

## PEROKOK PASIF SEBAGAI FAKTOR RISIKO PENYAKIT KARDIOVASKULAR DAN KEMATIAN TERKAIT PENYAKIT KARDIOVASKULAR: *SYSTEMATIC REVIEW*

Ni Nyoman Sriwulan Pratiwi<sup>1</sup>, I Made Putra Swi Antara<sup>2</sup>, A.A. Ayu Dwi Adelia Yasmin<sup>3</sup>, Made Satria Yudha Dewangga<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Program Studi Sarjana Kedokteran dan Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Denpasar, Bali.

<sup>2</sup> Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Denpasar, Bali.

e-mail: sriwulanpratiwi12@gmail.com

### ABSTRAK

**Latar belakang:** Rokok tidak hanya memiliki dampak buruk pada perokok aktif, tetapi juga berdampak buruk pada perokok pasif. Perokok pasif dilaporkan mengalami peningkatan risiko terjadinya penyakit kardiovaskular dan kematian terkait penyakit kardiovaskular. Maka dari itu, *systematic review* ini bertujuan untuk mengevaluasi lebih lanjut peran perokok pasif sebagai faktor risiko penyakit kardiovaskular dan kematian terkait penyakit kardiovaskular. **Metode:** *Systematic review* ini dilakukan berdasarkan pedoman PRISMA. Tinjauan ini menggunakan artikel dengan desain studi kohort prospektif yang relevan dari lima tahun terakhir pada PubMed, Science Direct, dan Cochrane Library. **Hasil:** Terdapat lima studi yang relevan dimasukkan pada tinjauan ini. Empat studi menemukan bahwa perokok pasif mempunyai risiko lebih tinggi mengalami penyakit kardiovaskular. Satu studi melaporkan bahwa perokok pasif merupakan faktor risiko kematian akibat penyakit kardiovaskular. **Kesimpulan:** Perokok pasif merupakan faktor risiko dari penyakit kardiovaskular dan mortalitas kardiovaskular.

**Kata kunci:** secondhand smoker., passive smoking., cardiovascular disease., cardiovascular mortality.

### ABSTRACT

**Background:** The harmful effects of smoking are not only applied to active smokers but also secondhand smokers. Research shows that secondhand smokers have an increased risk of cardiovascular disease and cardiovascular mortality. Hence, this systematic review aims to evaluate further the role of passive smoking as the risk factor for cardiovascular disease and cardiovascular mortality. **Methods:** This systematic review was conducted based on the new PRISMA guidelines. This review included the relevant cohort prospective studies from the last five years in PubMed, Science Direct, and Cochrane Library. **Results:** There were five relevant studies included in this review. Four studies found that passive smoking has a higher risk of cardiovascular disease. One study reported that passive smoking is a risk factor for cardiovascular mortality. **Conclusion:** Passive smoking is a significant risk factor for both cardiovascular disease and cardiovascular mortality.

**Keywords:** secondhand smoker., passive smoking., cardiovascular disease., cardiovascular mortality

### PENDAHULUAN

Penyakit kardiovaskular merupakan penyakit tidak menular yang memengaruhi jantung dan pembuluh darah. Berdasarkan laporan WHO 2017, menyatakan bahwa penyakit tidak menular merupakan penyebab nomor satu kematian di dunia mewakili 63% dari semua kematian dan terjadi sebanyak 36 juta orang pada setiap tahunnya. Sekitar 80% terjadi di negara-negara berkembang yang memiliki penghasilan rendah dan menengah. Pada tahun 2015, jumlah kematian karena penyakit jantung dan pembuluh darah

sekitar 17,7 juta, sebanyak 31% dari seluruh kematian yang terjadi di dunia.<sup>1</sup>

Pada umumnya faktor risiko utama dari penyakit kardiovaskular antara lain riwayat keluarga, obesitas, kurangnya aktivitas fisik, jenis kelamin, kebiasaan merokok, usia, dan kebiasaan mengonsumsi makanan tinggi lemak. Salah satu faktor risiko paling dominan yang ada di masyarakat adalah merokok. Merokok dapat menyebabkan kerusakan endotel pembuluh darah, meningkatkan tekanan darah dan denyut nadi, menurunkan kadar oksigen ke jantung, serta menurunkan *High-Density Lipoproteins*

