

## Tinjauan Pustaka

# Hubungan Paparan Merokok dengan Kejadian Gagal Jantung Kongestif di Indonesia: Tinjauan Literatur Sistematis Berbasis Benchmark Global (2020–2025)

Najwa Khoirunnisa<sup>1</sup>, Asep Sukohar<sup>2</sup>, Putri Damayanti<sup>3</sup>, Syazili Mustofa<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

<sup>2</sup>Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Lampung

<sup>3</sup>Departemen Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Lampung

<sup>4</sup>Departemen Biokimia & Biomolekuler, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Lampung

\*Korespondensi: [najwakhairunnisa45@mail.com](mailto:najwakhairunnisa45@mail.com)

## Abstrak

**Pendahuluan:** CHF merupakan sindrom klinis tahap akhir (*end-stage*) yang menjadi beban morbiditas dan mortalitas kardiovaskular utama di Indonesia. Meskipun merokok adalah faktor risiko yang diketahui, bukti primer di Indonesia yang secara langsung menghubungkan paparan merokok dengan insidensi CHF masih terbatas. Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi, menilai secara kritis, dan menganalisis secara sistematis seluruh bukti primer di Indonesia (2020–2025) yang mengevaluasi hubungan kuantitatif antara merokok dan kejadian CHF maupun luaran terkait seperti kualitas hidup (QoL).

**Metode:** Penelitian ini merupakan Tinjauan Literatur Sistematis (SLR) mengikuti pedoman PRISMA 2020. Pencarian dilakukan pada lima database dengan batas publikasi tahun 2020-2025. Hanya penelitian analitik primer yang menilai hubungan kuantitatif antara merokok dengan CHF atau luaran terkait yang diikutsertakan. Adapun luaran yang dinilai mencakup angka kejadian CHF, profil risiko prekursor (hipertensi dan dislipidemia), serta skor kualitas hidup pasien.

**Pembahasan:** Dari 573 artikel awal, 8 penelitian primer di Indonesia memenuhi kriteria inklusi. Bukti terbagi menjadi dua kelompok utama: (1) penelitian “hubungan langsung” yang menunjukkan sinyal risiko kuat antara merokok dan CHF (misalnya OR 4,868), serta (2) penelitian “jalur prekursor” yang konsisten menunjukkan hubungan merokok dengan hipertensi dan dislipidemia (OR hingga 6,067). Riwayat merokok juga berkaitan dengan penurunan kualitas hidup pada pasien CHF.

**Simpulan:** Paparan merokok terkait kuat dengan CHF di Indonesia, namun bukti masih terbatas. Dibutuhkan studi kohort dengan biomarker objektif untuk mengukur risiko lebih akurat.

**Kata Kunci:** Gagal Jantung Kongestif, Indonesia, Merokok.

# Association between Smoking Exposure and the Incidence of Congestive Heart Failure in Indonesia: A Systematic Literature Review Incorporating Global Benchmarks (2020–2025)

## Abstract

**Introduction:** CHF is an end stage clinical syndrome that represents a major burden of cardiovascular morbidity and mortality in Indonesia. Although smoking is a known risk factor, primary evidence in Indonesia directly linking smoking exposure to the incidence of heart failure is still limited. This study aims to identify, critically evaluate, and systematically analyze all primary evidence in Indonesia (2020-2025) that assesses the quantitative relationship between smoking and the incidence of CHF as well as related outcomes such as quality of life (QoL).

**Method:** This study is a Systematic Literature Review (SLR) following the PRISMA 2020 guidelines. The search was conducted on five databases with a publication limit of 2020-2025. Only primary analytical studies that assessed the quantitative relationship between smoking and CHF or related outcomes were included.

**Discussion:** Out of the initial 573 articles, 8 primary studies in Indonesia met the inclusion criteria. Evidence is divided into two main groups: (1) “direct relationship” studies showing a strong risk signal between smoking and CHD (e.g. OR 4.868), and (2) “precursor pathway” studies consistently showing a relationship between smoking and hypertension and dyslipidemia (OR up to 6.067). Smoking history is also associated with a decline in quality of life in heart failure patients.

**Conclusion:** Smoking exposure shows strong relationship with heart failure in the Indonesian population. However, the quantity and quality of direct priary evidence are still limited and dominated by cross sectional designs. Longitudinal cohort studies with objective biomarkers are needed to quantify the risk more accurately.

**Keywords:** Congestive Heart Failure, Indonesia, Smoking

## 1. PENDAHULUAN

Gagal Jantung Kongestif, atau *Congestive Heart Failure* (CHF), kini telah berevolusi menjadi sindrom klinis global dengan skala pandemi yang menjadi penyebab utama morbiditas, mortalitas prematur, dan beban ekonomi kesehatan yang

substansial di seluruh dunia. Berbeda dengan paradigma dekade sebelumnya yang memandang CHF sebagai kondisi statis tahap akhir, literatur kontemporer mengklasifikasikannya sebagai sindrom progresif yang kompleks

dengan variasi fenotipe yang luas. Secara global, diperkirakan lebih dari 64 juta individu hidup dengan diagnosis gagal jantung, dengan proyeksi peningkatan prevalensi yang tajam seiring dengan penuaan populasi dan transisi epidemiologi penyakit kardiovaskular.<sup>[1,2]</sup> Tren eskalasi ini tercermin secara akut di Indonesia, di mana transisi kesehatan telah menempatkan penyakit kardiovaskular sebagai prioritas kesehatan nasional tertinggi. Data terbaru dari Survei Kesehatan Indonesia (SKI) tahun 2023 yang dirilis oleh Kementerian Kesehatan Republik Indonesia melaporkan bahwa prevalensi penyakit jantung berdasarkan diagnosis dokter mencapai 1,5% dari total populasi nasional, atau setara dengan estimasi beban absolut hampir 3 juta penduduk. Implikasi finansial dari beban morbiditas ini sangat masif, di mana penyakit jantung secara konsisten menempati peringkat pertama dalam pembiayaan katastrofik BPJS Kesehatan, dengan beban biaya mencapai Rp10,28 triliun pada periode pelaporan terakhir.<sup>[3]</sup>

Tingginya insidensi dan prevalensi CHF di Indonesia tidak dapat dilepaskan dari paparan faktor risiko kardiovaskular yang persisten, di mana kebiasaan merokok memegang peranan sentral sebagai determinan etiologis yang paling dapat dimodifikasi (*modifiable risk factor*). Hubungan kausal antara paparan asap rokok dan patologi

kardiovaskular telah mapan secara ilmiah, dimediasi melalui mekanisme pleiotropik yang melibatkan stres oksidatif sistemik, inflamasi vaskular kronis, dan disfungsi endotel.<sup>[4]</sup> Paparan kronis terhadap ribuan konstituen toksik dalam tembakau, termasuk nikotin dan spesies oksigen reaktif (ROS), memicu kaskade aterotrombosis yang mempercepat kejadian Penyakit Jantung Koroner (PJK) dan infark miokard, yang secara historis diidentifikasi sebagai jalur utama menuju gagal jantung dengan fraksi ejeksi menurun (*Heart Failure with reduced Ejection Fraction* atau HFrEF).<sup>[5]</sup>

Namun, perkembangan penelitian kardiovaskular dalam kurun waktu lima tahun terakhir (2020–2025) telah merevolusi pemahaman mengenai dampak merokok terhadap struktur dan fungsi jantung. Bukti terbaru dari studi kohort longitudinal skala besar, seperti *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC) Study dan *Jackson Heart Study* (JHS), menunjukkan bahwa merokok merupakan faktor risiko independen yang kuat tidak hanya untuk HFrEF, tetapi juga untuk Gagal Jantung dengan fraksi ejeksi terjaga (*Heart Failure with preserved Ejection Fraction* atau HFpEF).<sup>[6,7]</sup> Temuan ini mengindikasikan bahwa toksisitas tembakau memiliki dampak langsung terhadap miokardium melalui mekanisme non-iskemik, seperti induksi fibrosis interstisial dan hipertrofi ventrikel,

yang menyebabkan gangguan relaksasi diastolik tanpa harus didahului oleh penyumbatan arteri koroner mayor.

