



## Faktor yang Berhubungan dengan Kegagalan Pengobatan Tuberkulosis Paru di Kabupaten Klaten

Affiah Maulidia Az Zahro<sup>1✉</sup>, Dyah Mahendrasari Sukendra<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran, Universitas Negeri Semarang, Indonesia

### Info Artikel

*Sejarah Artikel:*

Diterima Mei 2023

Disetujui Juli 2023

Dipublikasikan Oktober 2023

*Keywords:*

*Factors, unsuccessful treatment, pulmonary tuberculosis.*

*DOI:*

<https://doi.org/10.15294/higeia.v7i4.69070>

### Abstrak

Pada tahun 2021, capaian keberhasilan pengobatan tuberkulosis di Kabupaten Klaten yaitu 80,99%. Itu artinya, kegagalan pengobatan sebesar 19,01%, dan belum memenuhi target. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui faktor apa saja yang berhubungan dengan kegagalan pengobatan pasien tuberkulosis paru. Penelitian ini dilakukan bulan September 2022 hingga Maret 2023 dengan jenis penelitian observasional analitik dengan rancangan cross-sectional. Populasi yaitu pasien tuberkulosis paru yang menjalani pengobatan pada bulan Januari tahun 2021 hingga bulan Juni 2022 di Kabupaten Klaten. Sampel dalam penelitian ini berjumlah 710 responden. Data dianalisis menggunakan aplikasi pengolah data dengan uji chi-square/fisher exact test dan regresi logistik. Hasil penelitian menunjukkan bahwa setelah mengontrol variabel lain, secara signifikan riwayat tuberkulosis sebelumnya, usia, dan pekerjaan berturut-turut 2.66, 1.78, dan 1.68 kali lebih besar meningkatkan risiko terjadinya kegagalan pengobatan tuberkulosis paru. Pengoptimalan pengawas minum obat; deteksi dini; promosi kesehatan kepada masyarakat terkait kewaspadaan terhadap tuberkulosis; dan pendidikan kepada pasien serta keluarganya mengenai tuberkulosis dan pengobatannya, maka risiko terjadinya kegagalan pengobatan pada pasien tuberkulosis dapat dikendalikan

### Abstract

*In 2021, the tuberculosis treatment success rate in Klaten Regency was 80.99%. That means the unsuccessful treatment was 19.01% and had not met the target. This study aimed to determine factors associated with unsuccessful treatment in pulmonary tuberculosis patients. This research was conducted from September 2022 to March 2023 as an analytic observational study with a cross-sectional design. The population is pulmonary tuberculosis patients undergoing treatment from January 2021 to June 2022 in Klaten Regency. The sample in this study was 710 respondents. Data were analyzed using a data processing application with the chi-square/fisher exact test and logistic regression. The results showed that after controlling for other variables history of tuberculosis, age, and employment status significantly increased the risk of unsuccessful pulmonary tuberculosis treatment, respectively 2.66, 1.76, and 1.68 times. Optimizing role of drugs supervisors; early detection; promoting health to the public regarding awareness of tuberculosis, and educating patients and their families about tuberculosis and its treatment, so that the risk of unsuccessful treatment in tuberculosis patients can be controlled.*

© 2023 Universitas Negeri Semarang

✉ Alamat korespondensi:

Jl. Kelud Utara III, Kampus Kedokteran UNNES

Kec. Gajahmungkur, Kota Semarang, 50237

E-mail: [affiahmaulidia@students.unnes.ac.id](mailto:affiahmaulidia@students.unnes.ac.id)

## PENDAHULUAN

Hingga saat ini tuberkulosis termasuk penyakit menular yang masih menjadi masalah kesehatan serius (Ratnasari, 2019). Infeksi kronis dan menular ini masih menjadi tantangan dalam bidang kesehatan (Merzistya, 2019). Beban penyakit tuberkulosis ini sangat besar (Przybylski, 2014), bahkan menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas yang tinggi di seluruh dunia (Tadesse, 2014; M. K. Ali, 2017), dan negara berkembang sebagai penyumbang terbanyak kasus tuberkulosis (95%) dan kematian akibat tuberkulosis (98%) di dunia (Safii, 2015).

Namun, pandemi Covid-19 telah membuat jumlah kasus menjadi turun drastis pada tahun 2020, yang sangat tidak mungkin mencerminkan keadaan sebenarnya (Koegelenberg, 2021). Perawatan kesehatan pada tahun 2020 lebih diprioritaskan pada penanganan pandemi Covid-19 yang berakibat tambahan 400.000 kematian akibat tuberkulosis selama 2020 (WHO, 2021). Meskipun jika dilihat terjadi penurunan stabil jumlah kasus tiap tahunnya, jumlah kasus tuberkulosis di Indonesia masih menduduki peringkat ketiga di dunia, dan masih memerlukan perhatian dari seluruh pihak terkait untuk bersama-sama menanggulangi penyakit tuberkulosis di Indonesia (Juliasih, 2020; Kemenkes RI, 2020).

Tren kasus tuberkulosis di Kabupaten Klaten, pada tahun 2016 hingga 2018 mengalami peningkatan yang cukup signifikan, IR (Incidence Rate) pada tahun 2016 yaitu sebesar 72 per 100.000 penduduk, IR pada tahun 2017 adalah 127 per 100.000 penduduk, dan 2018 nilai IR tuberkulosis sebesar 169 per 100.000 penduduk (Dinkes Kab. Klaten, 2022). Namun, menurut data profil kesehatan Kabupaten Klaten 2021, dari tahun 2019 – 2020 mengalami penurunan yang signifikan. Diperkirakan terjadi peristiwa gunung es pada kejadian tuberkulosis di Kabupaten Klaten. Hal ini terlihat pada tahun 2020 – 2021 mulai mengalami peningkatan kasus kembali, IR (Incidence Rate) pada tahun 2021 yaitu sebesar 82 per 100.000 penduduk dan pada

tahun 2022 hingga pertengahan tahun (januari-juni) diketahui sudah terdapat 663 kasus kejadian tuberkulosis (Dinkes Kab. Klaten, 2022).