(HDL).<sup>2</sup> Sekitar 1,1 miliar dari penduduk dunia adalah perokok. Menurut WHO, Indonesia masuk dalam lima negara dengan perokok terbanyak di dunia.<sup>3</sup>

Berbagai penelitian menyatakan bahwa rokok tidak hanya memiliki dampak buruk pada perokok aktif, tetapi juga berdampak buruk pada perokok pasif.<sup>4</sup> Terdapat dua jenis asap rokok yang dapat dihirup perokok pasif yaitu *secondhand smoke* (SHS) dan *thirdhand smoke* (THS). SHS merupakan campuran asap yang dihasilkan dari rokok (*sidestream smoke*) dan asap yang dikeluarkan oleh perokok aktif (*mainstream smoke*).<sup>5</sup> SHS juga dikenal sebagai asap rokok tembakau atau polusi asap tembakau.<sup>6</sup> Sedangkan THS merupakan residu atau sisa asap rokok yang tersebar di tempat-tempat yang terpapar asap rokok.<sup>7</sup>

Hasil penelitian Attard, *dkk* menyatakan bahwa perokok pasif memiliki risiko terjadinya penyakit kardiovaskular. Penelitian ini menunjukkan peningkatan risiko infark miokard pada perokok pasif yang dikaitkan dengan perubahan profil lipid yaitu terjadi peningkatan kadar trigliserida dan penurunan kadar HDL.<sup>8</sup> Selain itu, berdasarkan penelitian Lu, *dkk* menunjukkan bahwa adanya hubungan antara SHS dan peningkatan risiko kematian. Berdasarkan data retrospektif dari 192 negara yang digunakan untuk menilai beban penyakit secara global dan pada tahun 2004 diperkirakan sekitar 603.000 kematian dini terkait SHS, serta penyakit yang memberikan kontribusi terbesar terhadap kematian tersebut yaitu penyakit jantung iskemik.<sup>9</sup>

Tinjauan sistematis bertujuan untuk mengetahui apakah perokok pasif memiliki risiko terjadinya penyakit kardiovaskular dan kematian terkait penyakit kardiovaskular.

## BAHAN DAN METODE

### Kriteria Eligibility (Kelayakan)

Penulisan laporan *systematic review* ini menggunakan pedoman PRISMA. Rumusan masalah menggunakan kriteria PICO + S<sup>10</sup> yaitu *Population* (P) = non-perokok; *Intervention* atau *exposure* (I) = terpapar SHS; *Control* atau *comparison* (C) = tidak terpapar SHS; *Outcome* (O) = penyakit kardiovaskular dan kematian terkait penyakit kardiovaskular; *Study design* (S) = studi kohort prospektif.

Kriteria inklusi pada *systematic review* ini adalah 1) jurnal berbahasa Inggris, 2) penelitian yang diterbitkan pada tahun 2015-2020 dengan teks lengkap, 3) studi kohort prospektif, 4) non-perokok (mantan perokok atau tidak pernah merokok) yang berusia  $\geq 18$  tahun, 5) terpapar SHS, 6) hasil yang diinginkan yaitu kejadian penyakit kardiovaskular dan kematian terkait penyakit kardiovaskular, 7) studi yang melaporkan *Relative Risk* (RR) atau *Hazard Ratio* (HR) dengan *Interval kepercayaan* (IK) 95%. Kriteria eksklusi dari tinjauan ini adalah teks lengkap tidak bisa diakses.

### Sumber Informasi

Database yang digunakan untuk pencarian literatur dalam penyusunan tinjauan ini adalah PubMed, Science Direct, dan Cochrane Library.

### Strategi Penelusuran Literatur

Pencarian menggunakan *Boolean operator* agar penelusuran menjadi lebih spesifik. Penelusuran literatur menggunakan cara pencarian elektronik menggunakan database. Kata kunci dengan penerapan *Boolean operator* yang digunakan pada tinjauan ini adalah ("*coronary heart disease*" OR "*ischemic heart disease*" OR "*myocardial ischemia*" OR "*cardiovascular disease*" OR "*cardiovascular mortality*") AND ("*passive smoking*" OR "*tobacco smoke pollution*" OR "*second hand smoke*"). Setelah dilakukan pencarian literatur, dilakukan pembatasan terhadap tahun terbit yaitu dari tahun 2015 sampai 2020, penggunaan jenis bahasa yaitu berbahasa Inggris, dan jenis literatur yaitu berupa jurnal.