Meskipun bukti global mengenai dampak merokok terhadap kedua fenotipe CHF (HF<sub>r</sub>EF dan HF<sub>p</sub>EF) semakin solid, lanskap penelitian di Indonesia masih menunjukkan kesenjangan bukti (*evidence gap*) yang signifikan. Tinjauan awal terhadap literatur primer yang dipublikasikan di Indonesia antara tahun 2020 hingga 2025 mengungkapkan bahwa mayoritas penelitian masih didominasi oleh desain potong lintang (*cross-sectional*) dan studi kasus-kontrol dengan ukuran sampel yang relatif terbatas.<sup>[8,9]</sup> Selain itu, fokus penelitian domestik sering kali terfragmentasi pada jalur prekursor perantara, seperti hubungan merokok dengan hipertensi atau dislipidemia.<sup>[10]</sup> atau berfokus pada luaran sekunder seperti kualitas hidup pasien pasca-diagnosis.<sup>[11]</sup> Hingga saat ini, belum terdapat sintesis bukti komprehensif yang secara spesifik mengagregasi data kuantitatif mengenai besaran risiko langsung merokok terhadap kejadian CHF di populasi Indonesia, maupun analisis yang membedakan

dampak rokok terhadap subtipe gagal jantung dalam konteks demografi lokal.

Ketiadaan sintesis data nasional yang terstruktur ini menghambat formulasi kebijakan kesehatan masyarakat yang presisi dan pengembangan pedoman klinis yang berbasis pada karakteristik populasi lokal. Oleh karena itu, penelitian ini dirancang sebagai Tinjauan Literatur Sistematis (*Systematic Literature Review*) untuk mengidentifikasi, mengevaluasi secara kritis, dan menyintesis seluruh bukti primer yang tersedia di Indonesia periode 2020–2025. Penelitian ini bertujuan untuk mengukur kekuatan asosiasi antara paparan merokok dan kejadian Gagal Jantung Kongestif, serta menempatkan temuan lokal tersebut dalam konteks mekanisme patofisiologis global terkini. Kebaruan (*novelty*) dari studi ini terletak pada pendekatan integratif yang tidak hanya mengukur risiko statistik, tetapi juga memetakan pola hubungan merokok dengan varian fenotipe CHF dan jalur prekursornya di Indonesia, sehingga menyediakan landasan bukti yang kokoh bagi strategi pencegahan kardiovaskular nasional.

## 2. METODE

Penelitian ini menggunakan pendekatan *Systematic Literature Review* (SLR) atau Tinjauan Literatur Sistematis. Metodologi penelitian ini disusun secara transparan dan sistematis untuk

memastikan reproduktibilitas dan meminimalisir bias dalam proses sintesis bukti. Seluruh tahapan secara ketat mengacu pada pedoman *Preferred Reporting Items for Systematic*

## Reviews and Meta Analyses (PRISMA) 2020.<sup>[17]</sup>

Strategi pencarian literatur yang komprehensif dikembangkan untuk menjaring seluruh studi relevan yang dipublikasikan dalam rentang waktu lima tahun terakhir, yaitu antara Januari 2020 hingga tahun 2025. Pembatasan temporal ini diterapkan untuk menjamin bahwa bukti yang dianalisis mencerminkan praktik klinis dan tren epidemiologi kontemporer. Pencarian literatur dilakukan secara elektronik pada tanggal 6 November 2025. Penelusuran dilakukan secara sistematis pada empat pangkalan data elektronik utama yang mencakup literatur biomedis global dan nasional, yaitu PubMed/MEDLINE, Web of Science, Directory of Open Access Journals (DOAJ), dan basis data nasional Indonesian Scientific Journal Database (ISJD) atau Garuda. Pemilihan basis data ini dimaksudkan untuk menghasilkan sintesis bukti yang komprehensif melalui integrasi studi internasional bereputasi tinggi sebagai standar pembandingan (*benchmark*) mekanistik dan penelitian lokal yang kontekstual terhadap demografi Indonesia.<sup>[12]</sup>

Konstruksi kata kunci pencarian disusun menggunakan operator Boolean (AND, OR) yang memadukan tiga domain konsep utama sesuai pertanyaan penelitian: paparan, luaran, dan

populasi. Domain paparan mencakup terminologi luas untuk perilaku merokok konvensional maupun alternatif, meliputi istilah "*smoking*", "*cigarette smoking*", "*tobacco use*", "*kebiasaan merokok*", "*perilaku merokok*", serta "*e-cigarettes*", "*vaping*", "*electronic nicotine product*", dan "*secondhand smoke*" atau "*asap rokok pasif*". Domain luaran difokuskan pada terminologi gagal jantung klinis seperti "*Congestive Heart Failure*", "*Heart Failure*", "*CHF*", "*Gagal Jantung Kongestif*", serta fenotipe spesifik "*HFpEF*", "*HFrEF*", dan "*diastolic dysfunction*". Untuk memastikan kedalaman analisis, domain populasi mencakup spektrum luas yang melibatkan: (a) studi kohort global dari populasi mancanegara untuk mendapatkan data insidensi jangka panjang, dan (b) populasi spesifik di Indonesia dengan menggunakan kata kunci "*Indonesia*" atau nama-nama provinsi dan kota besar utama guna menangkap data yang merepresentasikan karakteristik genetik dan lingkungan populasi target secara akurat.

Seleksi studi didasarkan pada kriteria inklusi dan eksklusi yang ditetapkan secara *a priori*

menggunakan kerangka kerja PICO (*Population, Intervention/Exposure, Comparator, Outcome*). Penelitian diinklusi apabila memenuhi syarat-syarat berikut: (1) Populasi studi mencakup subjek dewasa (usia  $\geq 18$  tahun) yang terdiri dari masyarakat Indonesia untuk analisis konteks nasional, serta populasi global dari studi kohort prospektif berskala besar yang berfungsi sebagai *benchmark* data kausalitas; (2) Paparan didefinisikan secara jelas sebagai kebiasaan merokok aktif, riwayat merokok (*former smoker*), paparan asap rokok lingkungan, atau penggunaan produk nikotin elektronik; (3) Terdapat kelompok pembanding yang valid, idealnya kelompok tidak pernah merokok (*never smokers*) atau tidak terpapar, untuk memungkinkan estimasi risiko relatif; (4) Luaran primer yang dinilai adalah kejadian gagal jantung kongestif yang didiagnosis secara medis, dengan luaran sekunder mencakup luaran klinis terkait seperti kualitas hidup dan rehospitalisasi pada pasien CHF; serta (5) Desain penelitian merupakan studi analitik observasional primer (kohort, kasus-kontrol, atau potong lintang) yang menyediakan data kuantitatif asosiasi berupa *Odds Ratio* (OR), *Relative Risk* (RR), atau *Hazard Ratio* (HR).

Kriteria eksklusi diterapkan secara ketat untuk menjaga kualitas sintesis. Artikel yang dikategorikan sebagai *review* naratif, editorial,

komentar, laporan kasus, atau surat kepada editor akan dikeluarkan. Demikian pula, studi eksperimental pada hewan atau *in vitro*, serta publikasi di luar rentang tahun 2020–2025 tidak akan diikutsertakan. Studi yang dilakukan pada populasi non-Indonesia akan dieksklusi **kecuali** jika studi tersebut merupakan penelitian kohort longitudinal atau analisis gabungan berskala besar yang menyediakan bukti mekanistik krusial terkait insidensi CHF fenotipe spesifik. Studi yang tidak memisahkan data spesifik untuk CHF dari penyakit kardiovaskular umum lainnya, atau studi yang bersifat deskriptif murni tanpa analisis inferensial mengenai hubungan antara merokok dan CHF, juga akan dieksklusi dari sintesis akhir.

