaat dalam menurunkan LTFU (Pinidiyapathirage et al., 2008).

Studi yang dilakukan oleh Vijay et al. (2003) di kota Bangalore, India, menunjukkan bahwa pasien TB yang pernah LTFU memiliki odds 2,5 kali (95% CI: 1,3-4,9) lebih tinggi untuk mengalami LTFU dibandingkan dengan pasien TB yang kembali berobat setelah berhasil pada pengobatan sebelumnya. Risiko LTFU yang lebih tinggi di antara pasien yang menjalani pengobatan ulang dapat dikaitkan dengan mayoritas (78%) dari tipe pengobatan setelah LTFU yang pernah menginterupsi pada pengobatan sebelumnya. Pengawasan yang ketat dikombinasikan dengan motivasi dan memastikan kenyamanan DOT (dalam hal waktu dan jarak) kepada orang-orang yang terbiasa LTFU dimulai sejak inisiasi pengobatan sehingga dapat menghasilkan manfaat dalam keberhasilan pengobatan, terutama, karena mayoritas (64%) dari mereka adalah pengobatan ulang.

Hasil studi yang dilakukan oleh Muture et al., (2011) di provinsi Nairobi, Kenya, mendapatkan bahwa pasien TB yang kembali berobat setelah LTFU memiliki odds 2,33 kali (95% CI: 1,16-6,48) lebih tinggi untuk mengalami LTFU dibandingkan dengan pasien TB yang belum pernah diobati (baru) dan pasien yang kembali berobat setelah berhasil pada pengobatan sebelumnya. Studi yang dilakukan oleh Finlay et al. (2012) juga mendapatkan hasil yang sama bahwa pasien yang kembali berobat setelah LTFU memiliki odds 6,4 kali (95% CI: 2,9-14) lebih tinggi untuk mengalami LTFU pada pengobatan berikutnya. Diperlukan upaya untuk mencegah LTFU pertama kali di antara pasien baru, dan metode untuk mengidentifikasi dan mengintervensi dengan

cepat terhadap pasien yang sebelumnya pernah LTFU, gagal pengobatan kategori 2, dan tipe pasien lain-lain (tidak diketahui riwayat pengobatan TB sebelumnya) karena lebih berisiko berisiko mengalami LTFU.

6.4.2 Pengaruh Umur Terhadap LTFU pada Pasien TB MDR

Pada penelitian ini, umur berperan sebagai *confounder* terhadap hubungan tipe pasien dengan LTFU. Umur juga diketahui memiliki efek independen terhadap terjadinya LTFU. Hasil analisis menunjukkan bahwa kelompok umur yang lebih tua (>45 tahun) merupakan faktor yang menyebabkan terjadinya LTFU. Kelompok umur yang lebih tua (>45 tahun) meningkatkan peluang terjadinya LTFU sebesar 63,0% (HR 2,67; 95% CI 1,79-3,97). Risiko LTFU berdasarkan umur berbeda menurut waktu, karena variabel umur berinteraksi dengan waktu. Terjadinya penurunan risiko LTFU menurut umur. Penurunan yang terjadi sebesar 0,95 kali untuk setiap perubahan waktu sebesar 1 unit.

Hasil studi ini sejalan dengan studi yang dilakukan di Philipina. Studi tersebut menyatakan bahwa umur yang lebih tua (>45 tahun) meningkatkan risiko terjadinya LTFU pasien TB MDR sebanyak 43,5% (OR_{adjusted} 1,77; 95% CI: 1,10-2,87) (Lalor et al., 2013). Studi yang dilakukan di Nigeria juga mendapatkan hasil yang sama bahwa umur yang lebih tua memiliki risiko yang lebih tinggi untuk terjadinya LTFU. Orang yang lebih tua dapat memikul tanggung jawab keluarga lebih banyak. Sebagai akibatnya, mereka cenderung menghentikan pengobatan / tindak lanjut ketika mereka merasa lebih baik atau ketika mereka memiliki masalah rumah tangga yang lebih mendesak. Lebih lanjut, pasien lama atau lemah mungkin memerlukan pendukung keluarga untuk menemani mereka ke rumah sakit, dan ketiadaan orang ini dapat berarti bahwa pasien melewatkan kunjungan lanjutan (Ifebunandu & Ukwaja, 2012).

6.5 Pengaruh Tipe Pasien Terhadap LTFU pada Pasien TB MDR

Hasil analisis menunjukkan bahwa tipe pasien pernah LTFU, gagal pengobatan kategori 2, dan lain-lain (tidak diketahui riwayat pengobatan TB sebelumnya) merupakan faktor yang mempercepat dan meningkatkan terjadinya LTFU dibandingkan tipe pasien kambuh. Riwayat LTFU meningkatkan peluang terjadinya LTFU sebesar 50% (HR_{adjusted} 2,01; 95% CI 1,18-3,45), dengan kata lain pasien yang pernah LTFU

memiliki risiko LTFU 2,01 kali lebih tinggi dibandingkan pasien yang kembali berobat setelah berhasil pada pengobatan sebelumnya. Gagal pada pengobatan kategori 2 meningkatkan peluang terjadinya LTFU sebesar 53% ($HR_{adjusted}$ 2,13; 95% CI 1,24-3,66), dengan kata lain pasien yang sebelumnya gagal pada pengobatan kategori 2 memiliki risiko LTFU 2,13 kali lebih tinggi dibandingkan pasien yang kembali berobat setelah berhasil pada pengobatan sebelumnya. Tidak diketahuinya riwayat pengobatan TB sebelumnya meningkatkan peluang terjadinya LTFU sebesar 74% ($HR_{adjusted}$ 3,80; 95% CI 1,54-9,36), dengan kata lain pasien yang tidak diketahui riwayat pengobatan TB sebelumnya memiliki risiko LTFU 3,80 kali lebih tinggi dibandingkan pasien yang kembali berobat setelah berhasil pada pengobatan sebelumnya. Hasil studi ini sejalan dengan studi yang dilakukan di Sri Lanka yaitu tipe pasien memiliki pengaruh terhadap LTFU. Studi tersebut menyatakan bahwa pasien TB yang pernah LTFU memiliki odds 2,441 kali (95% CI: 1,030-5,782) lebih tinggi untuk mengalami LTFU dibandingkan dengan pasien TB yang kembali berobat setelah berhasil pada pengobatan sebelumnya. Oleh karena itu, ketika memulai kembali pengobatan pada pasien yang sebelumnya LTFU, pentingnya menekankan mengenai kepatuhan terhadap pengobatan untuk durasi yang cukup lama. Pada pasien-pasien ini, tindak lanjut yang cepat dengan memperoleh dukungan tambahan dari fasilitas perawatan kesehatan setempat mungkin bermanfaat dalam menurunkan LTFU (Pinidiyapathirage et al., 2008).

Studi yang dilakukan oleh Vijay et al. (2003) di kota Bangalore, India, menunjukkan bahwa pasien TB yang pernah LTFU memiliki odds 2,5 kali (95% CI: 1,3-4,9) lebih tinggi untuk mengalami LTFU dibandingkan dengan pasien TB yang kembali berobat setelah berhasil pada pengobatan sebelumnya. Risiko LTFU yang lebih tinggi di antara pasien yang menjalani pengobatan ulang dapat dikaitkan dengan mayoritas (78%) dari tipe pengobatan setelah LTFU yang pernah menginterupsi pada pengobatan sebelumnya. Pengawasan yang ketat dikombinasikan dengan motivasi dan memastikan kenyamanan DOT (dalam hal waktu dan jarak) kepada orang-orang yang terbiasa LTFU dimulai sejak inisiasi pengobatan sehingga dapat menghasilkan manfaat dalam keberhasilan pengobatan, terutama, karena mayoritas (64%) dari mereka adalah pengobatan ulang.

Hasil studi yang dilakukan oleh Muture et al., (2011) di provinsi Nairobi, Kenya, mendapatkan bahwa pasien TB yang kembali berobat setelah LTFU memiliki odds

2,33 kali (95% CI: 1,16-6,48) lebih tinggi untuk mengalami LTFU dibandingkan dengan pasien TB yang belum pernah diobati (baru) dan pasien yang kembali berobat setelah berhasil pada pengobatan sebelumnya. Studi yang dilakukan oleh Finlay et al. (2012) juga mendapatkan hasil yang sama bahwa pasien yang kembali berobat setelah LTFU memiliki odds 6,4 kali (95% CI: 2,9-14) lebih tinggi untuk mengalami LTFU pada pengobatan berikutnya. Diperlukan upaya untuk mencegah LTFU pertama kali di antara pasien baru, dan metode untuk mengidentifikasi dan mengintervensi dengan cepat terhadap pasien yang sebelumnya pernah LTFU, gagal pengobatan kategori 2, dan pasien yang tidak diketahui riwayat pengobatan TB sebelumnya karena lebih berisiko berisiko mengalami LTFU.

Hasil asosiasi yang didapat dalam studi ini kemungkinan masih dipengaruhi oleh bias dan *residual confounding*. Pada saat pemilihan subjek, masih terdapat kategori tipe pasien lain-lain yang merupakan pasien TB yang riwayat pengobatan sebelumnya tidak jelas atau tidak dapat dipastikan (Kementrian Kesehatan RI, 2013a; World Health Organisation, 2014; World Health Organization, 2008). Selain itu, beberapa variabel yang diduga sebagai *strong confounder* tidak dapat dikumpulkan informasinya dan dikontrol saat analisis sehingga asosiasi yang dihasilkan dalam studi ini masih dipengaruhi oleh adanya efek *residual confounding*.

6.5.1 Pengaruh Jenis Kelamin Terhadap LTFU pada Pasien TB MDR

Hasil analisis menunjukkan bahwa tidak ada hubungan antara jenis kelamin dengan terjadinya LTFU. Pada penelitian ini, jenis kelamin berperan sebagai pemodifikasi efek (*effect modifier*) pada hubungan antara tipe pasien gagal pengobatan kategori 2 dengan terjadinya LTFU. Pada tipe pasien gagal pengobatan kategori 2, jenis kelamin laki-laki menurunkan *hazard* terjadinya LTFU sebesar 0,26 kali dibandingkan pada perempuan. Hasil pada studi ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Gler et al. (2012) bahwa jenis kelamin tidak berhubungan dengan terjadinya LTFU. Hasil studi lain mendapatkan hasil yang berbeda, yaitu terdapat hubungan antara jenis kelamin dengan terjadinya LTFU. Laki-laki memiliki *odds* yang lebih besar untuk mengalami LTFU pada pengobatan TB MDR dibandingkan dengan perempuan. Laki-laki memiliki *odds* 1,43 kali (95% CI 1,15-1,78) lebih tinggi untuk mengalami LTFU dibandingkan dengan perempuan (Muture et al., 2011).