### Seleksi

Penelusuran literatur dilakukan menggunakan kata kunci dan batasan yang sudah dibuat sebelumnya. Literatur yang didapat dari masing-masing database akan dimasukkan ke Mendeley untuk mengidentifikasi dan menghilangkan jurnal yang sama (duplikat). Selanjutnya, dilakukan penyaringan dengan melihat judul dan abstrak dari setiap jurnal. Pada tahap ini, jurnal yang tidak memenuhi kriteria inklusi dan jurnal yang tidak berisi abstrak akan dilakukan eksklusi, sedangkan jurnal yang memenuhi kriteria inklusi dan PICO *question* akan dilakukan penyaringan selanjutnya yaitu dengan mengunduh teks lengkap serta dilakukan evaluasi terhadap metode, hasil, diskusi, dan kesimpulan secara manual satu per satu. Jurnal yang tidak memenuhi kriteria inklusi dan PICO *question* serta jurnal yang tidak dapat diakses akan dieksklusi. Hasil dari peninjauan jurnal dengan membaca teks lengkap ini akan dijadikan dasar dalam penyusunan *systematic review*.

### Seleksi

Metode ekstraksi pada *systematic review* ini dilakukan secara independen dengan membaca dan meninjau jurnal secara lengkap. Ekstraksi data dilakukan agar dapat mengumpulkan informasi yang diperlukan dari jurnal dan direkap menggunakan Microsoft Excel sehingga dapat mempermudah analisis. Ekstraksi dilakukan dengan mengumpulkan informasi mengenai penulis dan tahun terbit, desain studi, tahun investigasi, lokasi penelitian, jumlah sampel, rentang usia, jenis kelamin, hasil, sumber paparan, variabel terkontrol, HR/ RR (IK 95%), dan waktu *follow-up*. Selanjutnya, dilakukan telaah kritis atau *critical appraisal* pada seluruh studi untuk melihat kualitas jurnal yang akan digunakan dalam penyusunan *systematic review*.

### **Jenis Data dan Variabel**

Dalam tinjauan ini menggunakan jenis data kualitatif. Variabel yang digunakan yaitu paparan SHS sebagai variabel bebas, sedangkan penyakit kardiovaskular dan kematian terkait penyakit kardiovaskular sebagai variabel terikat.

### **Penilaian Risiko Bias**

Pada *systematic review* ini menggunakan desain studi kohort prospektif, maka dari itu penilaian risiko bias menggunakan *Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale* untuk studi kohort. *Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale* dapat mengevaluasi tahapan seleksi, perbandingan, dan hasil dari suatu penelitian. Artikel yang mendapatkan 7-9 bintang memiliki kualitas baik, mendapatkan 4-6 bintang memiliki kualitas cukup, dan artikel dengan 0-3 bintang memiliki kualitas buruk.<sup>11</sup>

### **Summary Measures**

Skala ukur yang digunakan dalam tinjauan ini adalah RR/ HR untuk mengetahui apakah perokok pasif memiliki risiko terjadinya penyakit kardiovaskular dan kematian terkait penyakit kardiovaskular.