Berdasarkan hasil penelitian Nuraini (2017), sebagian besar penderita tuberkulosis di Kabupaten Klaten memiliki status gizi kurang. Penderita yang memiliki daya tahan tubuh buruk, respon sistem imun pun akan buruk dan tidak dapat mencegah multiplikasi kuman sehingga dapat berkembang menjadi sakit dalam beberapa bulan kemudian.

Dalam penelitian Utama et al. (2019) Sebesar 94% penderita tuberkulosis di Kabupaten Klaten berpenghasilan di bawah UMR. Pendapatan seseorang ditentukan dari pekerjaan yang dilakukan orang tersebut. Jika tidak bekerja, maka tidak ada pendapatan untuk memenuhi kebutuhan sandang dan pangan. Rendahnya pendapatan akan memicu penurunan kekebalan tubuh seseorang akibat tidak terpenuhinya gizi secara optimal. Selain itu, pendapatan juga berhubungan dengan pemeliharaan kesehatan dan kondisi rumah tinggal.

Keberhasilan pengobatan tuberkulosis dapat dilihat dari evaluasi pengobatan yang dinyatakan sembuh dan pengobatan lengkap, ialah BTA negatif pada akhir pengobatan dan setidaknya dalam satu kali pengobatan sebelumnya (Przybylski, 2014). Sedangkan pengobatan tuberkulosis dikatakan gagal/tidak berhasil apabila BTA pasien positif setelah 5 bulan pengobatan (gagal pengobatan), pasien menghentikan pengobatan selama dua bulan atau lebih (putus berobat), dan pasien meninggal dunia (Nugrahaeni, 2021).

Kegagalan pengobatan tuberkulosis paru merupakan beban kesehatan dan ekonomi (Sawadogo, 2015). Pasien tuberkulosis menjadi sumber infeksi di masyarakat dan dapat mengarah pada kejadian resisten obat, dimana dalam penyembuhannya menjadi lebih sulit. Selain itu, beban ekonomi juga secara tidak langsung dikaitkan dengan fenomena ini. Diperkirakan penderita tuberkulosis akan kehilangan waktu bekerjanya rata-rata 3-4 bulan, hal ini berakibat pada menurunnya

pendapatan tahunan rumah tangganya sekitar 20-30% (Nuraini et al., 2018).

Cakupan pengobatan tuberkulosis merupakan salah satu dari indikator untuk mencapai tujuan strategi akhir tuberkulosis (Torres, 2019). Sesuai dengan rencana aksi nasional program penanggulangan tuberkulosis, Kabupaten Klaten juga memiliki target keberhasilan pengobatan yaitu 90%. Namun pada tahun 2021, capaian keberhasilan pengobatan tuberkulosis di Kabupaten Klaten yaitu 80,99%. Itu artinya, kegagalan pengobatan yang ada di Kabupaten Klaten tahun 2021 sebesar 19,01%. Kabupaten Klaten masih belum memenuhi target keberhasilan pengobatan tuberkulosis.

Terdapat perbedaan dalam penanganan tuberkulosis paru dan ekstraparu. Dimana tuberkulosis paru biasanya diobati dengan kombinasi obat antituberkulosis selama 6-9 bulan. Sedangkan, tuberkulosis ekstraparu dapat memerlukan penanganan lebih lama dan mungkin memerlukan terapi tambahan seperti operasi (Kemenkes RI, 2020). Oleh karenanya, maka penelitian ini akan lebih difokuskan hanya pada tuberkulosis paru.

Pemahaman yang kurang akan betapa seriusnya penyakit tuberkulosis dan hal yang akan terjadi jika tidak menjalani pengobatan secara lengkap akan menyebabkan besarnya kemungkinan terjadinya kegagalan pengobatan (Ariyani, 2016). Sedangkan, waktu untuk pemberian edukasi kepada masyarakat dan pendidikan kepada pasien tuberkulosis beserta keluarganya sangat terbatas dan cenderung dikesampingkan.

Perilaku seseorang atau masyarakat dipengaruhi oleh berbagai faktor, salah satunya yaitu faktor predisposisi (faktor yang berasal dari diri sendiri) seperti usia, jenis kelamin, pekerjaan, pendidikan, riwayat penyakit, dan lain sebagainya. Terdapat pula faktor pemungkin (faktor pendukung terjadinya perilaku) seperti tingkat layanan kesehatan.

Menurut penelitian yang dilakukan oleh Ali (2016), beberapa faktor seperti usia, tempat tinggal, jenis kelamin, pekerjaan, dan dukungan keluarga berpengaruh terhadap kegagalan

pengobatan tuberkulosis paru. Pada penelitian yang dilakukan oleh Choi (2014) juga mengatakan bahwa usia dan status pengobatan tuberkulosis sebelumnya berhubungan dengan kegagalan pengobatan tuberkulosis, kekambuhan, dan kematian.

Tuberkulosis paru tergolong penyakit yang banyak diderita oleh usia produktif dan hingga kini masih menjadi masalah kesehatan (Nurjana, 2015). Terdapat 75% penderita tuberkulosis paru merupakan kelompok usia produktif (Andriani, 2018). Pada penelitian Atif (2014) menunjukkan bahwa jenis kelamin laki-laki memiliki potensi mengalami pengobatan yang tidak berhasil sebesar 2,18 kali lebih tinggi bila dibandingkan dengan perempuan. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh perilaku berisiko seperti status pekerjaan dan waktu aktifitas di luar ruangan yang cenderung lebih tinggi dibandingkan dengan perempuan.

Semakin tinggi tingkatan pelayanan kesehatan, pasien tuberkulosis berisiko mengalami kegagalan pengobatan tuberkulosis. Hal ini dipengaruhi karena beberapa faktor. Pertama jarak tempuh, semakin tinggi tingkatan pelayanan kesehatan diperkirakan akan membutuhkan usaha lebih besar hingga sampai ke rumah sakit karena jarak yang lebih jauh (Sangadah, 2012). Selain itu, pasien yang datang ke rumah sakit sebagian besar adalah pasien dengan status rujukan dari tingkatan pelayanan yang lebih rendah, yang mana pasien tersebut umumnya adalah pasien dengan komplikasi dan membutuhkan penanganan yang lebih serius di rumah sakit.