Alasan laki-laki lebih berisiko mengalami LTFU dari perempuan mungkin karena laki-laki merupakan sumber penghasilan utama di keluarga. Adanya penyakit membuat mereka terhalang untuk bekerja yang dapat menghasilkan pendapatan rutin mereka, yang sebagian besar di sektor informal, dan akhirnya mengurangi pendapatan keluarga (Pinidiyapathirage et al., 2008). Dikarenakan keterbatasan pada sumber data, penelitian ini tidak mengukur efek status penggunaan alkohol. LTFU semakin meningkat pada pria yang alkoholik. Alkoholik meningkatkan LTFU sebesar 6,38 kali untuk terjadinya LTFU. Untuk itu, pria yang alkoholik perlu dikonseling dan dimotivasi berulang kali dari awal pengobatan (Vijay et al., 2003).

6.5.2 Pengaruh Rujuk Balik Terhadap LTFU pada Pasien TB MDR

Pada penelitian antara hubungan tipe pasien dan LTFU, rujuk balik berperan sebagai *confounder*. Rujuk balik juga diketahui memiliki efek independen terhadap terjadinya LTFU. Rujuk balik menurunkan peluang terjadinya LTFU sebesar 46% ($HR_{adjusted}$ 0,54; 95% CI 0,35-0,84). Hasil studi ini sejalan dengan studi yang dilakukan di Philipina. Studi tersebut menyatakan bahwa pemindahan pengobatan pasien TB MDR ke fasilitas kesehatan penyedia layanan DOTS yang dekat dengan tempat tinggal pasien (rujuk balik), mampu mengurangi risiko terjadinya LTFU pasien TB MDR sebanyak 70% ($HR_{adjusted}$ 0,3; 95% CI: 0,2-0,7). Rujuk balik dilakukan setelah tenaga kesehatan di faskes DOTS telah dilatih untuk mengelola dan memantau pengobatan dengan obat lini kedua (Gler et al., 2012).

Studi yang dilakukan oleh Keshavjee et al., (2008) di Rusia menunjukkan bahwa pasien TB MDR yang dipindahkan pengobatannya ke faskes DOTS di komunitas mengalami peningkatan kepatuhan pada pengobatan dari 56% menjadi 88%. Pada program ini, pengawasan pengobatan harian pada waktu dan tempat yang dipilih oleh pasien. Perawat bertanggung jawab hanya untuk lima hingga tujuh pasien, dengan tujuan menciptakan rasa kebersamaan dengan pasien. keluarga dekat, dan rekan pasien. Hasil tersebut dikonfirmasi melalui *systematic review* yang dilakukan oleh Toczec et al. (2012) bahwa keterlibatan petugas kesehatan masyarakat sebagai penyedia DOTS sebagai konteks dari rujuk balik berperan dalam menurunkan tingkat LTFU pada pasien TB MDR.

6.5.3 Pengaruh Umur Terhadap LTFU pada Pasien TB MDR

Pada penelitian ini, umur berperan sebagai *confounder* terhadap hubungan tipe pasien dengan LTFU. Umur juga diketahui memiliki efek independen terhadap terjadinya LTFU. Hasil analisis menunjukkan bahwa kelompok umur yang lebih tua (>45 tahun) merupakan faktor yang menyebabkan terjadinya LTFU. Kelompok umur yang lebih tua (>45 tahun) meningkatkan peluang terjadinya LTFU sebesar 63,0% (HR 2,69; 95% CI 1,81-4,02). Risiko LTFU menurut umur berbeda menurut waktu, karena variabel umur berinteraksi dengan waktu. Terjadinya penurunan risiko LTFU menurut umur. Penurunan yang terjadi sebesar 0,95 kali untuk setiap perubahan waktu sebesar 1 unit.

Hasil studi ini sejalan dengan studi yang dilakukan di Philipina. Studi tersebut menyatakan bahwa umur yang lebih tua (>45 tahun) meningkatkan risiko terjadinya LTFU pasien TB MDR sebanyak 43,5% (OR_{adjusted} 1,77; 95% CI: 1,10-2,87) (Lalor et al., 2013). Studi yang dilakukan di Nigeria juga mendapatkan hasil yang sama bahwa umur yang lebih tua memiliki risiko yang lebih tinggi untuk terjadinya LTFU. Orang yang lebih tua dapat memikul tanggung jawab keluarga lebih banyak. Sebagai akibatnya, mereka cenderung menghentikan pengobatan / tindak lanjut ketika mereka merasa lebih baik atau ketika mereka memiliki masalah rumah tangga yang lebih mendesak. Lebih lanjut, pasien lama atau lemah mungkin memerlukan pendukung keluarga untuk menemani mereka ke rumah sakit, dan ketiadaan orang ini dapat berarti bahwa pasien melewatkan kunjungan lanjutan (Ifebunandu & Ukwaja, 2012).

BAB 7

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang didapat, diperoleh beberapa kesimpulan seperti di bawah ini.

1. Proporsi pasien yang dilakukan rujuk balik sebesar 86,03%. Menurut tipenya, pasien terdiri dari 35,17% pasien kambuh, 5,52% pasien baru, 13,94% pasien pernah LTFU, 23,10% pasien kasus gagal pengobatan kategori 1, 20,29% pasien kasus gagal pengobatan kategori 2, dan 1,9% pasien yang tidak diketahui riwayat pengobatan TB sebelumnya.
2. Proporsi kejadian LTFU sebesar 28,40% dan kumulatif *hazard* LTFU pasien TB MDR pada akhir bulan ke-39 didapatkan sebesar 1,12; sehingga didapatkan *hazard rate* sebesar 2,88/100 orang-bulan, artinya dari 100 pasien TB MDR, akan ditemukan 2 sampai 3 pasien yang mengalami LTFU setiap bulannya.
3. Pasien TB MDR yang dilakukan rujuk balik memiliki kumulatif *hazard* (risiko) LTFU yang lebih kecil dibandingkan pasien yang yang tidak dilakukan rujuk balik, yaitu 0,41 dibanding 1,71. Pasien yang dilakukan rujuk balik memiliki *hazard rate* Rujuk balik menurunkan peluang terjadinya LTFU sebesar 46% dibandingkan tidak dilakukan rujuk balik (HR 0,54; 95% CI 0,35-0,84) pada kondisi variabel tipe pasien dan umur sama (*adjusted*).
4. Untuk tipe pasien yang terdiri dari kambuh, baru, pernah LTFU, gagal pengobatan kategori 1, gagal pengobatan kategori 2, dan tidak diketahui riwayat pengobatan TB sebelumnya, masing-masing memiliki kumulatif *hazard* sebesar 1,13; 0,51; 0,80; 0,44; 0,53; dan 0,66. Tipe pasien pernah LTFU, gagal pengobatan kategori 2 dan tidak diketahui riwayat pengobatan TB sebelumnya meningkatkan peluang terjadinya LTFU masing-masing sebesar 50% (HR 2,02; 95% CI 1,18-3,45), 53% (HR 2,13; 95% CI 1,240-3,66), dan 74% (HR 3,80; 95% CI 1,54-9,36) dibandingkan dengan tipe pasien kambuh (*baseline*) pada kondisi variabel rujuk balik, jenis kelamin, dan umur sama (*adjusted*). Pada laki-laki, efek tipe gagal pengobatan kategori 2 lebih rendah 0,26 kali dibandingkan dengan pasien wanita dengan tipe gagal pengobatan kategori 2.

7.2 Saran

7.2.1 Bagi Institusi Terkait

7.2.1.1 Bagi Rumah Sakit dan Puskesmas

Pencatatan dan pelaporan kasus TB MDR di RS rujukan TB MDR sudah dilakukan, tetapi perlu diperhatikan kelengkapan isian pada *e-TB manager*. Adanya dokumentasi yang baik dapat membantu memantau perkembangan dan keberlanjutan pengobatan pasien. Pasien TB MDR yang tidak dilakukan rujuk balik pengobatan perlu mendapat perhatian lebih, serta perlu diberikan pemahaman mengenai manfaat yang didapat jika dilakukan rujuk balik pengobatan. Rendahnya kepercayaan sebagian pasien TB MDR terhadap kualitas layanan TB MDR di Puskesmas (sebagai fasyankes satelit TB MDR) membuat pasien tersebut enggan dilakukan rujuk balik. Petugas kesehatan perlu meluangkan waktu yang lebih banyak untuk memberikan komunikasi, informasi, dan edukasi mengenai pengobatan TB MDR (baik berupa efek samping yang ditimbulkan karena pengobatan maupun durasi pengobatannya) serta mengenai manfaat rujuk balik kepada pasien TB MDR (khususnya yang tidak mempunyai efek samping berat berat atau penyakit penyerta yang tidak terkontrol) kepada pasien dan keluarga pasien ketika melakukan kunjungan.

Risiko LTFU meningkat pada pasien yang bertipe pernah LTFU, gagal pengobatan kategori 2, dan tidak diketahui riwayat pengobatan TB sebelumnya dibandingkan pasien dengan tipe kambuh, karena tipe kambuh sudah teruji kepatuhannya terhadap pengobatan sebelumnya. Untuk itu, petugas kesehatan perlu melakukan *skrinning* tipe pasien dengan baik untuk mengidentifikasi risiko LTFU berdasarkan tipe pasien sejak awal pasien memulai pengobatan. Bagi tipe pasien pernah LTFU, gagal pengobatan kategori 2, dan tidak diketahui riwayat pengobatan TB sebelumnya yang merupakan tipe yang lebih berisiko mengalami LTFU, perlu dilakukan komunikasi, informasi, dan edukasi kepada pasien dan keluarga pasien secara rutin demi keberlanjutan pengobatan pasien.

7.2.1.2 Bagi Dinas Kesehatan/Program Nasional Pengendalian TB

Dinas Kesehatan maupun Program Nasional Pengendalian TB perlu lebih memperhatikan mengenai masalah LTFU, tidak hanya pada pasien yang sudah resistan

tetapi juga pada pasien yang masih sensitif terhadap OAT karena hasil penelitian mendapatkan bahwa riwayat LTFU terdahulu (bisa ketika pasien masih sensitif obat ataupun ketika sudah resistan) berdampak pada peningkatan risiko terjadinya LTFU pada pengobatan berikutnya.