Proses seleksi studi dilaksanakan melalui empat tahapan sistematis sesuai rekomendasi PRISMA 2020. Tahap identifikasi awal melibatkan pengunduhan sitasi dari seluruh basis data ke dalam perangkat lunak manajemen referensi untuk mendeteksi dan menghapus duplikasi secara otomatis dan manual. Selanjutnya, tahap skrining dilakukan oleh dua peneliti secara independen dengan menelaah judul dan

abstrak untuk menyingkirkan artikel yang jelas tidak relevan. Artikel yang lolos skrining akan masuk ke tahap uji kelayakan (*eligibility*), di mana teks lengkap (*full-text*) akan diperiksa secara mendalam terhadap kriteria inklusi dan eksklusi. Ketidaksepakatan antara penilai pada setiap tahap diselesaikan melalui diskusi konsensus. Proses ini didokumentasikan secara rinci dalam diagram alir PRISMA.<sup>[13]</sup>

Data dari studi yang memenuhi syarat diekstraksi menggunakan formulir terstandarisasi yang mencakup informasi mengenai karakteristik studi (penulis, tahun, lokasi, desain), karakteristik populasi (ukuran sampel, usia, jenis kelamin), definisi dan metode pengukuran paparan merokok, serta definisi dan metode diagnosis luaran. Estimasi efek utama (OR/RR/HR) beserta interval kepercayaan 95% (*95% Confidence Interval*) dan daftar variabel perancu (*confounders*) yang disesuaikan dalam analisis multivariat juga dicatat untuk menilai validitas asosiasi yang dilaporkan secara statistik.

Kualitas metodologis dan risiko bias dari setiap studi yang diinklusi dinilai secara independen oleh peneliti menggunakan instrumen yang sesuai dengan desain studi. Untuk studi kohort dan kasus-kontrol, penilaian dilakukan menggunakan *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS)

yang mengevaluasi seleksi kelompok, komparabilitas, dan penilaian luaran/paparan.<sup>[14]</sup> Untuk studi dengan desain potong lintang (*cross-sectional*), kualitas dinilai menggunakan daftar periksa kritis dari *Joanna Briggs Institute* (JBI) untuk studi analitik *cross-sectional*, dengan penekanan khusus pada strategi pengendalian faktor perancu.<sup>[15]</sup> Hasil penilaian kualitas ini digunakan untuk mengategorikan studi ke dalam risiko bias rendah, sedang, atau tinggi, yang selanjutnya dipertimbangkan dalam interpretasi hasil keseluruhan.

Mengingat antisipasi adanya heterogenitas yang substansial dalam hal desain studi, populasi, dan definisi operasional variabel di antara studi-studi yang teridentifikasi, analisis data direncanakan menggunakan pendekatan sintesis naratif (*narrative synthesis*). Pendekatan ini akan merangkum dan membandingkan temuan-temuan kunci secara sistematis, dengan pengelompokan berdasarkan tema utama: (A) studi global sebagai standar pembanding mekanistik untuk hubungan langsung merokok dan insidensi CHF, (B) studi primer Indonesia mengenai hubungan

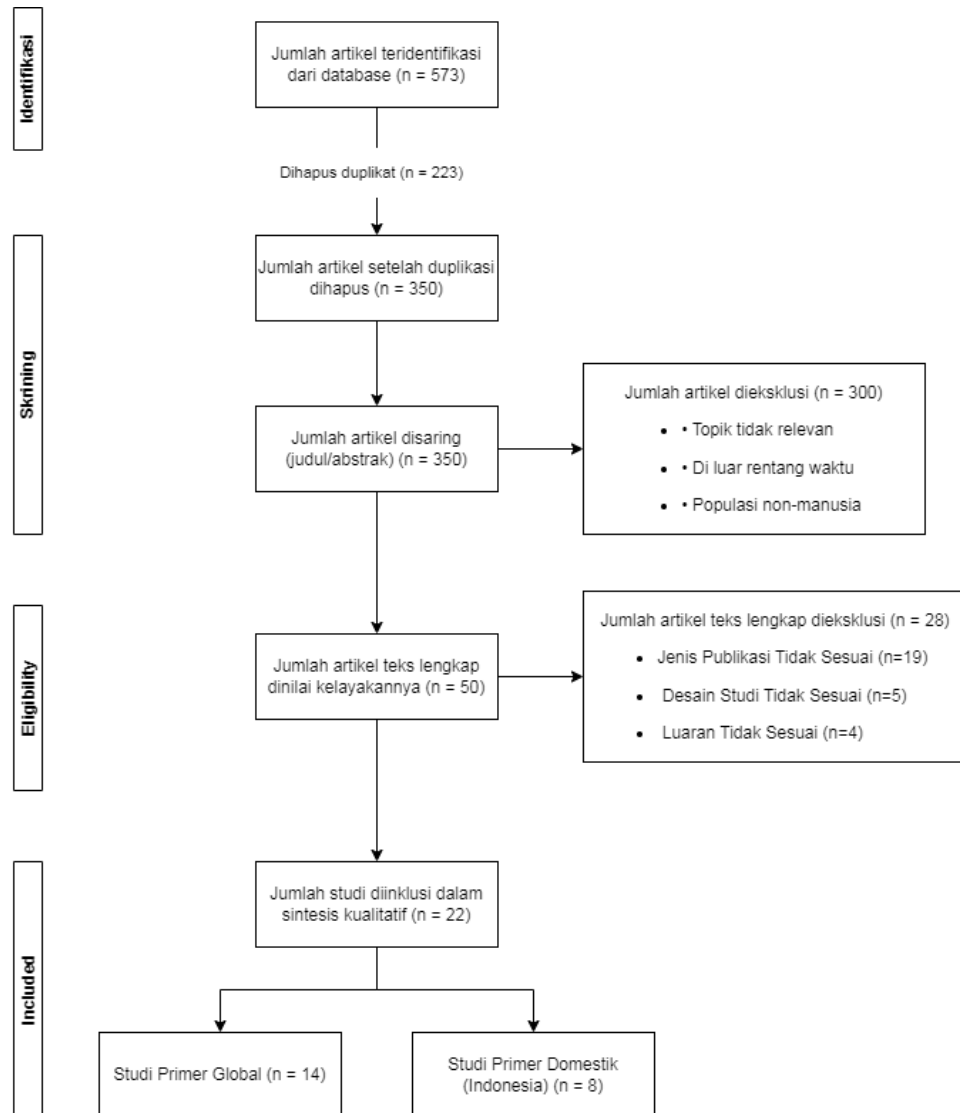
langsung merokok dan kejadian CHF, serta (C) studi primer Indonesia yang menguji jalur perantara atau prekursor seperti hipertensi dan dislipidemia, serta luaran sekunder pasien CHF.<sup>[15]</sup> Jika data memungkinkan dan homogenitas terpenuhi, meta-analisis akan dipertimbangkan; namun, jika variasi metodologis dinilai terlalu besar, sintesis akan tetap bersifat kualitatif untuk menjaga integritas ilmiah kesimpulan yang ditarik.

### 3. PEMBAHASAN

#### A. Hasil Tinjauan Literatur Diagram PRISMA

Proses seleksi suatu penelitian dilakukan untuk mengidentifikasi semua literatur yang relevan, baik tingkat global maupun di Indonesia, yang dipublikasikan pada tahun 2020-2025.

Pencarian dilakukan melalui lima database utama: PubMed/MEDLINE, Web of Science, ISJK, dan DOAJ.