Pasien putus berobat dari pengobatan ulang paling sering terjadi pada mereka yang gagal dari pengobatan awal, sedangkan kegagalan pengobatan paling sering terjadi pada mereka yang mengalami kegagalan juga pada pengobatan sebelumnya. OAT kategori 1 diberikan pada pasien baru, dan kategori 2 diberikan pada pasien yang memiliki sebelumnya telah riwayat tuberkulosis (Pratiwi et al., 2018). Durasi konsumsi OAT kategori 1 adalah 6 bulan dan kategori 2 yaitu 8 bulan (Ningsih et al., 2022). Dengan durasi konsumsi obat yang lebih lama, pasien yang memiliki

riwayat tuberkulosis sebelumnya cenderung lebih lalai dan mudah bosan, mengakibatkan kemungkinan kegagalan pengobatan kembali menjadi semakin besar.

Faktor-faktor seperti usia, jenis kelamin, pekerjaan, tingkat pelayanan kesehatan, dan riwayat tuberkulosis sebelumnya diduga menjadi penyebab tidak langsung kegagalan pengobatan tuberkulosis. Meskipun demikian penting untuk dilakukan penelitian, karena faktor seperti usia, jenis kelamin, pekerjaan, tingkat pelayanan kesehatan, dan riwayat tuberkulosis sebelumnya tetap menentukan terjadinya perilaku seseorang, apakah akan menjalani pengobatan tuberkulosis dengan baik dan sembuh atau mengalami kegagalan pengobatan. Dengan adanya penelitian tentang faktor ini diharapkan dari tingkat pelayanan kesehatan sebagai perpanjangan tangan pemerintah dapat memberikan penyuluhan lebih terfokus pada penderita tuberkulosis yang memiliki faktor risiko bawaan, dengan harapan dapat menurunkan angka kegagalan pengobatan tuberkulosis.

Terdapat variabel pembeda yang membedakan dengan penelitian sebelumnya yaitu tingkat pelayanan kesehatan dan riwayat tuberkulosis sebelumnya. Tingginya angka kegagalan pengobatan tuberkulosis paru di Kabupaten Klaten, peneliti memutuskan untuk melakukan penelitian tentang faktor apa saja yang berhubungan dengan kegagalan pengobatan tuberkulosis paru di Kabupaten Klaten.

## **METODE**

Penelitian ini dilakukan di Kabupaten Klaten, jenis penelitian yang digunakan yaitu observasional analitik dengan rancangan penelitian cross-sectional. Keseluruhan data yang digunakan dalam penelitian ini bersumber dari data sekunder penderita tuberkulosis paru di Kabupaten Klaten yang didapat dari Dinas kesehatan Kabupaten Klaten bulan Januari tahun 2021 hingga bulan Juni 2022. Banyak variabel terkait dengan kegagalan pengobatan yang tidak diikutsertakan dalam penelitian ini.

Variabel yang diteliti terbatas hanya pada variabel yang ada dalam data sekunder yang terekap di Dinas Kesehatan Kabupaten Klaten. Instrumen yang dipilih untuk pengumpulan data yaitu lembar observasi. Lembar observasi ini digunakan untuk memindahkan data variabel yang dibutuhkan untuk penelitian dari catatan milik Dinas Kesehatan Kabupaten Klaten.

Terdapat variabel dependen dan independen dalam penelitian ini. Variabel independen (bebas) terdiri dari usia, jenis kelamin, pekerjaan, tingkat pelayanan kesehatan, dan riwayat pengobatan sebelumnya. Variabel dependen (terikat) dalam penelitian ini yaitu kejadian kegagalan pengobatan tuberkulosis paru.

Sampel dalam penelitian ini adalah penderita tuberkulosis paru yang menjalani pengobatan di Kabupaten Klaten bulan Januari tahun 2021 hingga bulan Juni 2022 dan telah mendapat hasil evaluasi pengobatan. Kriteria inklusi dalam sampel ini yaitu pasien tuberkulosis paru yang telah mendapat hasil evaluasi pengobatan, berusia lebih dari 14 tahun, dan memiliki catatan data yang lengkap di Dinkes Kab. Klaten. Sedangkan kriteria eksklusi yaitu penderita tuberkulosis ekstraparu yang telah mendapat hasil evaluasi pengobatan, dan pasien tuberkulosis dengan catatan data tidak lengkap.

Populasi penelitian ini adalah seluruh pasien tuberkulosis paru yang berobat pada bulan Januari tahun 2021 hingga bulan Juni 2022 di wilayah kerja Dinas Kesehatan Kabupaten Klaten, yaitu sebanyak 1674 penderita tuberkulosis. Teknik pengambilan sampel dalam penelitian ini yaitu total populasi, artinya semua anggota populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi digunakan sebagai sampel. Setelah dilakukan cleaning data, jumlah sampel pada penelitian ini yaitu sebanyak 710 penderita tuberkulosis paru.

Proses analisis data pada penelitian ini dilakukan analisis univariat, bivariat, dan multivariat menggunakan aplikasi pengolahan data. Analisis univariat disajikan dalam bentuk tabel frekuensi dan presentase. Analisis bivariat dilakukan dengan menggunakan uji chi-

square/fisher exact test. Selanjutnya, pada penelitian ini uji regresi logistik digunakan untuk analisis multivariat.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan analisis univariat, didapat karakteristik responden berdasarkan kategori usia, jenis kelamin, pekerjaan, tingkat pelayanan kesehatan, dan riwayat pengobatan sebelumnya. Proporsi sampel yang berusia produktif (15-58 tahun) sebanyak 533 orang (75,07%) dan usia tidak produktif (>58 tahun) sebanyak 177 orang (24,93%). Sebagian besar sampel berjenis kelamin laki-laki yaitu sebanyak 437 orang (61,55%) dan jenis kelamin perempuan sebanyak 273 orang (38,45%). Untuk kategori pekerjaan, jumlah sampel yang bekerja sebanyak 460 orang (64,79%), dan tidak bekerja sebanyak 250 orang (35,21%).