Dinas Kesehatan maupun Program Nasional Pengendalian TB dapat memberikan dukungan berupa leaflet mengenai pengobatan TB MDR dan manfaat pengobatan pada satelit TB MDR bagi pasien serta meningkatkan bimbingan teknis dan supervisi ke fasilitas kesehatan dalam hal tatalaksana pengobatan dan manajemen pencatatan dan pelaporan pasien TB MDR. Selain itu, Dinas Kesehatan/Program Nasional Pengendalian TB perlu memperkuat jejaring eksternal antar fasilitas pengobatan TB MDR. Diperlukan adanya komunikasi antara faskes yang merujuk balik dengan faskes yang menerima pasien rujuk balik serta *feedback* dari faskes yang menerima pasien rujukan kepada faskes yang merujuk demi terjaminnya keberlanjutan pengobatan pasien pada faskes satelit TB MDR. Jika masih terdapat pasien yang mangkir dari pengobatannya, perlu adanya pelacakan pasien untuk segera ditindaklanjuti keberlanjutan pengobatannya.

7.2.2 Bagi Organisasi Non Pemerintah

Organisasi non pemerintah dapat menjalin kerja sama dengan pemerintah daerah, dinas kesehatan, maupun program nasional dalam upaya pengendalian penyakit tuberkulosis. Organisasi non pemerintah dapat membantu penyediaan bantuan finansial bagi pasien TB MDR selama masa pengobatan, terutama bagi pasien laki-laki karena merupakan sumber penghasilan keluarga. Adanya penyakit pada laki-laki terutama yang berstatus sebagai kepala keluarga dapat mengambat pekerjaan sehingga berdampak pada penurunan penghasilan keluarga. Selain itu, organisasi ini juga dapat melakukan pemberdayaan kader atau masyarakat untuk membantu dalam memantau keberlanjutan dan perkembangan pengobatan pasien TB MDR serta memberikan komunikasi, informasi, maupun edukasi mengenai pengobatan kepada pasien TB MDR.

7.2.3 Bagi Pasien TB MDR

Pasien TB MDR diharapkan dapat lebih memahami mengenai pengobatannya, baik itu efek samping yang ditimbulkan karena pengobatan maupun durasi

pengobatannya sehingga risiko terjadinya LTFU pengobatan dapat diminimalisasi. Pasien juga diharapkan secara aktif mencari informasi mengenai rujuk balik dan manfaatnya bagi pengobatan pasien sehingga termotivasi untuk melakukan rujuk balik karena memiliki kemudahan dalam hal akses ke faskes TB MDR dan biaya yang lebih ringan dibandingkan tidak dirujuk balik. Selain pasien, keluarga pasien juga perlu diberikan edukasi mengenai penyakit pasien, pentingnya melakukan pengobatan, dan manfaat rujuk balik sehingga memahami keharusan melanjutkan pengobatan pasien TB MDR serta mengetahui adanya kemudahan yang didapat jika kelanjutan pengobatan dilakukan dengan rujuk balik.

7.2.4 Bagi Peneliti Selanjutnya

Perlu dilakukan penelitian lanjutan yang juga mengukur variabel potensial *confounding* lainnya, seperti status pekerjaan, kepemilikan rumah, status dipenjara, penggunaan obat terlarang, penggunaan tembakau, penyalahgunaan alkohol, inisiasi pengobatan rawat jalan, tingkat gangguan (interupsi) pengobatan, konversi kultur, status infeksi HIV, dan efek samping yang tidak diperhitungkan dalam studi ini. Dengan demikian, adanya efek *residual confounding* dapat dikurangi. Dapat juga dilakukan penelitian yang memantau waktu terjadinya LTFU dengan tepat sehingga dapat diketahui faktor apa yang memiliki kontribusi terbesar terhadap cepat lambatnya LTFU pada pasien TB MDR, misal dengan melakukan studi kohort prospektif. Selain itu, dapat pula dilakukan penelitian dengan pendekatan *mixed methods* dengan tambahan melakukan wawancara pada petugas kesehatan yang menerima rujukan. Dengan metode wawancara, diharapkan dapat diketahui bagaimana sikap dari petugas kesehatan dalam menangani pasien TB MDR. Studi selanjutnya diharapkan memiliki proporsi sensor yang tidak terlalu besar sehingga asosiasi yang dihasilkan tidak mengalami underestimasi maupun overestimasi.

DAFTAR PUSTAKA

- Andersen, R. M., & Newman, J. F. (1995). *Andersen and Newman Framework of Health Services Utilization The*. <https://doi.org/10.2307/2137284>
- Bartlett, J. (2012). Handling missing data in Stata – a whirlwind tour, (September).
- Bartlett, J., & Carpenter, J. (2013). Module 14 : Missing Data Concepts. Retrieved from https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=6&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwinnN3rgNDbAhUXT30KHVBVA_0QFghgMAU&url=https://www.bristol.ac.uk/2Fcm%2Flearning%2Fmodule-samples%2F14-concepts-example.pdf&usq=AOvVaw1WoQ3skCASHrT1ahV0uvkK
- Besral. (2012). Regresi Cox Multivariat Analisis survival Data Riset Kesehatan. *Jurusan Biostatistik Dan Kependudukan Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia*. Depok: Universitas Indonesia.
- Borgan, Ø. (2005). Nelson – Aalen Estimator. *Encyclopedia of Biostatistics*, (2). <https://doi.org/10.1002/0470011815.b2a11054>
- Brust, J. C. M., Gandhi, N. R., Carrara, H., Osburn, G., & Padayatchi, N. (2010). High treatment failure and default rates for patients with multidrug-resistant tuberculosis in KwaZulu-Natal , South Africa , 2000 – 2003. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 14(June 2009), 413–419. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20202298>
- Burhan, E. (2010). Tuberkulosis Multi Drug Resistance, 535–536.
- Dahlan, M. S. (2014). *Analisis Survival: Dasar-dasar Teori dan Aplikasi Program Stata* (2nd ed.). Jakarta: Sagung Seto.
- Daniel, O., Oladapo, O., & Alausa, O. K. (2006). Default from tuberculosis treatment programme in Sagamu, Nigeria. *Nigerian Journal of Medicine*, 15(63), 7. <https://doi.org/10.4314/njm.v15i1.37119>
- Finlay, A., Lancaster, J., Holtz, T. H., Weyer, K., Miranda, A., & Walt, M. Van Der. (2012). Patient- and provider-level risk factors associated with default from tuberculosis treatment , South Africa , 2002 : a case-control study. *BMC Public Health*, 12(1), 56. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-56>
- Franke, M. F., Appleton, S. C., Bayona, J., Arteaga, F., Llaro, K., Shin, S. S., ... Mitnick, C. D. (2009). Risk Factors and Mortality Associated with Default from Multidrug-Resistant Tuberculosis Treatment. *Clinical Infectious Diseases*, 46(12), 1844–1851. <https://doi.org/10.1086/588292>.Risk
- Gler, M. T., Podewils, L. J., Munez, N., Galipot, M., Quelapio, M. I. D., & Tupasi, T. E. (2012). Impact of Patient and Program Factors on Default During Treatment of Multidrug-resistant Tuberculosis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 16(7), 955–960. <https://doi.org/10.5588/ijtld.11.0502>.Impact
- Harlan, J. (2016). *Data Kosong dan Imputasi Ganda*. Depok: Gunadarma.
- Hastono, S. P. (2016). *Analisis Data pada Bidang Kesehatan* (1st ed.). Jakarta: Rajawali Pers.
- Ho, J., Byrne, A. L., Linh, N. N., Jaramillo, E., & Fox, G. J. (2017). Decentralized care for multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Bulletin of the World Health Organization*, 95(8), 584–593. <https://doi.org/10.2471/BLT.17.193375>
- <https://en.oxforddictionaries.com>. (n.d.). No Title. Retrieved May 25, 2018, from

- <https://en.oxforddictionaries.com>
- Ifebunandu, N. A., & Ukwaja, K. N. (2012). Tuberculosis treatment default in a large tertiary care hospital in urban Nigeria: Prevalence, trend, timing and predictors. *Journal of Infection and Public Health*, 5(5), 340–345. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2012.06.002>
- Javaid, A., Shaheen, Z., Shafqat, M., Khan, A. H., & Ahmad, N. (2017). Risk factors for high death and loss-to-follow-up rates among patients with multidrug-resistant tuberculosis at a programmatic management unit. *American Journal of Infection Control*, 45(2), 190–193. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2016.07.026>
- Kementerian Kesehatan RI. (2013). *Petunjuk Teknis Manajemen Terpadu Pengendalian Tuberkulosisi Resisten Obat*. Jakarta: Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit Dan Penyehatan Lingkungan. <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- Kementerian Kesehatan RI. (2016). Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 67 Tahun 2016 tentang Penanggulangan Tuberkulosis, 163.
- Kemntrian Kesehatan Republik Indonesia. (2014a). *Buku Saku Pengendalian TB-RO untuk Petugas Fasyankes*. Jakarta.
- Kemntrian Kesehatan Republik Indonesia. (2014b). *Pedoman Nasional Pengendalian Tuberkulosis*. Jakarta: Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan.
- Kemntrian Kesehatan RI. (2011). *Rencana Aksi Nasional Programmatic Management of Drug resistance Tuberculosis Pengendalian Tuberkulosis Indonesia: 2011-2014*. Jakarta: Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan.
- Kemntrian Kesehatan RI. (2013a). *Pedoman Manajemen Terpadu Pengendalian TB Resiten Obat*, 1–130. <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- Kemntrian Kesehatan RI. (2013b). *Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran: Tata Laksana Tuberkulosis*. Jakarta: Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan.
- Keshavjee, S., Gelmanova, I. Y., Pasechnikov, A. D., Mishustin, S. P., Andreev, Y. G., Yedilbayev, A., ... Shin, S. S. (2008). Treating multidrug-resistant tuberculosis in Tomsk, Russia: Developing programs that address the linkage between poverty and disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1136, 1–11. <https://doi.org/10.1196/annals.1425.009>
- Klein, J. P., & Moeschberger, M. L. (2003). *SURVIVAL ANALYSIS Techniques for Censored and Truncated Data*. (K. Dietz, M. Gail, K. Krickeberg, J. Samet, & A. Tsiatis, Eds.), *ACM SIGPLAN Notices* (2nd ed.). New York: Springer. <https://doi.org/10.1145/390011.808243>
- Kleinbaum, D. G., & Klein, M. (2014). *Survival Analysis: A Self Learning Text*. (M. Gail, K. Krickeberg, & J. M. Samet, Eds.) (3rd ed.). New York: Springer. <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- Kuchukhidze, G., Kumar, A. M. V., Colombani, P. de, Khogali, M., Nanava, U., Blumberg, H. M., & Kempker, R. R. (2014). Risk Factors Associated With Loss to Follow-up Among Multidrug-resistant Tuberculosis Patients in Georgia G., 4(October).
- Kurbatova, E. V, Taylor, A., Gammino, V. M., Bayona, J., Becerra, M., Danilovitz, M., ... Cegielski, J. P. (2012). Predictors of Poor Outcomes among Patients Treated for Multidrug-resistant tuberculosis at DOTS-plus projects. *Tuberculosis (Edinb)*,