**Gambar 1.** Diagram PRISMA

Pada tahap awal, peneliti mengidentifikasi 573 artikel dari lima database elektronik. Setelah

itu, sebanyak 223 artikel yang terduplikasi dihapus sehingga tersisa 350 artikel untuk disaring

berdasarkan judul dan abstraknya. Dari proses penyaringan ini, 300 artikel dikeluarkan karena tidak relevan atau dipublikasikan di luar periode penelitian. Dengan demikian, 50 artikel masuk ke tahap teks lengkap.

Pada tahap mendalam, 28 penelitian kembali diekskusi. Alasan utamanya adalah jenis publikasi yang tidak sesuai, seperti tinjauan sistematis, tinjauan naratif, atau laporan epidemiologi (n=19). Akhirnya, 22 penelitian primer memenuhi seluruh kriteria inklusi (penelitian analitik kuantitatif tahun 2020-2025 yang menilai hubungan merokok dengan CHF atau luaran terkait. Penelitian ini kemudian dianalisis secara kualitatif dan kuantitatif. Dari total tersebut, 14 adalah penelitian di dunia dan 8 berasal dari Indonesia.

Hasil kajian diringkas dalam dua tabel. Tabel 1 memuat 14 penelitian di dunia sedangkan Tabel 2 memuat 8 penelitian dari Indonesia yang dikelompokkan berdasarkan fokus luaran: (A)

hubungan langsung dengan kejadian CHF, (B) Pengaruh lain (sekunder) seperti kualitas hidup, dan (C) jalur prekursor seperti hipertensi atau dislipidemia. Terdapat perbedaan desain penelitian yang cukup jelas antara penelitian di dunia dan penelitian di Indonesia. Penelitian dunia (Tabel 1) umumnya menggunakan desain kohort longitudinal, dengan jumlah pasien yang sangat besar dan periode follow-up yang panjang. Desain kohort ini memungkinkan peneliti menilai insidensi serta hubungan sebab-akibat secara temporal, karena paparan merokok dapat dipastikan terjadi sebelum CHF berkembang. Hal ini memberikan gambaran yang lebih kuat mengenai etiologi penyakit. Sebaliknya, penelitian di Indonesia (Tabel 2) lebih banyak menggunakan desain cross sectional dan case control. Meskipun relevan secara konteks, desain ini hanya mampu menggambarkan hubungan atau asosiasi pada satu waktu tertentu, sehingga tidak dapat memastikan hubungan sebab-akibat secara temporal.

Tabel 1. Analisis Penelitian di dunia

Penulis (Tahun)	Desain & Kohort	Populasi (N)	Paparan	Luaran	Temuan Kuantitatif (Risk Estimate [95% CI])
Ding et al. (2022). <sup>6</sup>	Kohort Prospektif (ARIC)	9.345 (AS)	Status merokok	CHF Insiden (HFpEF & HFrEF)	Perokok vs. Never: HR 2.0 (HFpEF); HR 2.0 (HFrEF)
Yoo et al. (2024). <sup>16</sup>	Kohort Retrospektif (NHIS)	778.608 (Korea, Perokok)	Insiden CHF pada Pasien Diabetes	CHF Insiden	Quitters vs. Sustainers: HR 0.86 (0.83-0.90); Reducers vs. Sustainers: HR 1.06 (1.01-1.11)
Kamimura, et al. (2024) <sup>7</sup>	Kohort Prospektif (JHS)	4.189 (AS, Dewasa Kulit Hitam)	Insiden CHF & Perubahan Struktural LV	CHF Insiden (HFpEF & HFrEF)	Perokok vs. Never: HR 2.54 (1.81-3.58); Intensitas: HR 1.46 (per 10 batang/hari)
Bene Alhasan et al. (2024). <sup>17</sup>	Analisis Prospektif ("All of Us")	175.667 (AS)	Penggunaan <i>E-cigarette</i>	CHF Insiden	E-cig User vs. Never: RR 1.19 (Peningkatan 19%), independen dari merokok tembakau
Berlowitz et al. (2022). <sup>18</sup>	Kohort Longitudinal (PATH)	24.027 (AS)	<i>Exclusive E-cig, Dual Use</i>	CVD Komposit (termasuk CHF)	<i>Exclusive E-cig</i> vs. Non-use: HR 1.35 (0.75-2.42); <i>Dual Use</i> vs. Non-use: HR 2.08 (1.40-3.09)
Yoo J. E. et al. (2023). <sup>19</sup>	Kohort Retrospektif (NHIS)	365.352 (Korea, Perokok + DM Tipe 2)	Perubahan Perilaku	CHF Insiden (Rawat Inap)	Quitters vs. Sustainers: HR: 0.90 (0.86-0.95)
Gao et al. (2025). <sup>20</sup>	Kohort Prospektif (MINOCA)	1.179 (Pasien MINOCA)	<i>Persistent Smoker</i> vs. <i>Quitter</i>	MACE (termasuk CHF)	Reducers (50%) vs. Sustainers: HR: 1.14 (1.08-1.21)
					<i>Persistent</i> vs. <i>Quitter</i> (pasca-MI):

Cho et al. (2024) <sup>21</sup>	Kohort Retrospektif (NHIS)	5.3M+ (Korea)	<i>Pack-years</i> (PY), Tahun berhenti	CVD Komposit (termasuk CHF)	HR 1.70 (1.17-2.47) Risiko residual bertahan >25 tahun untuk mantan perokok berat (8 PY)
Van Essen et al. (2024) <sup>22</sup>	Kohort Prospektif (PREVEN)	8.558 (Eropa)	Perokok saat ini/berhenti <1 thn	CHF Insiden (HFpEF & HFrEF)	Asosiasi HFpEF: Signifikan pada Wanita (ya), Pria (tidak)
Tasdighi et al. (2025) <sup>23</sup>	Analisis Gabungan (15 Kohort AS)	103.642 (AS)	<i>Exclusive Smokeless Use</i>	CHF Insiden	<i>Exclusive Smokeless</i> vs. Never: HR 1.70 (1.40-2.06)
Naqvi et al. (2025). <sup>24</sup>	<i>Cross-sectional</i> (NHANES)	11.189 (AS)	Penggunaan <i>E-cigarette</i>	CHF (Self-reported)	E-cig (Pria) vs. Non-use: AOR 1.80 (1.01-3.19)
Ahmad et al. (2025). <sup>25</sup>	<i>Case-Control</i>	234 (India, Pasien RS)	Status Merokok	CHF (Diagnosis Klinis)	Perokok vs. Non-perokok: OR 2.8 (1.75-4.50)
Lin, et al. (2024) <sup>26</sup>	Kohort Prospektif (MESA)	3.376 (AS, Multi-Etnis)	SHS (Kotinin Urin vs. Self-report)	CHF Insiden	SHS (Kotinin) vs. Tidak: HR 1.45 (1.03-2.06); SHS (Self-report) vs. Tidak: HR 0.70 (0.49-1.00)
Zhang, et al. (2024) <sup>27</sup>	Kohort Prospektif (UK Biobank)	357.554 (UK)	Status Merokok (7 faktor)	Progresi Multimorbiditas CRMM	Kontribusi Relatif Merokok: 19.88%–38.10% terhadap keseluruhan progresi penyakit

*Catatan: HR = Adjusted Hazard Ratio; OR = Odds Ratio; AOR = Adjusted Odds Ratio; RR = Relative Risk; CI = Confidence Interval; NS = Tidak Signifikan; CHF = Gagal Jantung Kongestif; HFpEF = CHF fraksi ejeksi terpelihara; HFrEF = CHF fraksi ejeksi tereduksi; SHS = Secondhand Smoke (Asap Rokok Pasif); CRMM = Cardio-Renal-Metabolic Multimorbidity.*