### **Sintesa Hasil**

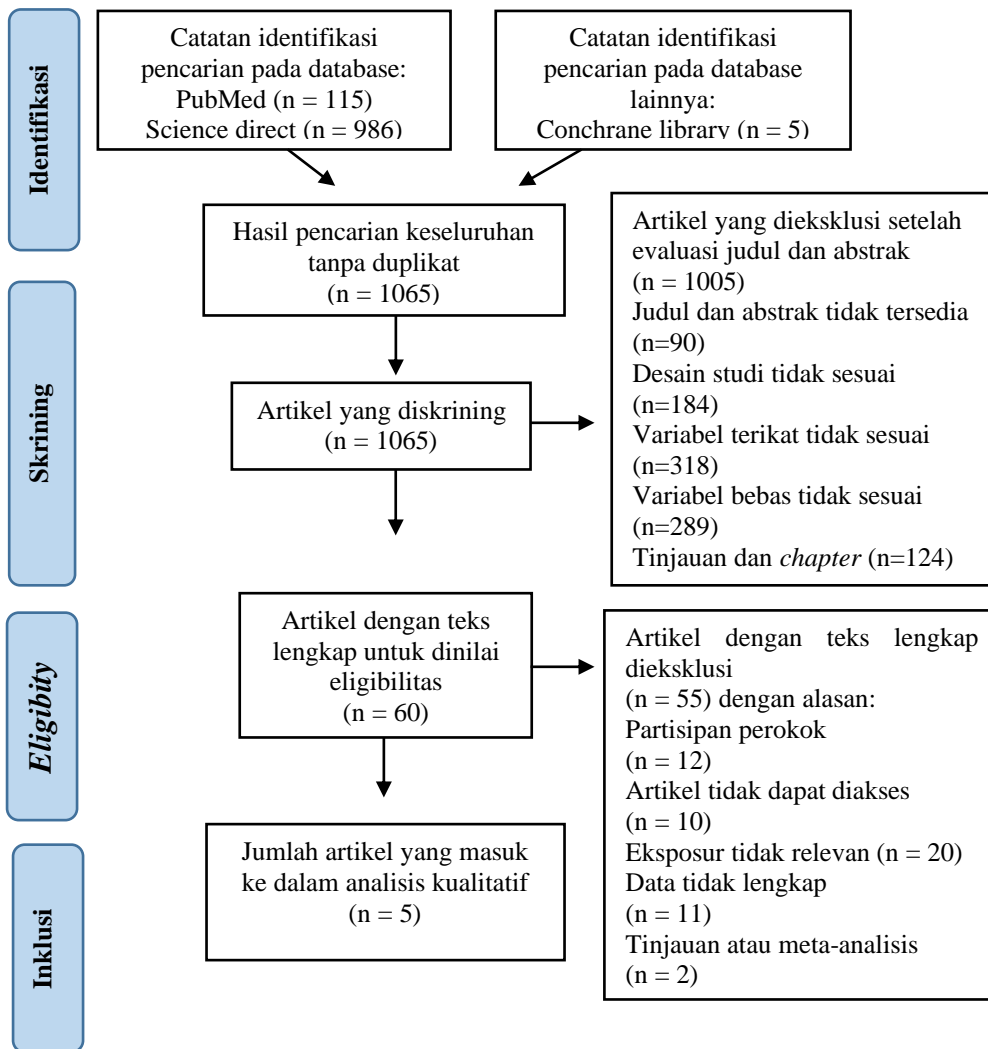
Dalam *systematic review* ini menggunakan sintesis data kualitatif yang bertujuan untuk mengumpulkan hasil-hasil penelitian yang bersifat deskriptif kualitatif, ini disebut dengan meta-sintesis.

Langkah-langkah dalam melaksanakan meta-sintesis yaitu memformulasikan pertanyaan penelitian (*PICO questions*), melakukan pencarian literatur, melakukan seleksi artikel penelitian yang memenuhi kriteria inklusi, melakukan analisis dan sintesis hasil-hasil kualitatif. Pada tinjauan ini melakukan meta-sintesis dengan pendekatan meta-agregasi yaitu sintesis yang memiliki tujuan untuk menjawab pertanyaan penelitian dengan cara mengumpulkan berbagai hasil yang ditemukan dalam penelitian yang sebelumnya sudah dilakukan.<sup>12</sup>

## **HASIL**

### **Seleksi Studi**

Pencarian literatur dilakukan dengan menggunakan kata kunci yang telah ditetapkan sebelumnya dan artikel yang terbit diantara tahun 2015 sampai 2020, didapatkan 1106 artikel yang teridentifikasi, setelah duplikasi dihilangkan maka jumlah artikel yang didapat adalah 1065 artikel. Setelah dilakukan skrining berdasarkan judul dan abstrak didapatkan 60 artikel dengan mengeksklusi 90 artikel yang judul dan abstraknya tidak tersedia, 184 artikel dengan desain studi yang tidak sesuai, 318 artikel dengan variabel terikat tidak sesuai, 289 artikel dengan variabel bebas yang tidak sesuai, 124 artikel merupakan tinjauan dan *chapter*. Selanjutnya dilakukan seleksi artikel sesuai dengan kriteria eligibilitas dan didapatkan 5 artikel, dimana 12 artikel dieksklusi dikarenakan partisipan merupakan perokok, 10 artikel tidak dapat diakses, 20 artikel dengan eksposur atau paparan yang tidak relevan, 11 artikel dengan data yang tidak lengkap, dan 2 artikel merupakan tinjauan atau meta-analisis. Dengan demikian, penyusunan *systematic review* ini menggunakan 5 artikel.