- 92(5), 397–403. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2012.06.003>. Predictors
- Lalor, M. K., Greig, J., Allamuratova, S., Althomsons, S., Tigay, Z., Khaemraev, A., ... Cros, P. (2013). Risk Factors Associated with Default from Multi- and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis Treatment , Uzbekistan : A Retrospective Cohort Analysis. *PLoS ONE*, 8(11). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078364>
- Loveday, M., Wallengren, K., Brust, J., Roberts, J., Voce, A., Margot, B., ... Padayatchi, N. (2015). Community-based care vs. centralised hospitalisation for MDRTB patients, KwaZulu-Natal, South Africa. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 19(2), 163–171. <https://doi.org/10.5588/ijtld.14.0369>
- Murti, B. (2011). Validitas dan Reliabilitas Pengukuran. Solo: Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret.
- Mutare, B. N., Keraka, M. N., Kimuu, P. K., Kabiru, E. W., Ombeka, V. O., & Oguya, F. (2011). Factors associated with default from treatment among tuberculosis patients in nairobi province , Kenya : A case control study. *BMC Public Health*, 11(1), 696. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-11-696>
- Negin, J., Abimbola, S., & Marais, B. J. (2015). Tuberculosis among older adults - time to take notice. *International Journal of Infectious Diseases*, 32, 135–137. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2014.11.018>
- Nurjannah. (2017). Update Kegiatan Program TB. Retrieved from <http://www.tbindonesia.or.id/2017/04/18/materi-monev-2017-makasar-10-13-april-2017/>
- Pinidiyapathirage, J., Senaratne, W., & Wickremasinghe, R. (2008). Prevalence and Predictors of Default With tuberculosis treatment in Sri Lanka. *Southeast Asian Journal Trop Med Public Health*, 39(6), 1076–1082.
- Rebhan, D. P. (2008). Health care utilization: Understanding and applying theories and models of health care seeking behavior. *Disertation*, 1–19. Retrieved from <http://medcontent.metapress.com/index/A65RM03P4874243N.pdf>
- Rosenstock, I. M. (1974). Historical origins of the health belief model. *Health Education & Behavior*, 2(4), 328–335. <https://doi.org/10.1177/109019817400200403>
- Rothman, K. J. (n.d.). *Epidemiologi Modern*. Terjemahan oleh Rossi Sanusi. 1995. Depok: Yayasan Essentia Medica.
- Sanchez-Padilla, E., Marquer, C., Kalon, S., Qayyum, S., Hayrapetyan, A., Varaine, F., ... Bonnet, M. (2016). Reasons for defaulting from drug-resistant tuberculosis treatment in Armenia : A quantitative and qualitative study Reasons for defaulting from drug-resistant tuberculosis treatment in Armenia : a quantitative and qualitative study. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, (February 2014). <https://doi.org/10.5588/ijtld.13.0369>
- Santha, T., Garg, R., Frieden, T. R., Chandrasekaran, V., Subramani, R., Gopi, P. G., ... Narayanan, P. R. (2002). Risk factors associated with default, failure and death among tuberculosis patients treated in a DOTS programme in Tiruvallur District, South India, 2000. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 6(9), 780–788.
- Shringarpure, K. S., Isaakidis, P., Sagili, K. D., & Baxi, R. K. (2015). Loss-To-Follow-Up on Multidrug Resistant Tuberculosis Treatment in Gujarat , India : The WHEN and WHO of It, 1–10. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132543>
- Smith, J., & Noble, H. (2014). Bias in research, 17(4), 100–102.

- <https://doi.org/10.1136/eb-2014-101946>
- Soepandi, P. Z. (2014). Output of Treatment and Cost Variations of TB - MDR / XDR with PMDTDI Strategy in. *Jurnal ARSI*, 19–25.
- Tiemersma, E. W., & Hafidz, F. (2014). Costs faced by (multidrug resistant) tuberculosis patients during diagnosis and treatment Report from a pilot study in Indonesia, (February).
- Toczek, A., Cox, H., Cros, P. du, Cooke, G., & Ford, N. (2012). Strategies for Reducing Treatment Default in Drug-Resistant Tuberculosis: Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 299–307. <https://doi.org/10.5588/ijtld.12.0537>
- U.S. Department of Health and Human Services. (2008). Self-Study Modules on Tuberculosis: Transmission and Pathogenesis of Tuberculosis. Atlanta, Georgia. Retrieved from <https://www.cdc.gov/tb/education/ssmodules/pdfs/module1.pdf>
- Vijay, S., Balasangeswara, V. H., Jagannatha, P. S., Saroja, V. N., & Kumar, P. (2003). Defaults among tuberculosis patients treated under DOTS in Bangalore City: a search for solution. *Indian Journal of Tuberculosis*, 50, 185–195.
- World Health Organisation. (2013). What do we mean by “sex” and “gender”? *World Health Organization*, 2014. Retrieved from <http://www.who.int/gender/whatisgender/en/>
- World Health Organisation. (2014). *Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision*. World Health Organisation. <https://doi.org/WHO/HTM/TB/2013.2>
- World Health Organization. (2002). Gender and tuberculosis control: Perspectives on health seeking behaviour among men and women in Vietnam. *Health Policy*, 52(January), 33–51. [https://doi.org/10.1016/S0168-8510\(00\)00062-2](https://doi.org/10.1016/S0168-8510(00)00062-2)
- World Health Organization. (2008). Guidelines for the Programmatic Management of Drug-resistant Tuberculosis Guidelines for the Programmatic Management of Drug-resistant Tuberculosis. *World Health Organization*, 12–185. <https://doi.org/ISBN 978 92 4 154758 1>
- World Health Organization. (2011). Roadmap to Prevent and Combat Drug-resistant Tuberculosis: the Consolidated Action Plan to Prevent and Combat Multidrug- and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis in the WHO European Region 2011–15. Resolution EUR/RC61/R7. Copenhagen, Denmark: WHO.
- World Health Organization. (2013). *Global Tuberculosis Report 2013*. Geneva, Switzerland.
- World Health Organization. (2014a). *Global Tuberculosis Report 2014*. Geneva, Switzerland.
- World Health Organization. (2014b). *Multidrug-Resistant Tuberculosis (MDR-TB) 2014 Update*. Geneva: WHO Press.
- World Health Organization. (2015). *Global Tuberculosis Report 2015*. Geneva, Switzerland.
- World Health Organization. (2016). *Global Tuberculosis Report 2016*. Geneva, Switzerland.
- World Health Organization. (2017a). *Global Tuberculosis Report 2017*. Geneva, Switzerland.
- World Health Organization. (2017b). WHO _ The top 10 causes of death. Retrieved December 11, 2017, from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Surat Izin Penelitian

	KEMENTERIAN KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA DIREKTORAT JENDERAL PENCEGAHAN DAN PENGENDALIAN PENYAKIT Jalan Percetakan Negara No. 29 Kotak Pos 223 Jakarta 10560 Telepon (021) 4247608 (<i>Hunting</i>) Faksimile (021) 4207807	
Nomor	: PM.01.02/1/ 796 /2018	30 April 2018
Lampiran	:	
Hal	: Persetujuan Penggunaan Data	
Yth. Dekan Bidang Pendidikan, Penelitian, dan Kemahasiswaan Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia Jl. Margonda Raya, Beji, Pondok Cina, Kota Depok, Jawa Barat 16424		
Berdasarkan surat Saudara nomor 3691/UN2.F10.D1/PDP.04.02/2018 tanggal 10 April 2018 mengenai "Permohonan Izin Penggunaan Data" berikut:		
Nama mahasiswa	: Noerfitri	
NPM	: 1506786711	
Peminatan	: Biostatistik	
Nomor Hp	: 082233077027/087886848049	
pada dasarnya kami menyetujui penggunaan data yang dimaksud. Kami harapkan hasil dari kegiatan tersebut dapat dilaporkan kembali kepada kami, untuk dapat dijadikan salah satu referensi dalam program nasional pencegahan dan pengendalian Tuberkulosis Resistan Obat.		
Atas perhatian dan kerjasama Bapak/Ibu, kami sampaikan terima kasih		
		
dr. Wiendra Waworuntu, M.Kes NIP. 196203301997032001		
Tembusan : Direktur Jenderal Pencegahan dan Pengendalian Penyakit		

Lampiran 2 Kuesioner Pengumpulan Data

Identitas Pasien

Nama :
 Umur :
 Jenis Kelamin : 1. Perempuan 2. Laki-laki

Pengobatan TB

Tipe Resistansi :
 Jumlah Obat yang Resistan :
 Tanggal Mulai Pengobatan : ____/____/____
 Nama UPK :
 Nama UPK Satelit 2 TB MDR (Lanjutan Pengobatan) :
 Lokasi Penyakit TB : 1. Ekstra Paru 2. Paru
 Tipe Pasien :

1. Baru
2. Kambuh
3. Pernah/Setelah LTFU
4. Gagal Pengobatan Kategori 1
5. Gagal Pengobatan Kategori 2
6. Lain-lain

Jumlah Pengobatan TB Sebelumnya :
 Status HIV : 1. Negatif 2. Positif 3. Tidak Diketahui
 Efek samping : 1. Ada 2. Tidak Ada 3. Tidak Diketahui
 Hasil Sputum Awal Pengobatan :

1. Tidak Diketahui/Tidak Dilakukan
2. Negatif
3. Scanty (1-9 Batang)
4. 1+
5. 2+
6. 3+

Hasil Kultur :
 1. Tidak Diketahui/Tidak Dilakukan
 2. Negatif
 3. Scanty (1-9 Batang)
 4. 1+
 5. 2+
 6. 3+

Hasil Pemeriksaan Kultur:

Bulan ke-1 : 1. Positif 2. Negatif 3. Tidak Ada Hasil
 Bulan ke-2 : 1. Positif 2. Negatif 3. Tidak Ada Hasil