Tabel 2 Analisis Penelitian di Indonesia

Peneliti (Tahun)	Desain Penelitian	Lokasi & Populasi (N)	Luaran (Variabel Y)	Temuan Kuantitatif
<b>A. Penelitian Hubungan Langsung (CHF)</b>				
Priandani, P., et al. (2023) <sup>8</sup>	<i>Cross-sectional</i>	Pangkalpinang; 102 Pasien Poli Jantung	Kejadian CHF	Merokok vs. Tidak: OR =

Siregar, C. W. (2023) <sup>9</sup>	<i>Case-Control</i>	Medan; 93 Lansia (31 Kasus, 62 Kontrol)	Kejadian CHF	4.868; p = 0.000 Merokok vs. Tidak: p < 0.05 (Analisis Bivariat)
Khoirunnisa, N. (2025) <sup>28</sup>	<i>Cross-sectional (Deskriptif)</i>	Lampung; 64 Pasien CHF Rawat Inap	Prevalensi Faktor Risiko pada Pasien CHF	Prevalensi Riwayat Merokok: 57,8% (n=37)
<b>B. Penelitian Luaran Sekunder (QoL)</b>				
Pratama, D. A., Nasution, S. A., Muhadi, M., Mansjoer, A., Alwi, I., Purnamasari, D., ... & Tahapary, D. L. (2024) <sup>11</sup>	<i>Cross-sectional</i>	Jakarta; Pasien HFpEF Rawat Jalan	Kualitas Hidup (QoL)	Riwayat Merokok vs. Tidak: OR = 1.21 (1.02–1.43); p = 0.025
Puteri, et al. (2024) <sup>29</sup>	<i>Cross-sectional</i>	Kab. Bangka Barat; 81 Pasien CHF Rawat Inap	Kualitas Hidup (QoL)	Merokok Ringan vs. Berat: OR = 3.043 (0.981–9.446); p = 0.043 ( <i>Temuan Kontradiktif</i> )
<b>C. Penelitian Jalur Prekursor</b>				
Putri, H., et al. (2023) <sup>30</sup>	<i>Cross-sectional (Data)</i>	Indonesia (Lokasi tidak dispesifikasi)	Prekursor: Hipertensi	Merokok vs. Tidak: OR = 6.067; p = 0.003
Setyanda, Y. O. G., Sulastrri, D., & Lestari, Y. (2025). <sup>31</sup>	<i>Cross-sectional</i>	Padang; 92 Laki-laki	Prekursor: Hipertensi	Hubungan signifikan; p = 0.003 (Lama merokok: p = 0.017)
Irfanda, I. D., Salam, A. Y., & Widhiyanto, A.. (2025 ). <sup>32</sup>	<i>Cross-sectional</i>	Probolinggo (Desa Alassumur Lor)	Prekursor: Hipertensi	Hubungan dikonfirmasi (data kuantitatif tidak dilaporkan)
Fihiruddin, F., Putri, A. K., & Manu, T. T. (2025) <sup>33</sup>	<i>Cross-sectional</i>	Nganjuk; 30 Pasien DM	Prekursor: Dislipidemia	Perbedaan signifikan pada Kolesterol HDL & Total (data kuantitatif tidak dilaporkan)

Catatan: OR = Odds Ratio; CI= Confidence Interval; CHF = Gagal Jantung Kongestif; QoL = Quality of Life (Kualitas Hidup); DM = Diabetes Melitus.

Penilaian kualitas metodologis atau risiko bias dilakukan secara ketat dan independen terhadap 22 penelitian yang memenuhi kriteria inklusi. Proses ini melibatkan dua

penilai terpisah untuk menjamin objektivitas, di mana setiap ketidaksesuaian diselesaikan melalui diskusi konsensus. Instrumen Newcastle-Ottawa Scale

(NOS) diaplikasikan secara spesifik untuk mengevaluasi penelitian desain kohort dan case-control, sementara untuk penelitian potong lintang (cross-sectional), digunakan instrumen yang diadaptasi dari Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) atau instrumen kritis dari Joanna Briggs Institute (JBI).<sup>[18]</sup>

Secara komprehensif, 14 penelitian berskala global (Tabel 1) menunjukkan profil kualitas yang berada pada rentang "baik" hingga "sangat baik" (skor NOS 7–9). Keunggulan metodologis utama pada kelompok studi ini adalah penggunaan desain kohort prospektif yang memungkinkan penilaian hubungan kausalitas yang kokoh, mengingat status paparan (merokok) dapat dipastikan mendahului kemunculan luaran klinis (insidensi CHF). Validitas temuan pada studi global ini juga didukung oleh ukuran sampel yang masif, penggunaan kriteria diagnosis medis

yang terstandardisasi, serta model penyesuaian multivariat yang memadai terhadap berbagai faktor perancu potensial.

Sebaliknya, 8 penelitian primer yang dilakukan di Indonesia.<sup>[2]</sup> menunjukkan variabilitas kualitas yang lebih lebar. Studi case-control oleh Siregar dinilai memiliki metodologi yang cukup memadai. Namun, tantangan utama pada bukti domestik adalah dominasi desain potong lintang (6 dari 8 penelitian), yang secara inheren memiliki kelemahan dalam menetapkan temporalitas antara paparan asap rokok dengan kondisi CHF yang dialami pasien. Selain itu, ditemukan adanya keterbatasan dalam kontrol faktor perancu pada beberapa studi lokal, seperti tidak adanya penyesuaian untuk variabel jenis kelamin, yang sangat krusial mengingat disparitas prevalensi merokok yang ekstrem pada populasi laki-laki di Indonesia

Tabel 3. Hasil Analisis Risiko Bias Komprehensif Berdasarkan Instrumen NOS dan AHRQ

A. Grup Global (n=14): Instrumen Newcastle-Ottawa Scale (NOS)

No	Penulis (Tahun)	Desain Studi	Populasi (n)	Skor NOS	Kualitas	Ringkasan Penilaian Bias & Limitasi Utama
1	Ding et al. (2022)	Kohort Prospektif	9.345 (USA)	★ 9/9	Sangat Baik	Benchmark. Validasi luaran (HFpEF/HFrEF) oleh komite medis (Gold Standard). Penyesuaian variabel perancu sangat lengkap.

2	Kamimura et al. (2024)	Kohort Prospektif	4.189 (Black Adults)	★ 9/9	Sangat Baik	Validitas Internal Tinggi. Mengontrol bias rasial dan sosioekonomi secara ketat pada populasi kulit hitam. Minim <i>attrition bias</i> .
3	Lin et al. (2024)	Kohort Prospektif	3.376 (MESA)	★ 9/9	Sangat Baik	Validitas Pengukuran Terbaik. Menggunakan biomarker Kotinin Urin untuk memvalidasi paparan asap rokok, menghilangkan bias <i>self-report</i> .
4	Tasdighi et al. (2025)	Pooled Cohort	103.642 (Multicenter)	★ 9/9	Sangat Baik	Kekuatan Sintesis. Teknik <i>pooling</i> data individual dari 15 kohort menghilangkan bias studi tunggal. Heterogenitas terkontrol baik.
5	Van Essen et al. (2024)	Kohort Prospektif	8.558 (PREVEND)	★ 8/9	Baik	Analisis Gender. Follow-up sangat panjang (25 th). Unggul dalam analisis stratifikasi seks, meminimalkan bias gender dalam risiko HFpEF.
6	Gao et al. (2025)	Kohort Klinis	1.179 (MINOCA)	★ 8/9	Baik	Spesifisitas. Fokus pada sub tipe MINOCA mengurangi heterogenitas patofisiologi. Definisi status perokok sangat jelas.
7	Zhang et al. (2024)	Kohort Prospektif	357.554 (UK Biobank)	★ 8/9	Baik	Multimorbiditas. Analisis gaya hidup komprehensif. Sedikit risiko <i>healthy volunteer bias</i> pada rekrutmen awal UK Biobank.
8	Berlowitz et al. (2022)	Longitudinal	24.027 (PATH)	★ 8/9	Baik	Detail Paparan. Desain khusus tembakau (PATH) memberikan detail perubahan perilaku ( <i>switching</i> ) yang lebih akurat dibanding EMR.