Gambar 1. Alur seleksi studi berdasarkan PRISMA *flowchart*

Karakteristik Studi

Tabel 1. Karakteristik Studi

Penulis (tahun)	Tahun investigasi	Lokasi penelitian	Jumlah sampel	Rentang usia	Jenis kelamin	Hasil	Sumber paparan	RR/HR (CI 95%)	Waktu follow-up (tahun)
Rajkumar <sup>13</sup>	1989-2008	Arizona Oklahoma Dakota Utara dan Selatan	1.843	45-74 tahun	Keduanya	Kejadian penyakit kardiovaskular	-	HR = 1,22 (1,03 – 1,44)	19
Diver <sup>14</sup>	1992-2014	Amerika Serikat	70.900	50-74 tahun	Keduanya	Kematian akibat penyakit jantung iskemik dan stroke	Rumah, di luar rumah, atau keduanya di dalam dan di luar rumah	Penyakit jantung iskemik: HR = 1,27 (1,14 – 1,42), Stroke: HR = 1,23 (1,04 – 1,45)	22
Pistilli <sup>15</sup>	2003-2016	Amerika Serikat	13.142	45 - ≥75 tahun	Keduanya	Kejadian stroke dan PJK	Rumah	Stroke: HR = 1,66 (1,29 – 2,13) PJK: HR = 1,15 (0,82 – 1,59)	13
Critselis <sup>16</sup>	2002-2012	Yunani	3.042	Laki-laki 18 - 87 tahun, Perempuan 18 - 89 tahun	Keduanya	Kejadian penyakit kardiovaskular	Tempat kerja, rumah, restoran, dan tempat lainnya	HR = 2,04 (1,43 – 2,92)	10
Sadeghi <sup>17</sup>	2001-2016	Iran	8.050	≥30 tahun	Keduanya	Kejadian PJK	Rumah dan tempat kerja	Mantan perokok: HR = 1,55 (1,15 – 2,08), Tidak pernah merokok: HR = 1,27 (1,07 – 1,51)	15

## Risiko Bias Studi

Penilaian risiko bias atau kualitas studi pada *systematic review* ini menggunakan *Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale* untuk studi kohort dan semua studi penyusunan *systematic review* dalam dinilai berkualitas baik dengan skor  $\geq 7$ .

## Hasil dari Masing-Masing Studi

Berdasarkan penelitian Rajkumar *dkk.* memperoleh HR 1,22 dengan IK 95% 1,03 – 1,44 yang artinya peserta yang terpapar asap rokok tembakau atau SHS memiliki risiko lebih tinggi secara signifikan untuk mengembangkan penyakit kardiovaskular dibandingkan dengan peserta yang tidak terpapar.<sup>13</sup>

Penelitian Diver *dkk.* ditemukan bahwa orang yang terpapar SHS dikaitkan dengan risiko lebih tinggi mengalami kematian akibat penyakit jantung iskemik dan stroke fatal.<sup>14</sup>

Penelitian Pistilli *dkk.* menunjukkan HR (IK95% ) dari stroke adalah 1,66 (1,29 – 2,13) dan 1,15 (0,82 – 1,59) untuk PJK. Sehingga temuan utama dari penelitian ini adalah bahwa diantara mereka yang tidak pernah merokok, berusia lebih dari 45 tahun dengan paparan SHS selama masa kanak-kanak dari dua atau lebih perokok rumah tangga dikaitkan dengan peningkatan risiko stroke sebesar 1,66 kali, tetapi tidak memiliki peningkatan yang signifikan terhadap kejadian PJK.<sup>15</sup>

Penelitian Critselis *dkk.* ini menunjukkan bahwa paparan SHS dikaitkan dengan peningkatan risiko dua kali lipat terjadinya penyakit kardiovaskular selama 10 tahun (HR = 2,04, IK95% : 1,43– 2,92), bahkan setelah menyesuaikan berbagai variabel klinis (misalnya hipertensi, hiperkolesterolemia, dan diabetes) dan gaya hidup (misalnya *Mediterranean Diet* dan aktivitas fisik).<sup>16</sup>