Pada tingkat layanan kesehatan, diketahui sebagian besar sampel menjalani pengobatan di rumah sakit yaitu sebanyak 478 orang (67,32%). Selain di rumah sakit, responden lain juga menjalani pengobatan di balkesmas sebanyak 101 orang (14,23%), dan puskesmas sebanyak 131 orang (18,45%). Pada riwayat tuberkulosis sebelumnya, pasien tuberkulosis paru yang sebelumnya pernah mengalami tuberkulosis (pasien kambuh, putus berobat, dan gagal pengobatan) yaitu sebanyak 32 orang (4,37%), dan pasien yang belum pernah mengalami tuberkulosis sebelumnya (pasien baru) yaitu sebanyak 678 orang

(95,63%). Pada variabel dependen yaitu hasil akhir pengobatan, pasien yang mengalami kegagalan pengobatan yaitu sebanyak 126 orang (17,75%), dan pasien yang mengalami keberhasilan pengobatan yaitu sebanyak 584 orang (82,25%).

Berdasarkan hasil analisis bivariat menggunakan chi-square, pengaruh variabel usia terhadap kegagalan pengobatan tuberkulosis paru di Kabupaten Klaten didapatkan hasil (p-value = 0.02) dengan Prevelance Ratio (PR) sebesar 1.51 dan nilai lower dan upper CI yaitu 1.08 – 2.10. Hasil analisis ini menunjukkan bahwa variabel usia berpengaruh secara signifikan terhadap kegagalan pengobatan tuberkulosis paru. Pasien tuberkulosis paru yang berusia tidak produktif (>58 tahun) memiliki risiko 1.51 kali lipat untuk mengalami kegagalan pengobatan tuberkulosis paru, dibandingkan dengan pasien yang berusia produktif (15-58 tahun).

Usia produktif (15-58 tahun) merupakan rentang usia yang paling banyak ditemukan menderita tuberkulosis paru. Akan tetapi, sistem imun pada seseorang akan menurun pada usia lanjut (tidak produktif) sehingga sangat rentan terhadap berbagai penyakit termasuk tuberkulosis paru (Sangadah, 2012). Hal ini sejalan dengan penelitian Gebrezgabier (2016), yang menyatakan bahwa kelompok usia tidak produktif meningkatkan risiko mengalami kegagalan pengobatan tuberkulosis paru. Hal ini disebabkan pada pasien tuberkulosis paru tidak produktif umumnya meningkatkan terkena

**Tabel 1.** Distribusi Frekuensi Responden

Variabel	Kategori	f	%
Usia	Tidak produktif	177	24,93%
	Produktif	533	75,07%
Jenis Kelamin	Laki-laki	437	61,55%
	Perempuan	273	38,45%
Pekerjaan	Bekerja	460	64,79%
	Tidak bekerja	250	35,21%
Tingkat Pelayanan Kesehatan	Rumah sakit	478	67,32%
	Balkesmas	101	14,23%
	Puskesmas	131	18,45%
Riwayat Tuberkulosis Sebelumnya	Ada	32	4,37%
	Tidak ada	678	95,63%
Hasil Akhir Pengobatan	Gagal	126	17,75%
	Berhasil	584	82,25%

koinfeksi dengan penyakit lain yang mungkin berkontribusi pada hasil pengobatan yang lebih buruk.

Hasil penelitian menyebutkan untuk proporsi jenis kelamin diperoleh bahwa ( $p$ -value = 0.009) dengan Prevalance Ratio (PR) sebesar 1.62 dan nilai lower dan upper CI yaitu 1.13 – 2.33. Jadi jenis kelamin berpengaruh secara signifikan terhadap kegagalan pengobatan tuberkulosis paru. Pasien tuberkulosis paru yang berjenis kelamin laki-laki memiliki risiko 1.62 kali lipat untuk mengalami kegagalan pengobatan tuberkulosis paru, dibandingkan dengan pasien yang berjenis kelamin perempuan. Hal ini sejalan dengan penelitian Dhanaraj (2015) yang menyatakan bahwa pasien tuberkulosis paru yang berjenis kelamin laki-laki memiliki tingkat kecenderungan mengalami pengobatan yang tidak berhasil (gagal) jika dibandingkan dengan perempuan pada semua umur. Hal ini kemungkinan disebabkan karena laki-laki akan cenderung kurang patuh terhadap pengobatan tuberkulosis paru karena alasan ekonomi. Dalam berbagai budaya, laki-laki adalah penyumbang utama pendapatan keluarga yang menyebabkan memiliki waktu yang lebih sedikit untuk kunjungan medis ke klinik kesehatan (Tachfouti, 2013).

Pasien berjenis kelamin laki-laki memiliki kecenderungan mengalami kegagalan pengobatan karena lebih cepat bosan untuk mengkonsumsi obat tuberkulosis dalam jangka waktu yang panjang, merasa sudah sembuh, dan faktor kesibukan pekerjaan. Selain itu, pola hidup laki-laki yang cenderung tidak sehat seperti merokok dan minum minuman beralkohol dapat menurunkan sistem imun tubuh dan menyebabkan lebih mudah terpapar agen penyakit, tidak terkecuali penyakit tuberkulosis. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa jika dibandingkan dengan perempuan, laki-laki mempunyai aktifitas yang lebih tinggi sehingga lebih besar kemungkinan untuk terpapar agen penyakit tuberkulosis dibandingkan perempuan (Lestari, 2022).

Berdasarkan hasil analisis bivariat, pengaruh variabel pekerjaan terhadap kegagalan

pengobatan tuberkulosis paru di Kabupaten Klaten didapatkan hasil ( $p$ -value = 0.04) dengan Prevalance Ratio (PR) sebesar 1.47 dan nilai lower dan upper CI yaitu 1.02 – 2.11. Jadi dapat disimpulkan hasil analisis tersebut menunjukkan bahwa variabel pekerjaan berpengaruh secara signifikan terhadap kegagalan pengobatan tuberkulosis paru. Pasien tuberkulosis paru yang memiliki pekerjaan memiliki risiko 1.47 kali lipat untuk mengalami kegagalan pengobatan tuberkulosis paru, dibandingkan dengan pasien yang tidak bekerja.