9	Yoo et al. (2024)	Kohort Retrospektif	778.608 (Korea)	★ 8/9	Baik	Statistical Power. Sampel masif nasional meminimalkan bias seleksi. Kelemahan pada validitas diagnosis (kode ICD-10 vs klinis).
10	Yoo et al. (2023)	Kohort (DM)	365.352 (Pasien DM)	★ 8/9	Baik	Restriction. Fokus pada pasien DM secara efektif mengontrol perancu metabolik utama.
11	Cho et al. (2024)	Kohort Retrospektif	5.3 Juta+ (Korea)	★ 7/9	Baik	Long-term Trends. Identifikasi risiko residual >25 tahun. Mengandalkan data klaim administratif yang rentan <i>misclassification bias</i> .
12	Bene-Alhasan (2024)	Kohort Prospektif	175.667 (All of Us)	★ 7/9	Baik	Volunteer Bias. Rekrutmen digital "All of Us" mungkin bias ke populasi melek teknologi. Pengukuran <i>vaping</i> cukup detail.
13	Ahmad et al. (2025)	Case-Control	234 (India)	★ 6/9	Sedang	Recall Bias. Desain retrospektif rentan bias ingatan. Kontrol berbasis RS mungkin tidak mewakili populasi sehat (Berkson's bias).
14	Naqvi & Searles (2025)	Cross-Sectional*	11.189 (NHANES)	(AHRQ)	Sedang	<i>Dinilai dengan AHRQ karena desain survei.</i> Sampel representatif (probabilitas), namun desain potong lintang membatasi inferensi kausal.

## B. Grup Indonesia (n=8): Instrumen AHRQ / JBI Checklist

No	Penulis (Tahun)	Desain & Lokasi	Fokus Luaran	Skor/Kualitas	Ringkasan Penilaian Bias & Limitasi Utama
1	Pratama et al. (2024)	Cross-sectional (Jakarta/RSCM)	Kualitas Hidup (HFpEF)	8/11 (Baik)	Validitas Diagnosis. Menggunakan standar diagnosis klinis tertinggi (Echo) di RS rujukan

					nasional. Analisis multivariat memadai.
2	Priandani et al. (2023)	Cross-sectional (Pangkalpinang)	Kejadian CHF	7/11 (Sedang)	Sampling Bias. <i>Purposive sampling</i> di poli jantung rentan bias seleksi. OR 4.8 sangat tinggi, indikasi kontrol perancu belum maksimal.
3	Siregar (2023)	Case-Control (Medan)	Kejadian CHF	6/11 (Sedang)	Information Bias. Data retrospektif pada lansia rentan <i>Recall Bias</i> . Kontrol dari RS yang sama mungkin tidak ideal.
4	Puteri P. et al. (2025)	Cross-sectional (Bangka Belitung)	Kualitas Hidup	6/11 (Sedang)	Inkonsistensi. Hasil statistik kontradiktif (rokok ringan vs berat). Ukuran sampel (n=81) mungkin kurang adekuat untuk stratifikasi.
5	Putri H. et al. (2023)	Cross-sectional (Nasional/Padang)	Hipertensi (Prekursor)	6/11 (Sedang)	Confounding. OR 6.0 untuk hipertensi sangat ekstrem. Kemungkinan besar ada faktor perancu (diet garam, genetik) yang tidak dikontrol.
6	Setyanda et al. (2025)	Cross-sectional (Padang)	Hipertensi (Prekursor)	5/11 (Rendah)	Historical Bias. Indikasi data berasal dari dataset lama (2015) yang dipublikasi ulang. Kurang relevan dengan tren rokok elektrik terkini.
7	Irfanda et al. (2025)	Cross-sectional (Probolinggo)	Hipertensi (Prekursor)	4/11 (Tinggi)	Underpowered. Sampel sangat kecil (n=35). Risiko tinggi kesalahan statistik (Type I/II error). Interval kepercayaan lebar.
8	Khoirunnisa (2025)	Deskriptif (Lampung)	Prevalensi	3/11 (Tinggi)	Desain. Deskriptif murni tanpa kelompok kontrol. Tidak dapat menghitung risiko (OR/RR). Hanya

---

berguna untuk data beban penyakit RS.

---

Data hasil ekstraksi disintesis menggunakan pendekatan naratif integratif yang membedakan bukti menjadi tiga kategori strategis untuk memberikan gambaran utuh bagi kebijakan kesehatan di Indonesia. Hal ini dilakukan karena meskipun fokus utama penelitian ini adalah populasi Indonesia, data global diperlukan sebagai landasan mekanistik dan pembandingan (benchmarking) karena keterbatasan studi longitudinal domestik. Ketiga kategori tersebut adalah: (A) bukti global yang menjelaskan mekanisme hubungan kausal antara merokok dan fenotipe gagal jantung, (B) bukti primer di Indonesia mengenai hubungan langsung merokok dengan insidensi CHF, dan (C) bukti primer Indonesia yang mendukung jalur penyebab tidak langsung melalui kondisi prekursor.

Dari 14 penelitian di dunia (Tabel 1), diperoleh gambaran rinci mengenai hubungan merokok dan CHF. Temuan penting pada 2020-2025 menunjukkan bahwa merokok merupakan faktor risiko independen yang kuat untuk kedua fenotipe CHF. Penelitian kohort prospektif menemukan bahwa perokok aktif memiliki risiko serupa dan signifikan (HR 2.0) untuk HF<sub>r</sub>EF maupun HF<sub>p</sub>EF.<sup>[7]</sup> Temuan ini juga diperkuat oleh kohort JHS pada populasi dewasa kulit hitam.<sup>[1]</sup>

Temuan kedua berkaitan dengan penghentian merokok. Bukti dari penelitian kohort yang dilakukan di Korea menunjukkan bahwa hanya penghentian total yang menurunkan risiko CHF secara signifikan (HR 0.86-0.90). Pengurangan jumlah rokok saja tidak memberikan perlindungan (HR 1.06-1.14), bahkan pada individu yang mengurangi lebih dari 50%.<sup>[8]</sup>

Temuan ketiga membahas risiko dari produk tembakau alternatif dan paparan asap rokok pasif. Analisis dari 14 penelitian kohort di Amerika Serikat menunjukkan bahwa tembakau tanpa asap meningkatkan risiko penyakit jantung koroner (HR 1.70).<sup>[25]</sup> Bukti mengenai vaping masih beragam: Penelitian "All of Us" menemukan peningkatan risiko CHF sebesar 19%, sedangkan kohort PATH tidak menemukan risiko signifikan pada penggunaan eksklusif, tetapi melaporkan risiko tinggi pada pengguna ganda (HR 2.08).<sup>[10,20]</sup> Penelitian MESA juga menunjukkan bahwa risiko paparan asap rokok pasif tidak tampak melalui self report, tetapi meningkat 45% bila diukur menggunakan biomarker kontinin urin.<sup>[11]</sup>

### **Bukti Hubungan Langsung**

Bukti analitik primer yang menilai hubungan langsung antara merokok dan kejadian CHF di Indonesia menunjukkan adanya hubungan yang kuat. Penelitian yang dilakukan

oleh Priandani di Pangkalpinang (N=102) melaporkan hubungan yang signifikan ( $p = 0,000$ ) antara kebiasaan merokok dan kejadian CHF.<sup>[3]</sup> Secara kuantitatif, perokok memiliki Odds Ratio (OR) 4,868, yang berarti risiko hampir lima kali lebih tinggi mengalami CHF dibandingkan bukan perokok.<sup>[3]</sup> Temuan ini sejalan dengan penelitian case control yang dilakukan oleh Siregar pada populasi lansia di Medan, yang juga menunjukkan hubungan signifikan secara statistik antara kebiasaan merokok dan diagnosis CHF.<sup>[2]</sup>