Pada penelitian Sadeghi *dkk.* menunjukkan bahwa risiko kejadian PJK pada peserta yang telah berhenti merokok tetapi terpapar asap rokok orang lain di rumah atau tempat kerja adalah 1,55 kali lebih tinggi (HR = 1,55, IK95% : 1,15 – 2,08), dan 1,27 kali pada peserta tidak pernah merokok tetapi terpapar asap rokok orang lain (perokok pasif) (HR = 1,27, IK95% : 1,07 – 1,51).<sup>17</sup>

## PEMBAHASAN

### Ringkasan Bukti

Pada tinjauan ini dilakukan analisis pada kelima studi kohort prospektif yang telah meneliti hubungan paparan SHS dengan kejadian penyakit kardiovaskular serta kematian akibat penyakit kardiovaskular. Empat dari kelima studi menyatakan bahwa seseorang yang terpapar SHS memiliki risiko lebih tinggi mengalami penyakit kardiovaskular.

Penelitian Pistilli *dkk.* memiliki hasil yang berbeda dengan penelitian Sadeghi *dkk.* Berdasarkan penelitian Pistilli *dkk.* menyatakan bahwa paparan SHS pada masa kanak-kanak tidak mempunyai hubungan signifikan dengan peningkatan kejadian PJK<sup>15</sup>, sedangkan penelitian Sadeghi

*dkk.* menyatakan bahwa seseorang yang terpapar SHS baik pada mantan perokok atau seseorang yang tidak pernah merokok memiliki risiko mengalami kejadian PJK.<sup>17</sup> Tinjauan sistematis dan meta-analisis oleh Lv *dkk.* juga menyatakan bahwa orang terpapar SHS memiliki peningkatan risiko yang signifikan sebesar 23% untuk penyakit kardiovaskular, 23% untuk PJK, 29% untuk stroke, dan 18% untuk semua penyebab kematian.<sup>18</sup> Berdasarkan tinjauan sistematis dan meta-analisis yang dilakukan oleh Khoramdad *dkk.* juga membuktikan bahwa perokok pasif dapat meningkatkan risiko kejadian penyakit kardiovaskular sebesar 28% dengan RR 1,28 (IK95% 1,09-1,50).<sup>19</sup> Tinjauan sistematis dan meta-analisis oleh Zhang *dkk.* juga menunjukkan paparan SHS secara signifikan dikaitkan dengan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular sebesar 22% pada non-perokok. Semua karakteristik paparan SHS seperti intensitas, jumlah, kotinin, durasi harian dan kumulatif terkait dengan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular.<sup>20</sup>

Paparan SHS dari masa kanak-kanak dapat meningkatkan risiko kematian terkait penyakit kardiovaskular yaitu penyakit jantung iskemik dan stroke.<sup>14</sup> Tinjauan sistematis dan meta-analisis yang dilakukan oleh Khoramdad *dkk.* juga menyatakan bahwa perokok pasif dikaitkan dengan peningkatan risiko kematian terkait dengan penyakit kardiovaskular sebesar 12% dengan HR = 1,12 (IK95% 1,06-1,20).<sup>19</sup>

Efek merugikan dari SHS dimediasi oleh tar atau fase partikulat dan fase gas, dimana keduanya mengandung radikal bebas dalam jumlah yang signifikan serta dapat menyebabkan stress oksidatif. *Mainstream smoke* merupakan asap yang dikeluarkan oleh perokok aktif. Asap ini terdiri dari komponen gas (92%) dan beberapa komponen tar (8%). *Sidestream smoke* merupakan asap yang berasal dari rokok yang menyala. Asap ini mengandung konsentrasi bahan kimia gas beracun (*polycyclic hydrocarbons* dan *volatile nitrosamines*) lebih tinggi dibandingkan *mainstream smoke*. SHS merupakan campuran dari *mainstream smoke* (15%) dan *sidestream smoke* (85%).<sup>21</sup>

SHS dapat menyebabkan terjadinya aterosklerosis dan trombosis. Terdapat beberapa mekanisme terjadinya aterosklerosis yaitu pertama, SHS menyebabkan penurunan fungsi vasodilatasi endotel karena terjadinya penurunan produksi *nitric oxide* (NO), SHS juga dapat secara langsung menyebabkan kerusakan endotel. Kedua, SHS dapat meningkatkan kekakuan dari arteri karena adanya peningkatan tekanan darah sistolik. Ketiga, SHS dapat menyebabkan peningkatan kadar sitokin inflamasi. Keempat, adanya peningkatan modifikasi profil lipid yang dikaitkan dengan peningkatan deposisi *low-density lipoprotein* (LDL) dan penurunan kadar HDL. Sedangkan mekanisme terjadinya trombosis yaitu pertama, peningkatan aktivasi dan adhesi platelet karena dikaitkan dengan peningkatan kadar tromboksan dalam serum, dimana tromboksan merupakan penanda aktivasi trombosit. Kedua,

peningkatan profil pro-koagulasi karena SHS memediasi peningkatan kadar fibrinogen di sirkulasi.<sup>22</sup>