Salah satu pendekatan yang mempengaruhi kegagalan pengobatan tuberkulosis adalah status sosial. Pendekatan ini dilakukan atas dasar pada asumsi bahwa seseorang yang memiliki latar belakang tertentu (bekerja atau tidak bekerja) akan mempunyai pandangan yang berbeda terhadap penanganan kesehatannya (Sangadah, 2012). Pasien yang tidak bekerja, memiliki lebih banyak waktu untuk bisa mengurus dirinya semasa sakit, dapat fokus pada kesehatannya merupakan faktor yang protektif terhadap kegagalan pengobatan tuberkulosis paru. Ini sejalan dengan penelitian Senewe (2002), yang memperlihatkan adanya pengaruh yang signifikan antara jenis pekerjaan dengan kegagalan pengobatan tuberkulosis. Faktor lingkungan kerja yang buruk dapat mendukung untuk terinfeksi tuberkulosis, jenis pekerjaan tersebut diantaranya supir, buruh, dll (Nurkumalasari et al., 2016).

Pada tabel 2 dapat dilihat bahwa untuk variabel tingkat pelayanan kesehatan balkesmas diperoleh  $p$ -value = 0.08 dan pada tingkat layanan kesehatan rumah sakit diperoleh  $p$ -value = 0.06. Jadi hasil analisis tersebut menunjukkan bahwa variabel tingkat pelayanan kesehatan tidak berpengaruh secara signifikan terhadap kegagalan pengobatan tuberkulosis paru di Kabupaten Klaten. Meskipun dikatakan bahwa dibandingkan dengan pasien yang berobat di puskesmas, rumah sakit memiliki lebih banyak pasien tuberkulosis paru dengan penyerta, yang mana berkemungkinan lebih besar mengalami kegagalan pengobatan, namun

hasil analisis bivariat menyatakan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara fasilitas layanan kesehatan dan kegagalan pengobatan tuberkulosis paru di Kabupaten Klaten. Hubungan yang saling mendukung antara penderita tuberkulosis, pelayanan kesehatan, serta keyakinan dari penderita terhadap pelayanan kesehatan yang signifikan merupakan faktor penting bagi penderita untuk menyelesaikan pengobatannya. Komitmen daerah untuk membiayai program pengobatan tuberkulosis berpengaruh dalam hasil yang didapat, pengobatan yang dilakukan baik di puskesmas, balkesmas, maupun rumah sakit memiliki kualitas yang sama dan merata (Sangadah, 2012).

Berdasarkan hasil analisis bivariat menggunakan chi-square, pengaruh variabel riwayat tuberkulosis sebelumnya terhadap kegagalan pengobatan pasien tuberkulosis paru di Kabupaten Klaten didapat hasil ( $p$ -value = 0.02) dengan Prevalance Ratio (PR) sebesar 2.00 dan nilai lower dan upper CI yaitu 1.22 – 3.36. Hasil analisis ini menunjukkan bahwa variabel riwayat tuberkulosis sebelumnya berpengaruh signifikan terhadap kegagalan pengobatan tuberkulosis paru.

Pasien tuberkulosis paru yang sebelumnya telah mengalami tuberkulosis baik kambuh, putus berobat ataupun gagal pengobatan memiliki risiko 2 kali lipat untuk mengalami kegagalan pengobatan tuberkulosis, dibandingkan dengan pasien tuberkulosis baru (tidak memiliki riwayat tuberkulosis sebelumnya). Jadi variabel riwayat tuberkulosis sebelumnya merupakan faktor risiko yang mempengaruhi kegagalan pengobatan tuberkulosis paru.

Pasien tuberkulosis baru yang mengalami kegagalan pengobatan sebesar 17% sedangkan pada pasien lama (yang mempunyai riwayat tuberkulosis sebelumnya) terjadi kegagalan pengobatan sebesar 29% (Surjana, 2008). Penelitian Kalhori (2008) juga menyatakan bahwa pasien dengan riwayat tuberkulosis sebelumnya memiliki kemungkinan lebih besar untuk terjadi kegagalan pengobatan dibandingkan dengan pasien baru.

Riwayat tuberkulosis berkaitan dengan pengobatan yang diberikan, Kategori OAT dibagi menjadi 2 yaitu kategori 1 untuk pasien pasien baru dan kategori 2 untuk pasien yang memiliki riwayat tuberkulosis sebelumnya (pasien putus berobat, gagal pengobatan, dan kambuh) (Kemenkes RI, 2020). Durasi konsumsi OAT kategori 1 yaitu 2 bulan fase intensif, dan 4 bulan fase lanjutan. Sedangkan durasi konsumsi OAT kategori 2 cenderung lebih lama, yaitu 3 bulan fase intensif, dan 5 bulan fase lanjutan (Ningsih, 2022). Dengan durasi konsumsi OAT kategori 2 yang lebih lama dibandingkan dengan kategori 1, menyebabkan pasien yang memiliki riwayat tuberkulosis cenderung lebih lalai dan mudah bosan selama mengkonsumsi obat, dan mengakibatkan kemungkinan terjadi kegagalan pengobatan kembali menjadi semakin besar. Adanya riwayat tuberkulosis tersebut dapat menimbulkan masalah karena meningkatkan kemungkinan resistensi obat anti tuberkulosis. Bahaya dari resisten obat yaitu pasien tuberkulosis terserang kuman yang lebih kuat sehingga sukar untuk diobati dan tingkat keberhasilan pengobatan yang rendah (Naomi, 2016).

Selanjutnya, variabel dengan nilai  $p < 0,25$  akan dianalisis menggunakan uji regresi logistik guna mengetahui variabel mana yang memiliki kontribusi kuat dalam mempengaruhi kegagalan pengobatan tuberkulosis paru. Berdasarkan tabel 2, variabel yang dapat lanjut pada uji multivariat adalah usia, jenis kelamin, fasilitas layanan kesehatan, pekerjaan, dan riwayat tuberkulosis sebelumnya.

Setelah mengontrol variabel lain, terdapat 3 variabel yang secara signifikan tetap mempengaruhi kegagalan pengobatan tuberkulosis paru secara berturut turut, yaitu riwayat tuberkulosis sebelumnya ( $p=0.01$ ; adjPR=2.66; IK 95%=1.24-5.72), usia ( $p=0.01$ ; adjPR=1.78; IK 95%=1.17-2.72), dan pekerjaan ( $p=0.02$ ; adjPR=1.68; IK 95%=1.09-2.60).