Bulan ke-3	: 1. Positif	2. Negatif	3. Tidak Ada Hasil
Bulan ke-4	: 1. Positif	2. Negatif	3. Tidak Ada Hasil
Bulan ke-5	: 1. Positif	2. Negatif	3. Tidak Ada Hasil
Bulan ke-6	: 1. Positif	2. Negatif	3. Tidak Ada Hasil
Bulan ke-7	: 1. Positif	2. Negatif	3. Tidak Ada Hasil
Bulan ke-8	: 1. Positif	2. Negatif	3. Tidak Ada Hasil
Bulan ke-9	: 1. Positif	2. Negatif	3. Tidak Ada Hasil
Bulan ke-10	: 1. Positif	2. Negatif	3. Tidak Ada Hasil
Bulan ke-11	: 1. Positif	2. Negatif	3. Tidak Ada Hasil
Bulan ke-12	: 1. Positif	2. Negatif	3. Tidak Ada Hasil
Bulan ke-13	: 1. Positif	2. Negatif	3. Tidak Ada Hasil
Bulan ke-14	: 1. Positif	2. Negatif	3. Tidak Ada Hasil
Bulan ke-15	: 1. Positif	2. Negatif	3. Tidak Ada Hasil
Bulan ke-16	: 1. Positif	2. Negatif	3. Tidak Ada Hasil
Bulan ke-17	: 1. Positif	2. Negatif	3. Tidak Ada Hasil
Bulan ke-18	: 1. Positif	2. Negatif	3. Tidak Ada Hasil
Bulan ke-19	: 1. Positif	2. Negatif	3. Tidak Ada Hasil
Bulan ke-20	: 1. Positif	2. Negatif	3. Tidak Ada Hasil
Bulan ke-21	: 1. Positif	2. Negatif	3. Tidak Ada Hasil
Bulan ke-22	: 1. Positif	2. Negatif	3. Tidak Ada Hasil
Bulan ke-23	: 1. Positif	2. Negatif	3. Tidak Ada Hasil
Bulan ke-24	: 1. Positif	2. Negatif	3. Tidak Ada Hasil

Hasil Akhir Pengobatan

:

1. Sembuh
2. Pengobatan Lengkap
3. LTFU
4. Gagal
5. Meninggal
6. Tidak Diketahui

Tanggal Akhir Pengobatan

: ____/____/____

Lampiran 3 *Output*

- Pengujian asumsi PH

1. Variabel Rujuk Balik

```
. mi estimate, hr: stcox ib(1).tipe_pasien, tvc(tipe_pasien)
```

```
Multiple-imputation estimates          Imputations      =          58
Cox regression: Breslow method for ties Number of obs    =          933
                                         Average RVI      =          0.0000
                                         Largest FMI      =          0.0000
DF adjustment:  Large sample           DF:  min         =      8.69e+63
                                         avg             =      8.69e+63
                                         max             =          .
Model F test:      Equal FMI           F( 6, 6.8e+65)=          3.29
Within VCE type:  OIM                  Prob > F        =          0.0030
```

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
main						
tipe_pasien						
2	1.54094	.397868	1.67	0.094	.9289816	2.556021
3	1.610545	.3196309	2.40	0.016	1.091547	2.376312
4	.9096902	.2023138	-0.43	0.670	.5882847	1.406694
5	.8663316	.2292801	-0.54	0.588	.5157132	1.455325
6	2.292506	.9495403	2.00	0.045	1.018002	5.162646
tvc						
tipe_pasien	.9998465	.0058052	-0.03	0.979	.9885331	1.011289

2. Variabel Tipe Pasien

```
. mi estimate, hr: stcox i.jenis_kelamin, tvc(jenis_kelamin)
```

```
Multiple-imputation estimates           Imputations =          58
Cox regression: Breslow method for ties Number of obs =         933
                                         Average RVI =         0.0000
                                         Largest FMI =         0.0000
DF adjustment:   Large sample           DF:   min =          .
                                         avg   =          .
                                         max   =          .
Model F test:      Equal FMI            F( 2, . ) =         0.13
Within VCE type:   OIM                  Prob > F =         0.8744
```

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
main						
1.jenis_ke~n	.9778852	.1914769	-0.11	0.909	.6662183	1.435355
tvc						
jenis_kela~n	.9956172	.0188113	-0.23	0.816	.959422	1.033178

3. Variabel Jenis Kelamin

```
. mi estimate, hr: stcox i.jenis_kelamin, tvc(jenis_kelamin)
```

```
Multiple-imputation estimates           Imputations =          58
Cox regression: Breslow method for ties Number of obs =         933
                                         Average RVI =         0.0000
                                         Largest FMI =         0.0000
DF adjustment:   Large sample           DF:   min =          .
                                         avg   =          .
                                         max   =          .
Model F test:      Equal FMI            F( 2, . ) =         0.13
Within VCE type:   OIM                  Prob > F =         0.8744
```

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
main						
1.jenis_kelamin	.9778852	.1914769	-0.11	0.909	.6662183	1.435355
tvc						
jenis_kelamin	.9956172	.0188113	-0.23	0.816	.959422	1.033178

4. Variabel Umur

```
. mi estimate, hr: stcox i.umur_kat, tvc(umur_kat)
```

```
Multiple-imputation estimates           Imputations   =          58
Cox regression: Breslow method for ties Number of obs  =          933
                                         Average RVI    =          0.0000
                                         Largest FMI    =          0.0000
DF adjustment:  Large sample           DF:    min     =           .
                                         avg      =           .
                                         max      =           .
Model F test:      Equal FMI           F(  2,         .) =         15.58
Within VCE type:   OIM                 Prob > F      =          0.0000
```

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
main						
1.umur_kat	2.713012	.5432144	4.98	0.000	1.832397	4.016836
tvc						
umur_kat	.953559	.0196239	-2.31	0.021	.9158623	.9928073

5. Variabel Gradasi Sputum Awal Pengobatan

```
. mi estimate, hr: stcox i.gradasi_sputum_awal, tvc(gradasi_sputum_awal)
```

```
Multiple-imputation estimates           Imputations   =          58
Cox regression: Breslow method for ties Number of obs  =          933
                                         Average RVI    =          0.0000
                                         Largest FMI    =          0.0000
DF adjustment:  Large sample           DF:    min     =           .
                                         avg      =           .
                                         max      =           .
Model F test:      Equal FMI           F(  2,         .) =          0.66
Within VCE type:   OIM                 Prob > F      =          0.5194
```

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
main						
2.gradasi_~1	1.151419	.2674977	0.61	0.544	.7302675	1.815451
tvc						
gradasi_sp~1	.9769599	.021062	-1.08	0.280	.9365392	1.019125

6. Variabel Jumlah Obat yang Resistan

```
. mi estimate, hr: stcox i.jumlah_obat_yg_resistan, tvc(jumlah_obat_yg_resista
> n)
```

```
Multiple-imputation estimates          Imputations      =          58
Cox regression: Breslow method for ties Number of obs    =          933
                                         Average RVI      =          0.0000
                                         Largest FMI      =          0.0000
DF adjustment:  Large sample          DF:      min     =      1.31e+66
                                         avg         =      1.31e+66
                                         max         =          .
Model F test:      Equal FMI          F(   3, 1.1e+67) =          0.22
Within VCE type:      OIM              Prob > F        =          0.8796
```

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
main						
jumlah_oba~n						
3	.9217488	.1602738	-0.47	0.639	.6555496	1.296044
4	1.004077	.242177	0.02	0.987	.6258386	1.61091
tvc						
jumlah_oba~n	.996441	.0119038	-0.30	0.765	.973381	1.020047

- Pemodelan Pengaruh Rujuk Balik

1. Pengujian Interaksi

```
. mi estimate, hr: stcox i.Rujuk_balik ib(1).tipe_pasien i.jenis_kelamin i.umur_kat i.gradasi_sputum_awal i.jumlah_obat_yg_resistan i.Rujuk_balik#tipe_pasien i.Rujuk_balik#i.jenis_kelamin i.Rujuk_balik#i.umur_kat i.Rujuk_balik#gradasi_sputum_awal i.Rujuk_balik#jumlah_obat_yg_resistan, tvc( umur_kat )
```

```
Multiple-imputation estimates      Imputations      =      58
Cox regression: Breslow method for ties      Number of obs      =      933
                                          Average RVI      =      .
                                          Largest FMI      =      .
DF adjustment:  Large sample      DF:      min      =      0.00
                                          avg      =      .
                                          max      =      .
Model F test:      Equal FMI      F( 21, 2099.5) =      0.81
Within VCE type:      OIM      Prob > F      =      0.7042
```

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
main						
1.Rujuk_balik	.5824652	.3577004	-0.88	0.379	.1742997	1.94645
tipe_pasien						
2	1.803736	1.066406	1.00	0.319	.5652237	5.756061
3	1.992166	.8655149	1.59	0.113	.8491398	4.673819
4	.9307908	.4478475	-0.15	0.882	.3619715	2.39348
5	1.602559	1.182327	0.64	0.523	.3758789	6.832508
6	.3297433	1.805276	-0.20	0.840	5.77e-06	18857.51
1.jenis_kelamin						
1.umur_kat	2.088028	.7473501	2.06	0.040	1.034495	4.214482
2.gradasi_sputum_awal	1.104067	.4467794	0.24	0.807	.4986912	2.444328
jumlah_obat_yg_resistan						
3	.7281631	.2616528	-0.88	0.378	.3596869	1.47412
4	1.195684	.5864634	0.36	0.716	.4557909	3.13666
Rujuk_balik#tipe_pasien						
1 2	.8451283	.6070547	-0.23	0.815	.2062055	3.463737
1 3	.7169606	.3672335	-0.65	0.516	.2622419	1.960147
1 4	.9028367	.4956807	-0.19	0.852	.30713	2.653971
1 5	.5448481	.4288956	-0.77	0.441	.1159488	2.560263
1 6	6.933041
Rujuk_balik#jenis_kelamin						
1 1	.9263218	.3570202	-0.20	0.843	.434315	1.975691
Rujuk_balik#umur_kat						
1 1	1.402434	.5292693	0.90	0.371	.6682232	2.943361
Rujuk_balik#gradasi_sputum_awal						
1 2	.8342296	.388716	-0.39	0.697	.3338932	2.084316
Rujuk_balik#jumlah_obat_yg_resistan						
1 3	1.39043	.5895839	0.78	0.437	.6046488	3.197387
1 4	.9547227	.5240789	-0.08	0.933	.3243081	2.810585
tvc						
umur_kat	.9536672	.0197362	-2.29	0.022	.9157589	.9931447