Dari berbagai penelitian eksperimental dan klinis lainnya, telah menunjukkan kontribusi paparan SHS pada penyakit kardiovaskular dan terdapat beberapa mekanisme. Pertama, komponen utama dari asap rokok terbukti menjadi pemicu respon inflamasi melalui tekanan oksidatif.<sup>23</sup> Kedua, paparan SHS dapat meningkatkan pengendapan lipoprotein sekaligus meningkatkan kemungkinan lesi intravaskular.<sup>22</sup> Terakhir, paparan SHS dapat menyebabkan kerusakan sel endotel dan disfungsi diastolik, sehingga terjadi trombotik dan pembentukan plak yang dapat mendorong perkembangan aterosklerosis.<sup>22,24</sup> Secara keseluruhan, menunjukkan bahwa hubungan antara paparan SHS dan penyakit kardiovaskular memiliki efek biologis.

#### Keterbatasan

Dalam penyusunan *systematic review* terdapat beberapa keterbatasan yaitu pertama kelima studi tidak melakukan pengukuran secara objektif terkait paparan SHS sehingga kemungkinan adanya bias dan kesalahan klasifikasi. Namun, penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa kredibilitas paparan SHS yang dilaporkan sendiri sangat berkorelasi dengan konsentrasi kotinin yang diukur secara objektif.<sup>25</sup> Kedua, *systematic review* ini hanya bersifat deskriptif kualitatif tidak kuantitatif (meta-analisis).

#### SIMPULAN DAN SARAN

Dari hasil analisis menunjukkan bahwa perokok pasif secara signifikan terkait dengan peningkatan risiko kejadian penyakit kardiovaskular dan kematian terkait penyakit kardiovaskular. Dengan demikian, salah satu cara untuk mencegah kejadian penyakit kardiovaskular dan kematian terkait penyakit kardiovaskular yaitu menghindari paparan SHS. Untuk kedepannya diperlukan meta-analisis mengenai hubungan antara perokok pasif dan penyakit kardiovaskular agar mendapatkan hasil yang lebih objektif mengenai hubungan tersebut.

#### UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti ucapkan terima kasih kepada dr. I Made Putra Swi Antara, S. Ked., SpJP(K), FIHA dan dr. A.A. Ayu Dwi Adelia Yasmin, M. Biomed, SpJP, FIHA sebagai dosen pembimbing, serta dr. Made Satria Yudha Dewangga, M Biomed, SpJP sebagai dosen penguji.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization (WHO). Cardiovascular disease. 2017. [Online] Tersedia di: [http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/en/](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/) [Diunduh: 18 April 2018]
2. Wikansari, N., Kertia, N., & Dewi, F. S. T. Determinants of smoking cessation behaviour in people with hypertension. *BKM Journal of Community Medicine and Public Health*. 2017; 33(3): 135-140.