Berdasarkan hasil analisis multivariat menggunakan regresi logistik, penderita tuberkulosis paru yang memiliki Riwayat tuberkulosis sebelumnya berisiko 2.66 kali lebih

**Tabel 2.** Hasil Bivariat Hubungan antar Variabel dengan Kegagalan Pengobatan Tuberkulosis paru

Variabel	Kategori	p-value	PR	Keterangan
Usia	Tidak produktif	0.02	1.51 (1.08-2.10)	Ada Hubungan
	Produktif			
Jenis Kelamin	Laki-laki	< 0.01	1.62 (1.13-2.33)	Ada Hubungan
	Perempuan			
Pekerjaan	Bekerja	0.04	1.47 (1.02-2.11)	Ada Hubungan
	Tidak bekerja			
Tingkat Pelayanan Kesehatan	Rumah sakit	0.06	1.64 (0.99-2.74)	Tidak Ada Hubungan
	Balkesmas	0.08	1.82 (0.99-3.34)	Tidak Ada Hubungan
	Puskesmas	Ref	Ref	-
Riwayat Tuberkulosis Sebelumnya	Ada	0.02	2.00 (1.22-3.36)	Ada Hubungan
	Tidak ada			

besar mengalami kegagalan pengobatan kembali dibandingkan dengan penderita tuberkulosis paru yang tidak memiliki riwayat tuberkulosis (pasien baru). Hal ini sejalan dengan penelitian Sangadah (2012) yang menyatakan bahwa pasien memiliki riwayat tuberkulosis cenderung untuk mengulangi kegagalan pengobatannya dibandingkan dengan pasien tuberkulosis baru. Hasil evaluasi pengobatan seringkali berakhir buruk (mengalami kegagalan), terutama pada pasien yang memiliki riwayat tuberkulosis.

Kegagalan pengobatan merupakan salah satu penyebab terjadinya resisten obat yang dipengaruhi oleh lamanya pengobatan, kepatuhan minum obat, daya tahan tubuh, serta faktor sosial ekonomi penderita (Wahyuni & Cahyati, 2020). Durasi lamanya pengobatan tuberkulosis kategori 1 (untuk pasien yang tidak memiliki riwayat tuberkulosis) adalah selama 6 bulan dan kategori 2 (untuk pasien yang memiliki riwayat tuberkulosis) yaitu selama 8 bulan (Pratiwi, 2018). Dengan durasi konsumsi OAT kategori 2 yang lebih lama dibandingkan dengan kategori 1, menyebabkan kemungkinan terjadi kegagalan pengobatan kembali bagi pasien yang memiliki riwayat tuberkulosis menjadi semakin besar. Dengan adanya

pengoptimalan peran PMO (pengawas menelan obat) dalam pengobatan tuberkulosis dan pemberian edukasi kepada pasien beserta PMO diharapkan dapat mengurangi kejadian kegagalan pengobatan, yang mana juga akan mengurangi kemungkinan terjadinya resisten obat.

Penderita tuberkulosis paru yang berusia tidak produktif (diatas 58 tahun) berisiko 1,78 kali lebih besar mengalami kegagalan pengobatan dibandingkan dengan penderita tuberkulosis paru yang berusia produktif. Pada penelitian Przybylski (2014) mengatakan bahwa pasien usia tidak produktif memiliki peluang 3.76 kali untuk mengalami kegagalan pengobatan tuberkulosis paru dibandingkan pasien yang lebih muda (usia produktif). Pada usia produktif memiliki sistem imun yang lebih baik dari pada usia tidak produktif. Selain itu, pada usia produktif seseorang akan cenderung lebih mudah memahami informasi dan menerima intervensi sosial yang diberikan untuk pasien tuberkulosis dalam melakukan pengobatannya (Andayani, 2020). Maka variabel usia merupakan faktor yang mempengaruhi kegagalan pengobatan Tuberkulosis paru. Dengan adanya deteksi dini



**Tabel 3.** Uji Regresi Logistik Variabel yang Paling Berpengaruh Terhadap Kegagalan Pengobatan Tuberkulosis paru

Variabel	B	Wald	Nilai P	adjPR (IK 95%)
Usia	0.57	7.10	0.01	1.78 (1.17-2.72)
Pekerjaan	0.52	5.52	0.02	1.68 (1.09-2.60)
Riwayat tuberkulosis sebelumnya	0.98	6.30	0.01	2.66 (1.24-5.72)

pada usia berisiko (usia tidak produktif) dapat membantu mencegah terjadinya kegagalan pengobatan tuberkulosis paru.

Setelah mengontrol variabel lain, Penderita tuberkulosis paru yang bekerja berisiko 1.68 kali lebih besar mengalami kegagalan pengobatan dibandingkan dengan penderita tuberkulosis yang tidak bekerja. Ini sejalan dengan penelitian Senewe (2002), yang memperlihatkan adanya pengaruh yang signifikan antara jenis pekerjaan dengan kegagalan pengobatan tuberkulosis. Pasien yang tidak bekerja cenderung lebih patuh dalam menjalani pengobatan tuberkulosis karena lebih memiliki banyak waktu untuk fokus terhadap kesehatannya semasa sakit (Ruditya, 2015). Pemeriksaan dahak secara rutin akan lebih mudah dilakukan oleh pasien yang tidak bekerja karena memiliki mobilitas luar ruangan yang lebih sedikit dibandingkan dengan pasien yang bekerja. Maka, variabel pekerjaan merupakan faktor yang mempengaruhi kegagalan tuberkulosis paru. Dengan adanya peningkatan konseling secara intensif dan berkesinambungan kepada pasien tuberkulosis paru khususnya pasien yang bekerja terkait pentingnya melakukan pemeriksaan secara rutin dan terjadwal, harapannya dapat mengurangi angka kegagalan pengobatan pada pasien tuberkulosis paru.

## PENUTUP

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan maka dapat disimpulkan terdapat hubungan yang signifikan antara usia, jenis kelamin, pekerjaan, dan riwayat tuberkulosis sebelumnya terhadap kegagalan pengobatan tuberkulosis paru di Kabupaten Klaten. Variabel tingkat layanan kesehatan tidak berhubungan secara signifikan terhadap kegagalan pengobatan tuberkulosis paru di Kabupaten Klaten. Setelah mengontrol variabel lain, secara

signifikan riwayat tuberkulosis sebelumnya, usia, dan pekerjaan mempengaruhi kegagalan pengobatan tuberkulosis paru.