Sinyal risiko ini semakin diperkuat oleh penelitian lain yang melibatkan 64 pasien CHF rawat inap di salah satu RSUD di Lampung. Penelitian tersebut melaporkan bahwa 57,8% (n=37) pasien memiliki riwayat merokok, sehingga menambah bukti mengenai adanya “hubungan langsung” yang sebelumnya masih terbatas.<sup>[29]</sup> Selain itu, penelitian yang sama juga memberikan gambaran kuat mengenai “jalur prekursor” pada populasi CHF di Indonesia. Ditemukan bahwa sebagian besar pasien memiliki faktor risiko utama yang sudah diketahui, yaitu hipertensi (71,9%; n=46) dan dislipidemia (57,8%; n=37).<sup>[29]</sup>

### Bukti Luaran Sekunder

Analisis primer di Indonesia menunjukkan sinyal risiko yang kuat dalam hubungan langsung antara merokok dan kejadian CHF. Penelitian di Pangkalpinang melaporkan bahwa kebiasaan merokok berhubungan signifikan dengan peningkatan risiko CHF hingga hampir lima kali lipat

dibandingkan bukan perokok (OR 4,868;  $p = 0,000$ ).<sup>[3]</sup> Temuan ini selaras dengan studi kasus-kontrol di Medan yang mengonfirmasi asosiasi signifikan secara statistik antara merokok dan diagnosis CHF pada populasi lansia.<sup>[2]</sup> Sesuai dengan kriteria inklusi, tinjauan ini juga menganalisis luaran sekunder berupa kualitas hidup (QoL) pada pasien yang telah terdiagnosis. Bukti yang valid secara metodologis dari RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo menunjukkan bahwa kualitas hidup pasien HFpEF, yang diukur menggunakan instrumen *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire* (MLHFQ), dipengaruhi secara negatif oleh riwayat merokok. Mantan perokok memiliki kecenderungan signifikan terhadap kualitas hidup yang lebih buruk dibandingkan pasien yang tidak pernah merokok (OR 1,21; 95% CI 1,02–1,43;  $p = 0,025$ ).<sup>[16]</sup> Data ini menegaskan bahwa dampak merokok di Indonesia tidak hanya terbatas pada insidensi penyakit, tetapi juga memperburuk kesejahteraan fisik dan psikologis pasien pasca-diagnosis.

### Bukti Jalur Penyebab Tidak Langsung

Pada *jalur prekursor*, bukti kuantitatif yang paling kuat berasal dari penelitian yang dilakukan oleh Putri, yang melaporkan bahwa merokok berhubungan dengan peningkatan risiko hipertensi yang sangat besar (OR 6,067;  $p = 0,003$ ).<sup>[19]</sup> Temuan ini konsisten dengan beberapa penelitian di berbagai daerah, termasuk Padang ( $p = 0,003$ ) dan

Probolinggo, yang juga menunjukkan hubungan signifikan antara merokok dan hipertensi sebagai jalur mekanistik utama menuju HFpEF. Selain itu, jalur prekursor iskemik yang berkaitan dengan HFrEF diperkuat oleh penelitian di Nganjuk, yang menemukan bahwa paparan asap rokok baik aktif maupun pasif berhubungan dengan dislipidemia, khususnya perubahan pada kadar kolesterol HDL dan kolesterol total.<sup>[30]</sup>

Secara keseluruhan, analisis di Indonesia menggambarkan rangkaian bukti yang utuh mengenai perkembangan penyakit. Merokok terbukti secara konsisten meningkatkan risiko kondisi prekursor CHF (hipertensi dan dislipidemia), yang kemudian berkontribusi pada peningkatan risiko CHF stadium lanjut.<sup>[3,19]</sup> Bahkan setelah diagnosis CHF ditegakkan, riwayat merokok tetap berdampak buruk terhadap luaran klinis pasien.<sup>[16]</sup>

## B. Mekanisme Patofisiologi

Gambar 4.1 menunjukkan mekanisme patofisiologis ganda yang menjelaskan bagaimana merokok dapat memicu terjadinya gagal jantung kongestif melalui dua jalur utama, yaitu jalur iskemik (HFrEF) dan jalur non-iskemik (HFpEF) yang dimediasi oleh stres oksidatif dan inflamasi kronis.

### Induksi Stres Oksidatif, Inflamasi, dan Disfungsi Endotel

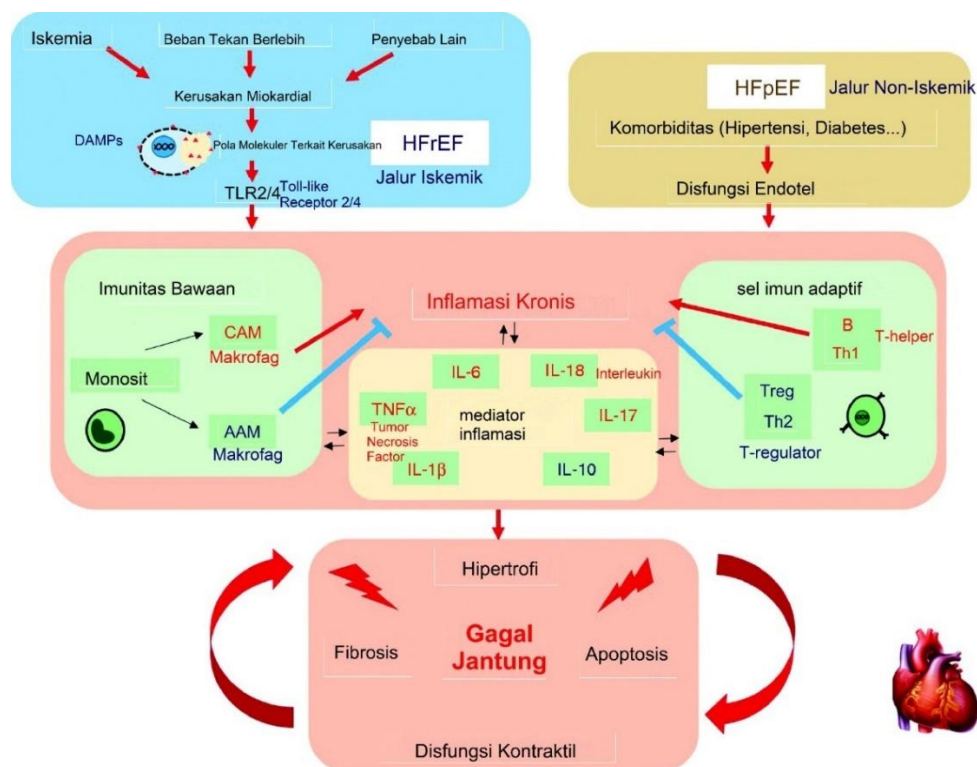
Untuk memahami temuan epidemiologis sebelumnya, penting untuk menjelaskan mekanisme biologis yang menjelaskan bagaimana paparan asap tembakau dapat merusak sistem kardiovaskular hingga menyebabkan CHF. Kerusakan ini terjadi melalui beberapa jalur yang saling berhubungan dan memperkuat satu sama lain. Jalur utama yang dipicu oleh merokok adalah stres oksidatif dan inflamasi sistemik. Asap rokok mengandung ribuan zat toksik dan radikal bebas, terutama *Reactive Oxygen Species* (ROS).<sup>[4]</sup> Paparan ROS yang berulang dapat melampaui kemampuan sistem antioksidan tubuh dan menimbulkan stres oksidatif. Kondisi ini merusak berbagai komponen sel, seperti lipid, protein, dan DNA, serta memicu peradangan kronis yang berdampak pada kerusakan jaringan.<sup>[31]</sup>