2. Gold Standard

```
. mi estimate, hr: stcox i.Rujuk_balik ib(1).tipe_pasien i.jenis_kelamin i.umur_kat i.gradas
> i_sputum_awal i.jumlah_obat_yg_resistan, tvc( umur_kat )
```

```
Multiple-imputation estimates           Imputations      =          58
Cox regression: Breslow method for ties Number of obs     =          933
                                           Average RVI       =          0.1221
                                           Largest FMI       =          0.5228
DF adjustment: Large sample            DF: min          =          212.14
                                           avg              = 2210336.19
                                           max              = 2.56e+07
Model F test: Equal FMI                F( 12,57137.5) =          5.34
Within VCE type: OIM                   Prob > F         =          0.0000
```

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]
main					
1.Rujuk_balik	.532931	.1198186	-2.80	0.006	.3421351 .8301265
tipe_pasien					
2	1.549838	.4108645	1.65	0.098	.9217516 2.605905
3	1.545097	.2817352	2.39	0.017	1.080786 2.208878
4	.8671471	.1526672	-0.81	0.418	.6140897 1.224486
5	.936716	.1798114	-0.34	0.733	.6429983 1.364602
6	1.95507	.7425194	1.77	0.078	.9284788 4.116733
1.jenis_kelamin	.9347708	.1212938	-0.52	0.603	.7248533 1.20548
1.umur_kat	2.69839	.5491776	4.88	0.000	1.810786 4.021077
2.gradasi_sputum_awal	.9528523	.1415041	-0.33	0.745	.7122219 1.274782
jumlah_obat_yg_resistan					
3	.9233803	.1363955	-0.54	0.589	.6912673 1.233432
4	1.123626	.1825185	0.72	0.473	.817238 1.54488
tvc					
umur_kat	.9540487	.0196978	-2.28	0.023	.9162125 .9934474

```
. mi estimate: stcox i.Rujuk_balik ib(1).tipe_pasien i.jenis_kelamin i.umur_kat i.gradasi_sp
> utum_awal i.jumlah_obat_yg_resistan, tvc( umur_kat )
```

```
Multiple-imputation estimates          Imputations      =          58
Cox regression: Breslow method for ties  Number of obs    =          933
                                         Average RVI      =          0.1221
                                         Largest FMI      =          0.5228
DF adjustment: Large sample            DF:      min     =          212.14
                                         avg           = 2210336.19
                                         max           =          2.56e+07
Model F test:      Equal FMI           F( 12,57137.5) =          5.34
Within VCE type:   OIM                 Prob > F        =          0.0000
```

_t	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
main						
1.Rujuk_balik	-.6293634	.2248296	-2.80	0.006	-1.07255	-.1861772
tipe_pasien						
2	.4381503	.2651016	1.65	0.098	-.0814795	.9577801
3	.4350867	.1823414	2.39	0.017	.0776887	.7924846
4	-.1425467	.1760568	-0.81	0.418	-.4876142	.2025209
5	-.0653751	.1919594	-0.34	0.733	-.4416132	.310863
6	.670426	.3797917	1.77	0.078	-.0742078	1.41506
1.jenis_kelamin	-.0674539	.1297578	-0.52	0.603	-.321786	.1868782
1.umur_kat	.9926555	.2035204	4.88	0.000	.5937612	1.39155
2.gradasi_sputum_awal	-.0482954	.1485058	-0.33	0.745	-.3393658	.2427751
jumlah_obat_yg_resistan						
3	-.0797141	.1477132	-0.54	0.589	-.3692287	.2098006
4	.1165607	.1624371	0.72	0.473	-.2018249	.4349463
tvc						
umur_kat	-.0470405	.0206465	-2.28	0.023	-.087507	-.0065741

3. Pengujian Confounding

- Gradasi Keluar

```
. mi estimate, hr: stcox i.Rujuk_balik ib(1).tipe_pasien i.jenis_kelamin i.umur_kat i.jumlah
> _obat_yg_resistan, tvc( umur_kat )
```

```
Multiple-imputation estimates          Imputations    =          58
Cox regression: Breslow method for ties  Number of obs   =          933
                                         Average RVI     =          0.1308
                                         Largest FMI     =          0.5235
DF adjustment:  Large sample           DF:  min        =          211.63
                                         avg            = 2321327.17
                                         max            =          2.47e+07
Model F test:      Equal FMI           F( 11,46305.6) =          5.76
Within VCE type:   OIM                 Prob > F        =          0.0000
```

	_t	Haz. Ratio	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
main							
	1.Rujuk_balik	.533572	.1199038	-2.80	0.006	.3426192	.830949
	tipe_pasien						
	2	1.549983	.4109225	1.65	0.098	.9218147	2.606214
	3	1.545354	.2816372	2.39	0.017	1.081165	2.208839
	4	.8666324	.1525902	-0.81	0.416	.6137062	1.223797
	5	.9368636	.1798285	-0.34	0.734	.6431147	1.364785
	6	1.96856	.7468473	1.79	0.074	.9356205	4.141882
	1.jenis_kelamin	.9351501	.1213332	-0.52	0.605	.7251623	1.205945
	1.umur_kat	2.696673	.5487722	4.87	0.000	1.809708	4.018355
	jumlah_obat_yg_resistan						
	3	.9202813	.1355901	-0.56	0.573	.6894575	1.228383
	4	1.118112	.1810088	0.69	0.490	.8141023	1.535647
tvc							
	umur_kat	.9539859	.0196944	-2.28	0.023	.9161561	.9933778

- Jenis kelamin keluar

```
. mi estimate, hr: stcox i.Rujuk_balik ib(1).tipe_pasien i.umur_kat i.jumlah_obat_yg_resista
> n, tvc( umur_kat )
```

```
Multiple-imputation estimates           Imputations   =           58
Cox regression: Breslow method for ties Number of obs  =           933
                                         Average RVI    =           0.1410
                                         Largest FMI    =           0.5229
DF adjustment:   Large sample           DF:   min     =           212.09
                                         avg      = 2517892.74
                                         max      =           2.44e+07
Model F test:     Equal FMI             F( 10,36825.4) =           6.26
Within VCE type:   OIM                  Prob > F      =           0.0000
```

	_t	Haz. Ratio	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]
main						
	1.Rujuk_balik	.5310043	.1187634	-2.83	0.005	.3416862 .825218
	tipe_pasien					
	2	1.545306	.4095312	1.64	0.101	.9192101 2.597851
	3	1.543485	.2812284	2.38	0.017	1.079951 2.205976
	4	.8662676	.1525418	-0.82	0.415	.6134259 1.223325
	5	.9266901	.1770147	-0.40	0.690	.6372903 1.347509
	6	1.964839	.7469677	1.78	0.076	.9324102 4.140443
	1.umur_kat	2.675912	.5433765	4.85	0.000	1.797315 3.984
	jumlah_obat_yg_resistan					
	3	.9189097	.1353821	-0.57	0.566	.6884385 1.226537
	4	1.11496	.1806097	0.67	0.502	.8116486 1.531619
tvc						
	umur_kat	.9540198	.0196992	-2.28	0.023	.9161809 .9934214

- Jumlah obat keluar

```
. mi estimate, hr: stcox i.Rujuk_balik ib(1).tipe_pasien i.umur_kat, tvc( umur_kat )
```

```
Multiple-imputation estimates           Imputations =          58
Cox regression: Breslow method for ties Number of obs =          933
                                         Average RVI =         0.1650
                                         Largest FMI =         0.5176
DF adjustment:   Large sample           DF:      min =         216.44
                                         avg      = 3793244.61
                                         max      =         2.97e+07
Model F test:      Equal FMI           F(      8,22367.9) =          7.54
Within VCE type:   OIM                 Prob > F   =          0.0000
```

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
main						
1.Rujuk_balik	.5434025	.1197901	-2.77	0.006	.3519037	.8391111
tipe_pasien						
2	1.530765	.4051306	1.61	0.108	.9111965	2.571608
3	1.541585	.2800973	2.38	0.017	1.0797	2.201059
4	.8686975	.1527297	-0.80	0.423	.6154799	1.226093
5	.945311	.1773467	-0.30	0.764	.6544571	1.365426
6	1.980715	.7500199	1.80	0.071	.9427498	4.161476
1.umur_kat	2.669164	.5410353	4.84	0.000	1.794061	3.971121
tvc						
umur_kat	.9537203	.0196838	-2.30	0.022	.9159107	.9930907

- Tipe pasien keluar

```
. mi estimate, hr: stcox i.Rujuk_balik i.umur_kat, tvc( umur_kat )
```

```
Multiple-imputation estimates           Imputations =          58
Cox regression: Breslow method for ties Number of obs =          933
                                         Average RVI =          0.3823
                                         Largest FMI =          0.5306
DF adjustment:   Large sample           DF:      min =          205.95
                                         avg      =          1.05e+07
                                         max      =          3.11e+07
Model F test:      Equal FMI           F(      3, 2150.4) =          13.01
Within VCE type:   OIM                 Prob > F   =          0.0000
```

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
main						
1.Rujuk_balik	.4975021	.1074632	-3.23	0.001	.3249705	.7616333
1.umur_kat	2.597214	.5261791	4.71	0.000	1.746058	3.863284
tvc						
umur_kat	.9540171	.0197275	-2.28	0.023	.916125	.9934765

- Umur keluar

```
. mi estimate, hr: stcox i.Rujuk_balik ib(1).tipe_pasien
```

```
Multiple-imputation estimates           Imputations =          58
Cox regression: Breslow method for ties Number of obs =          933
                                         Average RVI =          0.2143
                                         Largest FMI =          0.5073
DF adjustment:   Large sample           DF:      min =          225.35
                                         avg      =          36469.54
                                         max      =          107219.92
Model F test:      Equal FMI           F(      6,10756.1) =          5.57
Within VCE type:   OIM                 Prob > F   =          0.0000
```

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
1.Rujuk_balik	.5059573	.1098028	-3.14	0.002	.3299049	.7759592
tipe_pasien						
2	1.399479	.3703821	1.27	0.204	.8330424	2.351071
3	1.474099	.2684179	2.13	0.033	1.03163	2.106343
4	.8672131	.1530492	-0.81	0.420	.6136216	1.225606
5	.9038993	.169489	-0.54	0.590	.6259067	1.305361
6	1.935092	.7374274	1.73	0.083	.9166368	4.085132

4. Model akhir

```
. mi estimate, hr: stcox i.Rujuk_balik ib(1).tipe_pasien i.umur_kat, tvc( umur_kat )
```

```
Multiple-imputation estimates          Imputations    =          58
Cox regression: Breslow method for ties Number of obs   =          933
                                         Average RVI     =          0.1650
                                         Largest FMI     =          0.5176
DF adjustment: Large sample           DF: min        =          216.44
                                         avg            = 3793244.61
                                         max            =          2.97e+07
Model F test:      Equal FMI          F( 8,22367.9) =          7.54
Within VCE type:   OIM                Prob > F       =          0.0000
```