3. Afriyanti, R., Pangemanan, J. & Pallar, S. Hubungan Antara Perilaku Merokok dengan Kejadian Penyakit Jantung Koroner. *E-Clinic*. 2015; 3(1): 99-101.
4. Saesarwati, D. & Satyabakti, P. Analisis faktor risiko yang dapat dikendalikan pada kejadian PJK usia produktif. *Jurnal Promkes*. 2016; 4(1): 22-23.
5. McGhee, S. M. & Hedley, A. J. Secondhand Smoke. *International Encyclopedia of Public Health*, 2nd edition. 2017; 6: 455-458.
6. Yang, T., Jiang, S., Barnett, R., dkk. Individual and city-level determinants of secondhand smoke exposure in China. *International Journal of Health Geographic*. 2015; 14(36): 1-9.
7. Jacob III, P., Benowitz, N.L., Destailats, H., dkk. Thirdhand smoke: new evidence, challenges, and future directions. *Chemical research in toxicology*. 2017; 30(1): 270-294.
8. Attard, R., Dingli, P., Doggen, C. J. M., dkk. The impact of passive and active smoking on inflammation, lipid profile and the risk of myocardial infarction. *Open Heart*. 2017; 4(2): 1-8.
9. Lu, L., Mackay, D. F., & Pell, J. P. Secondhand smoke exposure and risk of incident peripheral arterial disease and mortality: a Scotland-wide retrospective cohort study of 4045 non-smokers with cotinine measurement. *BMC Public Health*. 2018; 18(1): 348.
10. McInnes, M.D., Moher, D., Thombs, B.D., dkk.. Preferred reporting items for a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies: the PRISMA-DTA statement. *Jama*. 2018; 319(4): 388-396.
11. Penson, D.F., Krishnaswami, S. and Jules, A., Newcastle-Ottawa Quality Assessment Form for Cohort Studies; 2012. 2018.
12. Pertiwi, J., Systematic review: Faktor yang Mempengaruhi Akurasi Koding Diagnosis di Rumah Sakit. *SMIKNAS*, 2019; pp.41-50.
13. Rajkumar, S., Fretts, A.M., Howard, B.V., dkk. The relationship between environmental tobacco smoke exposure and cardiovascular disease and the potential modifying effect of diet in a prospective cohort among American Indians: The Strong Heart Study. *International journal of environmental research and public health*. 2017; 14(5): 504.
14. Diver, W. R., Jacobs, E. J., & Gapstur, S. M. Secondhand Smoke Exposure in Childhood and Adulthood in Relation to Adult Mortality among Never Smokers. *American Journal of Preventive Medicine*. 2018; 55(3): 345-352
15. Pistilli, M., Med, M. S., Howard, V. J., dkk. Association of secondhand tobacco smoke exposure during childhood on adult cardiovascular disease risk among never-smokers. *Annals of Epidemiology*. 2019; 32: 28-34.
16. Critselis, E., Panagiotakos, D. B., Georgousopoulou, E. N., dkk. Exposure to second hand smoke and 10-

- year (2002–2012) incidence of cardiovascular disease in never smokers: The ATTICA cohort study. *International Journal of Cardiology*. 2019; 295: 29-35.
17. Sadeghi, M., Daneshpour, M. S., Khodakarim, S., dkk. Impact of secondhand smoke exposure in former smokers on their subsequent risk of coronary heart disease: evidence from the population-based cohort of the Tehran Lipid and Glucose Study. *Epidemiology and Health epiH*. 2020; 42: 1-10.
18. Lv, X., Sun, J., Bi, Y., dkk. Risk of all-cause mortality and cardiovascular disease associated with secondhand smoke exposure: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cardiology* 199, 2015; pp. 106-155.
19. Khoramdad, M., Vahedian-azimi, A., Karimi, L., dkk. Association between passive smoking and cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *IUBMB life*, 2019; pp. 1-10.
20. Zhang, D., Liu, Y., Cheng, C., dkk. Dose-related effect of secondhand smoke on cardiovascular disease in nonsmokers: Systematic review and meta-analysis. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 228, 2020; pp. 113546.
21. Morris, P. B., Ference, B. A., Jahangir, E., dkk. Cardiovascular effects of exposure to cigarette smoke and electronic cigarettes: clinical perspectives from the Prevention of Cardiovascular Disease Section Leadership Council and Early Career Councils of the American College of Cardiology. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015; 66(12), pp.1378-1391.
22. DiGiacomo, S. I., Jazayeri, M. A., Barua, R.S., dkk. Environmental tobacco smoke and cardiovascular disease. *Int. J. Environ. Res. Publ. Health* 16. 2018.
23. Jones, M. R., Magid, H. S., Al-Rifai, M., dkk. Secondhand Smoke Exposure and Subclinical Cardiovascular Disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Journal of the American Heart Association*. 2016; 5(12), p.e002965.
24. Raghuvver, G., White, D. A., Hayman, L.L., Woo, J.G., Villafane, J., Celermajer, D., Ward, K.D., de Ferranti, S.D. and Zachariah, J. Cardiovascular consequences of childhood secondhand tobacco smoke exposure: prevailing evidence, burden, and racial and socioeconomic disparities: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2016; 134(16), pp.e336-e359.
25. Kim, S. Overview of cotinine cutoff values for smoking status classification. *International journal of environmental research and public health*. 2016; 13(12), p.1236.