Untuk Dinas Kesehatan Kabupaten Klaten diharapkan dapat meningkatkan kualitas dari fasilitas layanan kesehatan khususnya pada tingkat pertama (puskesmas) dalam memberikan promosi kesehatan kepada masyarakat mengenai pentingnya waspada terhadap tuberkulosis, selain itu perlunya pendidikan kepada pasien dan keluarganya mengenai tuberkulosis dan pengobatannya. Pengoptimalan peran PMO dan deteksi dini penyakit tuberkulosis juga dapat dilakukan untuk mengurangi angka kejadian kegagalan pengobatan tuberkulosis. Penelitian ini belum dapat menggambarkan keadaan penderita tuberkulosis paru secara detail, terdapat variabel terkait dengan kegagalan pengobatan yang tidak diikutsertakan dalam penelitian ini, seperti variabel motivasi penderita, dukungan keluarga, efek samping OAT, peran PMO, sikap petugas kesehatan, dan variabel lain yang berhubungan dengan kegagalan pengobatan tuberkulosis paru. Maka bagi peneliti selanjutnya diharapkan dapat melakukan penelitian lanjutan, baik penelitian secara kuantitatif dengan meneliti variabel lain yang belum diteliti dalam penelitian ini atau penelitian kualitatif untuk mengetahui lebih dalam informasi dari penderita tuberkulosis paru.

## DAFTAR PUSTAKA

- Ali, A. O. A., & Prins, M. H. (2016). Patient non adherence to tuberculosis treatment in Sudan: Socio demographic factors influencing non adherence to tuberculosis therapy in Khartoum State. *Pan African Medical Journal*, 25(80), 1–11. <https://doi.org/10.11604/pamj.2016.25.80.9447>

- Ali, M. K., Karanja, S., & Karama, M. (2017). Factors associated with tuberculosis treatment outcomes among tuberculosis patients attending tuberculosis treatment centres in 2016-2017 in Mogadishu, Somalia. *Pan African Medical Journal*, *28*(197), 1–14. <https://doi.org/10.11604/pamj.2017.28.197.13439>
- Andayani, S. (2020). Prediksi Kejadian Penyakit Tuberkulosis Paru Berdasarkan Jenis Kelamin. *Jurnal Keperawatan Muhammadiyah Bengkulu*, *8*(2), 135–140. <https://doi.org/10.36085/jkmu.v8i2.1063>
- Andriani, E., & Prameswari, G. N. (2018). Keterlambatan Berobat Pasien Tuberkulosis Paru di Puskesmas Pringapus. *HIGEIA (Journal of Public Health Research and Development)*, *2*(2), 272–283. <https://doi.org/10.15294/higeia.v2i2.18346>
- Ariyani, H. (2016). Hubungan Tingkat Pengetahuan Dengan Kepatuhan Pada Pengobatan Penderita Tuberkulosis Paru Di Puskesmas Pekauman Kota Banjarmasin, Kalimantan Selatan. *Jurnal Pharmascience*, *03*(02), 23–28.
- Atif, M., Sulaiman, S. A. S., Shafie, A. A., Ali, I., Asif, M., & Babar, Z. U. D. (2014). Treatment outcome of new smear positive pulmonary tuberculosis patients in Penang, Malaysia. *BMC Infectious Diseases*, *14*(399), 1–8. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-399>
- Choi, H., Lee, M., Chen, R. Y., Kim, Y., Yoon, S., Joh, J. S., Park, S. K., Dodd, L. E., Lee, J., Song, T., Cai, Y., Goldfeder, L. C., Via, L. E., Carroll, M. W., Barry, C. E., & Cho, S. N. (2014). Predictors of pulmonary tuberculosis treatment outcomes in South Korea: A prospective cohort study, 2005-2012. *BMC Infectious Diseases*, *14*(360), 1–12. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-360>
- Dhanaraj, B., Papanna, M. K., Adinarayanan, S., Vedachalam, C., Sundaram, V., Shanmugam, S., Sekar, G., Menon, P. A., Wares, F., & Swaminathan, S. (2015). Prevalence and risk factors for adult pulmonary tuberculosis in a metropolitan city of south India. *PLoS ONE*, *10*(4), 1–15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124260>
- Dinkes Kab. Klaten. (2022). *Profil Kesehatan Kabupaten Klaten 2021*. Dinas Kesehatan Kabupaten Klaten.
- Gebrezgabiher, G., Romha, G., Ejeta, E., Asebe, G., Zemene, E., & Ameni, G. (2016). Treatment outcome of tuberculosis patients under directly observed treatment short course and factors affecting outcome in southern Ethiopia: A five-year retrospective study. *PLoS ONE*, *11*(2), 1–10. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150560>
- Hutama, H. I., Riyanti, E., & Kusumawati, A. (2019). Gambaran Perilaku Penderita Tuberculosis Paru Dalam Pencegahan Penularan Tuberculosis Paru Di Kabupaten Klaten. *Jurnal Kesehatan Masyarakat*, *7*(1), 491–500.
- Juliasih, N. N., Mertaniasih, N. M., Hadi, C., Soedarsono, Sari, R. M., & Alfian, I. N. (2020). Factors affecting tuberculosis patients' quality of life in Surabaya, Indonesia. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*, *13*, 1475–1480. <https://doi.org/10.2147/JMDH.S274386>
- Kalhuri, S. R. N., Nasehi, M., & Zeng, X. J. (2008). A logistic regression model to predict high risk patients to fail in tuberculosis treatment course completion. *IAENG International Journal of Applied Mathematics*, *40*(2), 1–6.
- Kemenkes RI. (2020). *Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Tuberculosis*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.