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
main						
1.Rujuk_balik	.5434025	.1197901	-2.77	0.006	.3519037	.8391111
tipe_pasien						
2	1.530765	.4051306	1.61	0.108	.9111965	2.571608
3	1.541585	.2800973	2.38	0.017	1.0797	2.201059
4	.8686975	.1527297	-0.80	0.423	.6154799	1.226093
5	.945311	.1773467	-0.30	0.764	.6544571	1.365426
6	1.980715	.7500199	1.80	0.071	.9427498	4.161476
1.umur_kat	2.669164	.5410353	4.84	0.000	1.794061	3.971121
tvc						
umur_kat	.9537203	.0196838	-2.30	0.022	.9159107	.9930907

```
. mi estimate: stcox i.Rujuk_balik ib(1).tipe_pasien i.umur_kat, tvc( umur_kat )
```

```
Multiple-imputation estimates          Imputations    =          58
Cox regression: Breslow method for ties Number of obs   =          933
                                         Average RVI     =          0.1650
                                         Largest FMI     =          0.5176
DF adjustment: Large sample           DF: min        =          216.44
                                         avg            = 3793244.61
                                         max            =          2.97e+07
Model F test:      Equal FMI          F( 8,22367.9) =          7.54
Within VCE type:   OIM                Prob > F       =          0.0000
```

_t	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
main						
1.Rujuk_balik	-.609905	.2204445	-2.77	0.006	-1.044398	-.1754121
tipe_pasien						
2	.4257674	.2646589	1.61	0.108	-.0929967	.9445316
3	.4328108	.1816944	2.38	0.017	.076683	.7889387
4	-.1407603	.1758146	-0.80	0.423	-.485353	.2038323
5	-.0562413	.1876067	-0.30	0.764	-.4239493	.3114668
6	.6834577	.3786612	1.80	0.071	-.0589544	1.42587
1.umur_kat	.9817653	.2026984	4.84	0.000	.584482	1.379049
tvc						
umur_kat	-.0473848	.0206389	-2.30	0.022	-.0878364	-.0069333

```
.
```

- Pemodelan Pengaruh Tipe Pasien

1. Pengujian Interaksi

```
. mi estimate, hr: stcox ib(1).tipe_pasien i.Rujuk_balik i.jenis_kelamin i.umur_kat i
> .gradasi_sputum_awal i.jumlah_obat_yg_resistan i.tipe_pasien#i.Rujuk_balik i.tipe_p
> asien#i.jenis_kelamin i.tipe_pasien#i.umur_kat i.tipe_pasien#i.gradasi_sputum_awal
> i.tipe_pasien#i.jumlah_obat_yg_resistan, tvc( umur_kat)
```

```
Multiple-imputation estimates      Imputations      =      58
Cox regression: Breslow method for ties      Number of obs      =      933
                                          Average RVI      =      .
                                          Largest FMI      =      .
DF adjustment:   Large sample      DF:      min      =      0.00
                                          avg      =      .
                                          max      =      .
Model F test:      Equal FMI      F( 41, 6763.4) =      1.04
Within VCE type:      OIM      Prob > F      =      0.4065
```

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]
main					
tipe_pasien					
2	.656934	.7526747	-0.37	0.714	.0694557 6.213491
3	2.643545	1.685802	1.52	0.128	.7569397 9.232346
4	1.267425	.8482884	0.35	0.723	.3411116 4.709207
5	3.30358	3.204429	1.23	0.219	.4913542 22.21134
6	.5752464	3.499349	-0.09	0.928	3.00e-06 110231.8
1.Rujuk_balik	.6550221	.266201	-1.04	0.299	.2945718 1.456534
1.jenis_kelamin	1.388595	.3210273	1.42	0.156	.8826469 2.184562
1.umur_kat	2.956946	.818407	3.92	0.000	1.718905 5.086685
2.gradasi_sputum-1	.7894604	.2001014	-0.93	0.351	.480374 1.297422
jumlah_obat_yg_r-n					
3	1.291883	.3256164	1.02	0.310	.7882767 2.117227
4	1.20071	.3529718	0.62	0.534	.6748557 2.136315
tipe_pasien#					
Rujuk_balik					
2 1	.9741743	.7858412	-0.03	0.974	.1997796 4.750313
3 1	.6194322	.3303776	-0.90	0.370	.2173181 1.765598
4 1	.8743428	.4897441	-0.24	0.811	.2909744 2.627294
5 1	.6046213	.5126233	-0.59	0.553	.1140282 3.205934
6 1	16.92085
tipe_pasien#					
jenis_kelamin					
2 1	1.022971	.6101702	0.04	0.970	.3177857 3.293002
3 1	.6863059	.2578943	-1.00	0.316	.3285903 1.433444
4 1	.9156619	.3366522	-0.24	0.811	.4454325 1.882298
5 1	.2252516	.0881038	-3.81	0.000	.1046474 .4848498
6 1	.1335355	.1327289	-2.03	0.043	.0190221 .9374207
tipe_pasien#					
umur_kat					
2 1	1.33881	.9416084	0.41	0.678	.3372484 5.314813
3 1	.7577649	.285318	-0.74	0.461	.3622592 1.585074
4 1	.8104012	.2912371	-0.58	0.559	.4006811 1.639084
5 1	1.312835	.5141387	0.70	0.487	.6093351 2.828552
6 1	.6497216	.6073272	-0.46	0.645	.103962 4.060504

tipe_pasien#							
gradasi_sputum_a~1							
2 2	1.405029	1.046165	0.46	0.648	.3265059	6.046158	
3 2	1.54042	.6877345	0.97	0.333	.6421091	3.69547	
4 2	1.276704	.5364106	0.58	0.561	.5603441	2.908878	
5 2	.8992037	.3999361	-0.24	0.811	.376058	2.150113	
6 2	2.301155	2.214522	0.87	0.387	.3486853	15.18651	
tipe_pasien#							
jumlah_obat_yg_r-n							
2 3	1.533812	1.089105	0.60	0.547	.3813591	6.168938	
2 4	2.928479	2.399639	1.31	0.190	.5876837	14.59287	
3 3	.4973872	.2183609	-1.59	0.112	.2103762	1.17596	
3 4	1.179039	.5374659	0.36	0.718	.4825014	2.881097	
4 3	.5828785	.2394763	-1.31	0.189	.26053	1.304062	
4 4	.5697052	.2739556	-1.17	0.242	.2219875	1.462082	
5 3	.7156428	.3580029	-0.67	0.504	.2684396	1.907858	
5 4	1.29467	.6512023	0.51	0.608	.4830552	3.469934	
6 3	.462749	.5347814	-0.67	0.505	.0478851	4.471881	
6 4	.0887007	.120192	-1.79	0.074	.0062293	1.263036	
tvc							
umur_kat	.9562051	.0199767	-2.14	0.032	.9178422	.9961714	

2. Gold Standard

```
. mi estimate, hr: stcox ib(1).tipe_pasien i.Rujuk_balik i.jenis_kelamin i.umur_kat i.gradasi_sputum_awal i.jumlah_obat_yg_resistan i.tipe_pasien#i.jenis_kelamin, tvc( umur_kat)
```

```
Multiple-imputation estimates          Imputations      =      58
Cox regression: Breslow method for ties Number of obs    =     933
                                         Average RVI      =     0.0872
                                         Largest FMI      =     0.5113
DF adjustment:   Large sample          DF:   min        =     221.81
                                         avg        = 1627375.47
                                         max        = 2.49e+07
Model F test:      Equal FMI           F( 17,149343.9)=     4.80
Within VCE type:   OIM                 Prob > F        =     0.0000
```

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
main						
tipe_pasien						
2	1.38233	.6284296	0.71	0.476	.5670679	3.369677
3	2.049175	.5648676	2.60	0.009	1.193809	3.517413
4	.9355639	.2666714	-0.23	0.815	.5351154	1.635684
5	2.141018	.5935742	2.75	0.006	1.243455	3.686471
6	3.6841	1.700308	2.83	0.005	1.490927	9.103458
1.Rujuk_balik	.5312469	.118223	-2.84	0.005	.3426352	.8236845
1.jenis_kelamin	1.381588	.3153217	1.42	0.157	.8832963	2.16098
1.umur_kat	2.707185	.5528696	4.88	0.000	1.814188	4.039741
2.gradasi_sputum_awal	.9150491	.1369854	-0.59	0.553	.682363	1.227081
jumlah_obat_yg_resistan						
3	.9361056	.1393355	-0.44	0.657	.6992393	1.25321
4	1.150273	.1879944	0.86	0.392	.8349845	1.584615
tipe_pasien#jenis_kelamin						
2 1	1.179165	.6479602	0.30	0.764	.4016338	3.461933
3 1	.6128552	.223083	-1.35	0.179	.3002717	1.250839
4 1	.8796567	.3188984	-0.35	0.724	.4322449	1.790179
5 1	.2440947	.0928019	-3.71	0.000	.1158618	.5142526
6 1	.2687567	.2050341	-1.72	0.085	.060249	1.19886
tvc						
umur_kat	.9553653	.0198091	-2.20	0.028	.9173185	.99499

```
. mi estimate: stcox ib(1).tipe_pasien i.Rujuk_balik i.jenis_kelamin i.umur_kat i.gradasi_sp
> utum_awal i.jumlah_obat_yg_resistan i.tipe_pasien#i.jenis_kelamin, tvc( umur_kat )
```

```
Multiple-imputation estimates          Imputations =          58
Cox regression: Breslow method for ties  Number of obs =          933
                                         Average RVI =          0.0872
                                         Largest FMI =          0.5113
DF adjustment: Large sample           DF:      min =          221.81
                                         avg      = 1627375.47
                                         max      = 2.49e+07
Model F test:      Equal FMI           F( 17,149343.9)=          4.80
Within VCE type:   OIM                  Prob > F      =          0.0000
```