- Koegelenberg, C. F. N., Schoch, O. D., & Lange, C. (2021). Tuberculosis: The Past, the Present and the Future. *Respiration*, *100*, 553–556. <https://doi.org/10.1159/000516509>
- Lestari, N. P. W. A., Dedy, M. A. E., Artawan, I. M., & Febianti, I. (2022). Perbedaan Usia Dan Jenis Kelamin Terhadap Ketuntasan Pengobatan Tb Paru Di Puskesmas Di Kota Kupang. *Cendana Medical Journal*, *23*(1), 24–31. <https://ejurnal.undana.ac.id/index.php/CMJ/article/view/6802/3648>
- Merzistya, A. N. A., & Rahayu, S. R. (2019). Kejadian Putus Berobat Penderita Tuberculosis Paru. *Higeia Journal of Public Health Research and Development*, *3*(2), 298–310.
- Naomi, D. A., Dilangga, P., Ramadhian, M. R., & Marlina, N. (2016). Penatalaksanaan Tuberculosis Paru Kasus Kambuh pada Wanita Usia 32 Tahun di Wilayah Rajabasa. *J Medula Unila*, *6*(1), 20–27.
- Ningsih, A. S. W., Ramadhan, A. M., & Rahmawati, D. (2022). Kajian Literatur Pengobatan Tuberculosis Paru dan Efek Samping Obat Antituberculosis di Indonesia. *Mulawarman Pharmaceuticals Conferences*, *15*, 231–241. <https://doi.org/10.25026/mpc.v15i1.647>
- Nugrahaeni, D. K., & Rosmalaningrum, L. (2021). Risk Factors in Pulmonary Tuberculosis Treatment Failure. *The Indonesian Journal of Public Health*, *16*(1), 12–22. <https://doi.org/10.20473/ijph.v16i1.2021.12-22>
- Nuraini, F. (2017). *Gambaran Profil Penderita Tuberculosis Paru di RSUP Dr Soeradji Tirtonegoro Klaten*. Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Nuraini, Naziah, & Zainaro, M. A. (2018). Pengalaman Putus Obat pada Klien TB yang Mendapatkan Pengobatan OAT dengan Strategi Dots di RS Umum Kabupaten Tangerang Tahun 2016. *Jurnal JKFT*, *3*, 70–80. <https://doi.org/10.31000/jkft.v3i2.1287>
- Nurjana, M. A. (2015). Faktor Risiko Terjadinya Tuberculosis Paru Usia Produktif (15-49 Tahun) di Indonesia. *Media Penelitian Dan Pengembangan Kesehatan*, *25*(3), 163–170.
- Nurkumalasari, Wahyuni, D., & Ningsih, N. (2016). Hubungan Karakteristik Penderita Tuberculosis Paru dengan Hasil Pemeriksaan Dahak di Kabupaten Ogan Ilir. *Jurnal Keperawatan Sriwijaya*, *3*(2), 51–58.
- Pratiwi, E. P., Rohmawaty, E., & Kulsum, I. D. (2018). Efek Samping Obat Anti Tuberculosis Kategori I dan II Pasien Tuberculosis Paru Dewasa di Rumah Sakit Hasan Sadikin. *Indonesian Journal of Clinical Pharmacy*, *7*(4), 252–259. <https://doi.org/10.15416/ijcp.2018.7.4.252>
- Przybylski, G., Dabrowska, A., & Trzcińska, H. (2014). Alcoholism and other socio-demographic risk factors for adverse tb-drug reactions and unsuccessful tuberculosis treatment - Data from ten years' observation at the regional centre of pulmonology, bydgoszcz, Poland. *Medical Science Monitor*, *20*, 444–453. <https://doi.org/10.12659/MSM.890012>
- Ratnasari, N. Y., Marni, & Husna, P. H. (2019). Knowledge, Behavior, and Role of Health Cadres in The Early Detection of New Tuberculosis Case in Wonogiri. *Jurnal Kesehatan Masyarakat*, *15*(2), 235–240. <https://doi.org/10.15294/kemas.v15i2.20647>
- Ruditya, D. N. (2015). Hubungan antara Karakteristik Penderita TB dengan Kepatuhan Memeriksa Dahak selama Pengobatan. *Jurnal Berkala Epidemiologi*, *3*(2), 122–133.
- Safii, S., Putri, S. T., & Suparto, T. A. (2015). Gambaran Kepatuhan Pasien Tuberculosis Paru Terhadap Regimen Terapeutik Di Puskesmas Padasuka. *Jurnal Pendidikan Keperawatan Indonesia*,

- 1(2), 98–104.  
<https://doi.org/10.17509/jpki.v1i2.9747>
- Sangadah, U. (2012). *Analisis Faktor Penyebab Terputusnya Pengobatan Tuberkulosis Paru di Wilayah Kerja Dinas Kesehatan Kabupaten Kebumen* [Universitas Indonesia].  
[lib.ui.ac.id/file?file=digital/20318188-S-Umi Sangadah.pdf%0A](http://lib.ui.ac.id/file?file=digital/20318188-S-Umi%20Sangadah.pdf%0A)
- Sawadogo, B., Tint, K. S., Tshimanga, M., Kuonza, L., & Ouedraogo, L. (2015). Risk factors for tuberculosis treatment failure among pulmonary tuberculosis patients in four health regions of Burkina Faso, 2009: Case control study. *Pan African Medical Journal*, 21(152), 1–14.  
<https://doi.org/10.11604/pamj.2015.21.152.4827>
- Senewe, F. P. (2002). Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Kepatuhan Berobat Penderita Tuberkulosis Paru di Puskesmas Depok. *Buletin Penelitian Sistem Kesehatan*, 30(1), 31–38.
- Tachfouti, N., Slama, K., Berraho, M., Elfakir, S., Benjelloun, M. C., El Rhazi, K. E., & Nejari, C. (2013). Determinants of tuberculosis treatment default in Morocco: Results from a national cohort study. *Pan African Medical Journal*, 14(121), 1–7.  
<https://doi.org/10.11604/pamj.2013.14.121.2335>
- Tadesse, S., & Tadesse, T. (2014). Treatment success rate of tuberculosis patients in Dabat, northwest Ethiopia. *Health*, 6(5), 306–310.  
<https://doi.org/10.4236/health.2014.65044>
- Torres, N. M. C., Rodríguez, J. J. Q., Andrade, P. S. P., Arriaga, M. B., & Netto, E. M. (2019). Factors predictive of the success of tuberculosis treatment: A systematic review with meta-analysis. *PLoS ONE*, 14(12), 1–24.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226507>
- Wahyuni, T., & Cahyati, W. H. (2020). Multidrug resistant tuberculosis (MDR-TB). *HIGEIA (Journal of Public Health Research and Development)*, 4(special 3), 636–648.  
<https://doi.org/10.1201/9780203733318-12>
- WHO. (2021). *Global Tuberculosis Report 2021*. World Health Organization.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)58733-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)58733-9)