_t		Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
main							
tipe_pasien							
	2	.3237703	.4546163	0.71	0.476	-.5672763	1.214817
	3	.7174373	.2756561	2.60	0.009	.1771488	1.257726
	4	-.0666059	.2850382	-0.23	0.815	-.6252729	.4920611
	5	.7612816	.2772392	2.75	0.006	.2178934	1.30467
	6	1.304026	.4615262	2.83	0.005	.3993981	2.208654
	1.Rujuk_balik	-.6325283	.2225386	-2.84	0.005	-1.071089	-.1939677
	1.jenis_kelamin	.3232336	.2282313	1.42	0.157	-.1240946	.7705618
	1.umur_kat	.9959093	.2042231	4.88	0.000	.595638	1.396181
	2.gradasi_sputum_awal	-.0887775	.1497028	-0.59	0.553	-.3821935	.2046384
jumlah_obat_yg_resistan							
	3	-.066027	.1488459	-0.44	0.657	-.3577623	.2257083
	4	.1399995	.1634346	0.86	0.392	-.1803421	.4603412
tipe_pasien#jenis_kelamin							
	2 1	.1648063	.5495078	0.30	0.764	-.9122145	1.241827
	3 1	-.4896266	.3640061	-1.35	0.179	-1.203068	.2238144
	4 1	-.1282236	.3625259	-0.35	0.724	-.8387629	.5823157
	5 1	-1.410199	.3801881	-3.71	0.000	-2.155357	-.6650407
	6 1	-1.313949	.7628988	-1.72	0.085	-2.809269	.1813713
tvc							
	umur_kat	-.0456615	.0207345	-2.20	0.028	-.0863005	-.0050226

3. Pengujian *Confounding*

- Gradasi keluar

```
. mi estimate, hr: stcox ib(1).tipe_pasien i.Rujuk_balik i.jenis_kelamin i.umur_kat i.jumlah
> _obat_yg_resistan i.tipe_pasien#i.jenis_kelamin, tvc( umur_kat)
```

```
Multiple-imputation estimates          Imputations      =          58
Cox regression: Breslow method for ties  Number of obs    =          933
                                         Average RVI      =         0.0913
                                         Largest FMI      =         0.5125
DF adjustment:  Large sample           DF:      min     =         220.74
                                         avg           = 1665119.77
                                         max           =         2.40e+07
Model F test:      Equal FMI           F( 16,129318.5) =          5.05
Within VCE type:   OIM                 Prob > F        =         0.0000
```

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
main						
tipe_pasien						
2	1.379055	.6270268	0.71	0.480	.5656552	3.362106
3	2.021568	.5549695	2.56	0.010	1.180342	3.462335
4	.9246978	.2630503	-0.28	0.783	.5294878	1.614893
5	2.123923	.5879227	2.72	0.007	1.234565	3.653957
6	3.684681	1.698992	2.83	0.005	1.492425	9.09719
1.Rujuk_balik	.5317355	.1183271	-2.84	0.005	.3429522	.8244375
1.jenis_kelamin	1.365395	.3106769	1.37	0.171	.8741335	2.132746
1.umur_kat	2.703875	.5521387	4.87	0.000	1.812042	4.034641
jumlah_obat_yg_resistan						
3	.9299858	.1380185	-0.49	0.625	.6952628	1.243952
4	1.138861	.185431	0.80	0.425	.8276932	1.567011
tipe_pasien#jenis_kelamin						
2 1	1.184544	.6509764	0.31	0.758	.4034256	3.478074
3 1	.6287696	.2271918	-1.28	0.199	.3096906	1.276601
4 1	.8969524	.3238672	-0.30	0.763	.4419987	1.820195
5 1	.2479231	.0939737	-3.68	0.000	.1179433	.5211476
6 1	.2750367	.2096217	-1.69	0.090	.0617462	1.225099
tvc						
umur_kat	.9552869	.0198077	-2.21	0.027	.9172428	.9949089

- Jumlah obat keluar

```
. mi estimate, hr: stcox ib(1).tipe_pasien i.Rujuk_balik i.jenis_kelamin i.umur_kat i.tipe_p
> asien#i.jenis_kelamin, tvc( umur_kat)
```

```
Multiple-imputation estimates          Imputations      =          58
Cox regression: Breslow method for ties Number of obs    =          933
                                         Average RVI      =          0.0968
                                         Largest FMI     =          0.5059
DF adjustment: Large sample            DF: min         =          226.63
                                         avg            = 2251059.40
                                         max           = 2.88e+07
Model F test: Equal FMI                F( 14,101385.8)=          5.66
Within VCE type: OIM                   Prob > F        =          0.0000
```

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
main						
tipe_pasien						
2	1.332535	.6047231	0.63	0.527	.5475004	3.243194
3	2.017439	.5526621	2.56	0.010	1.179276	3.451321
4	.9149666	.2600401	-0.31	0.755	.5241875	1.59707
5	2.130106	.5874081	2.74	0.006	1.240699	3.657092
6	3.803581	1.747025	2.91	0.004	1.545998	9.357859
1.Rujuk_balik	.5448757	.1193432	-2.77	0.006	.3538826	.8389491
1.jenis_kelamin	1.351246	.3067233	1.33	0.185	.8659976	2.108397
1.umur_kat	2.694322	.5492934	4.86	0.000	1.806816	4.017771
tipe_pasien#jenis_kelamin						
2 1	1.240275	.6791198	0.39	0.694	.4240681	3.627443
3 1	.6304851	.2265078	-1.28	0.199	.3117968	1.274905
4 1	.9202528	.3314403	-0.23	0.818	.4542929	1.864139
5 1	.2561129	.0967831	-3.60	0.000	.1221146	.5371498
6 1	.2644667	.2009514	-1.75	0.080	.0596448	1.172653
tvc						
umur_kat	.9550513	.0197895	-2.22	0.026	.9170417	.9946363

- Rujuk keluar

```
. mi estimate, hr: stcox ib(1).tipe_pasien i.jenis_kelamin i.umur_kat i.tipe_pasien#i.jenis_
> kelamin, tvc( umur_kat)
```

```
Multiple-imputation estimates           Imputations      =           58
Cox regression: Breslow method for ties Number of obs     =           933
                                           Average RVI       =           0.0000
                                           Largest FMI       =           0.0000
DF adjustment:   Large sample           DF:      min      =       6.64e+63
                                           avg          =       3.90e+66
                                           max          =           .
Model F test:      Equal FMI            F( 13, 4.9e+66)=           5.39
Within VCE type:   OIM                  Prob > F        =           0.0000
```

	_t	Haz. Ratio	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
main							
	tipe_pasien						
	2	1.494375	.6658499	0.90	0.367	.6240061	3.57874
	3	2.201378	.5904978	2.94	0.003	1.301273	3.724097
	4	.945109	.2660618	-0.20	0.841	.5443227	1.640995
	5	2.063546	.5602935	2.67	0.008	1.211981	3.513437
	6	4.397104	1.960522	3.32	0.001	1.835034	10.53633
	1.jenis_kelamin	1.311228	.294055	1.21	0.227	.8448671	2.035017
	1.umur_kat	2.825408	.5701333	5.15	0.000	1.902475	4.196076
tipe_pasien#jenis_kelamin							
	2 1	1.21733	.6608015	0.36	0.717	.4200992	3.527482
	3 1	.6246596	.222997	-1.32	0.187	.3102939	1.257516
	4 1	.9135078	.3269926	-0.25	0.800	.4529209	1.842477
	5 1	.2547322	.0955832	-3.64	0.000	.122092	.531472
	6 1	.2586781	.1919802	-1.82	0.068	.0603994	1.107864
tvc							
	umur_kat	.9541867	.0197041	-2.27	0.023	.9163383	.9935982

- Umur keluar

```
. mi estimate, hr: stcox ib(1).tipe_pasien i.Rujuk_balik i.jenis_kelamin i.tipe_pasien#i.jen
> is_kelamin
```

```
Multiple-imputation estimates          Imputations      =          58
Cox regression: Breslow method for ties Number of obs    =          933
                                         Average RVI      =          0.1152
                                         Largest FMI     =          0.4991
DF adjustment: Large sample            DF: min         =          232.76
                                         avg            = 118369.16
                                         max           = 362212.66
Model F test: Equal FMI                F( 12,63395.6) =          4.26
Within VCE type: OIM                   Prob > F        =          0.0000
```

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
tipe_pasien						
2	1.305786	.595711	0.58	0.559	.5339902	3.193089
3	1.866793	.5127706	2.27	0.023	1.089635	3.198243
4	.8987297	.2560877	-0.37	0.708	.5141414	1.570998
5	2.045207	.5644278	2.59	0.010	1.190753	3.512793
6	3.478214	1.612292	2.69	0.007	1.402033	8.62888
1.Rujuk_balik	.5043538	.1093237	-3.16	0.002	.329052	.7730473
1.jenis_kelamin	1.437474	.3269	1.60	0.111	.9205001	2.244793
tipe_pasien#jenis_kelamin						
2 1	1.089886	.597437	0.16	0.875	.3722022	3.191417
3 1	.668076	.2404282	-1.12	0.262	.3299838	1.352568
4 1	.9485987	.3421331	-0.15	0.884	.4678179	1.923482
5 1	.2506823	.0947914	-3.66	0.000	.1194686	.5260092
6 1	.297344	.2264587	-1.59	0.111	.0668264	1.323031

4. Model Akhir

```
. mi estimate, hr: stcox ib(1).tipe_pasien i.Rujuk_balik i.jenis_kelamin i.umur_kat i.tipe_p
> asien#i.jenis_kelamin, tvc( umur_kat)
```

```
Multiple-imputation estimates           Imputations      =          58
Cox regression: Breslow method for ties Number of obs     =          933
                                           Average RVI       =          0.0968
                                           Largest FMI       =          0.5059
DF adjustment:   Large sample           DF:      min      =          226.63
                                           avg          = 2251059.40
                                           max          = 2.88e+07
Model F test:      Equal FMI            F( 14,101385.8)=          5.66
Within VCE type:   OIM                  Prob > F       =          0.0000
```

	_t	Haz. Ratio	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
main							
	tipe_pasien						
	2	1.332535	.6047231	0.63	0.527	.5475004	3.243194
	3	2.017439	.5526621	2.56	0.010	1.179276	3.451321
	4	.9149666	.2600401	-0.31	0.755	.5241875	1.59707
	5	2.130106	.5874081	2.74	0.006	1.240699	3.657092
	6	3.803581	1.747025	2.91	0.004	1.545998	9.357859
	1.Rujuk_balik	.5448757	.1193432	-2.77	0.006	.3538826	.8389491
	1.jenis_kelamin	1.351246	.3067233	1.33	0.185	.8659976	2.108397
	1.umur_kat	2.694322	.5492934	4.86	0.000	1.806816	4.017771
tipe_pasien#jenis_kelamin							
	2 1	1.240275	.6791198	0.39	0.694	.4240681	3.627443
	3 1	.6304851	.2265078	-1.28	0.199	.3117968	1.274905
	4 1	.9202528	.3314403	-0.23	0.818	.4542929	1.864139
	5 1	.2561129	.0967831	-3.60	0.000	.1221146	.5371498
	6 1	.2644667	.2009514	-1.75	0.080	.0596448	1.172653
tvc							
	umur_kat	.9550513	.0197895	-2.22	0.026	.9170417	.9946363