Salah satu target utama dari stres oksidatif dan inflamasi adalah endotel, yaitu lapisan tipis yang melapisi pembuluh darah. Endotel yang sehat berperan penting dalam memproduksi *Nitric Oxide* (NO), molekul yang membantu pembuluh darah melebar (vasodilatasi). Merokok merusak sel endotel dan mengurangi ketersediaan NO, sehingga terjadi disfungsi endotel. Kondisi ini ditandai dengan pembuluh darah yang sulit melebar, meningkatnya vasokonstriksi, dan bertambahnya resistensi vaskular perifer.<sup>[5,34]</sup>

Bukti mekanistik dari salah satu penelitian primer di Indonesia mendukung jalur patofisiologis ini. Zat kimia dalam asap rokok menurunkan kapasitas oksigen dalam darah, sehingga jantung harus bekerja lebih keras. Paparan nikotin dan toksin lain

juga memicu pelepasan mediator inflamasi dan meningkatkan pembentukan ROS, yang mempercepat kerusakan sel endotel. Beban kerja jantung yang terus meningkat ini memicu mekanisme

kompensasi yang lama-kelamaan melemah, sehingga berakhir pada fase dekompensasi dan akhirnya menyebabkan gagal jantung kongestif.<sup>[29]</sup>



**Gambar 4.1.** Mekanisme Patofisiologis Ganda Gagal Jantung: Jalur Iskemik (HFReEF) dan Non-Iskemik (HFpEF) yang Dimediasi oleh Inflamasi Kronis<sup>(30)</sup>

**Aterogenesis dan Trombogenesis (Jalur Iskemik)**

Disfungsi endotel yang telah dijelaskan sebelumnya merupakan tahap awal penting dalam proses terjadinya aterosklerosis. Ketika endotel rusak, permukaannya menjadi lebih “lengket” dan lebih mudah ditembus, sehingga *Low-Density Lipoprotein* (LDL) dapat masuk dan menumpuk di dinding arteri. LDL yang menumpuk kemudian mengalami oksidasi oleh ROS dan

memicu respons inflamasi lanjutan, termasuk perekrutan makrofag. Makrofag yang menelan LDL teroksidasi berubah menjadi *foam cells*, yaitu komponen utama pembentuk plak aterosklerotik.<sup>[31]</sup> Seiring waktu, plak ini semakin besar, mengeras, dan mempersempit lumen arteri koroner, sehingga menyebabkan Penyakit Jantung Koroner (PJK).

Secara bersamaan, merokok juga meningkatkan kecenderungan darah untuk membeku. Nikotin

dan zat kimia lain dalam rokok meningkatkan produksi fibrinogen dan memperkuat agregasi trombosit. Merokok juga meningkatkan kadar tromboksan A2 (yang menyebabkan vasokonstriksi dan mendorong agregasi trombosit) serta menurunkan kadar prostasiklin (yang bersifat vasodilator dan menghambat agregasi).<sup>[31]</sup> Kombinasi antara pembentukan plak (aterogenesis) dan darah yang mudah membeku (trombogenesis) menjelaskan jalur iskemik klasik menuju CHF: merokok menyebabkan PJK, yang dapat berkembang menjadi ruptur plak, trombosis akut (infark miokard), kerusakan sel otot jantung, penurunan fungsi pompa, dan akhirnya CHF dengan fraksi ejsi tereduksi (HFrEF).<sup>[4]</sup>

Relevansi jalur iskemik ini pada populasi Indonesia diperkuat oleh data primer. Sebuah penelitian kohort CHF di Lampung melaporkan bahwa 57,8% pasien CHF memiliki riwayat dislipidemia. Secara mekanistik, dislipidemia berperan langsung dalam pembentukan plak aterosklerosis di pembuluh darah. LDL yang tinggi bersifat aterogenik karena dapat menembus dinding pembuluh darah dan memicu proses inflamasi yang mempercepat pembentukan plak. Sebaliknya, kadar HDL yang rendah meningkatkan risiko karena menurunnya kemampuan tubuh untuk mengangkut kolesterol kembali ke hati.<sup>[29]</sup>

### **Hipertensi dan Perubahan Struktural Jantung (Jalur Non-Iskemik)**

Merokok tidak hanya merusak arteri koroner (*jalur iskemik*), tetapi juga menimbulkan kerusakan miokardium melalui *jalur non-iskemik*.<sup>[6]</sup> Mekanisme vasokonstriksi dan peningkatan resistensi vaskular perifer akibat defisiensi NO berperan langsung dalam memicu serta mempertahankan hipertensi.<sup>[31]</sup>

Hipertensi kronis meningkatkan *afterload* ventrikel kiri, sehingga jantung harus bekerja lebih keras untuk memompa darah. Beban kerja yang meningkat ini memicu hipertrofi ventrikel kiri, yang pada akhirnya menjadi maladaptif. Bukti terbaru menunjukkan bahwa merokok, terutama bila dimulai pada usia muda, merupakan faktor independen yang mempercepat terbentuknya hipertrofi ventrikel. Penebalan dan kekakuan ventrikel akibat proses inflamasi kronis menyebabkan gangguan relaksasi dan pengisian ventrikel selama diastol, yang merupakan ciri khas disfungsi diastolik pada HFpEF.<sup>[6]</sup>

Jalur non-iskemik ini sangat relevan di Indonesia. Data kohort CHF di Lampung menunjukkan prevalensi hipertensi yang sangat tinggi (71,9%) pada pasien CHF terkonfirmasi. Secara patofisiologis, peningkatan tekanan darah yang berlangsung lama menyebabkan hipertrofi ventrikel kiri sebagai mekanisme kompensasi, yang kemudian berkembang menjadi hipertrofi patologis, disfungsi diastolik, dilatasi ventrikel, gangguan sistolik, dan akhirnya gagal jantung.<sup>[29]</sup>

### Peran Merokok dalam Patogenesis HFpEF dan HFrEF

Temuan global terbaru (2020–2025) menunjukkan bahwa merokok merupakan faktor risiko independen yang sama kuat untuk HFpEF maupun HFrEF. Meskipun perkembangan bukti terbaru untuk HFrEF dan HFpEF merokok lebih dikaitkan dengan HFrEF melalui mekanisme iskemik akibat PJK, bukti kohort prospektif terkini membantah asumsi tersebut. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa perokok aktif memiliki risiko yang sebanding (HR  $\pm$ 2.0) untuk mengembangkan kedua fenotipe HF. Konsistensi temuan ini diperkuat oleh analisis kohort JHS, yang melaporkan HR keseluruhan 2,54 pada populasi dewasa kulit hitam.<sup>[1]</sup>

Integrasi bukti epidemiologis dan mekanistik memberikan gambaran yang komprehensif. Risiko HFrEF terutama dipicu oleh jalur iskemik (aterogenesis dan trombogenesis), sedangkan risiko HFpEF lebih dominan melalui jalur non-iskemik seperti hipertensi yang diinduksi merokok, peningkatan afterload, hipertrofi ventrikel, dan disfungsi diastolik.<sup>[6,31]</sup>

Dalam konteks multimorbiditas, merokok juga berperan sebagai pendorong utama sindrom *cardio renal metabolic multimorbidity* (CRMM), yang mencakup CHF, Diabetes Tipe 2, dan CKD. Temuan dari UK Biobank menunjukkan bahwa merokok merupakan kontributor terbesar (19,9–38,1%) terhadap progresi

penyakit dari status sehat menuju multimorbiditas.<sup>[28]</sup>

Mekanisme patofisiologis yang mendasari HFpEF inflamasi sistemik, stres oksidatif, dan disfungsi endotel juga merupakan mekanisme inti dalam resistensi insulin dan fibrosis ginjal. Dengan demikian, merokok tidak seharusnya dipandang sebagai faktor risiko CHF secara terpisah, tetapi sebagai penggerak utama yang mempercepat seluruh spektrum disfungsi kardiorespirasi-metabolik.<sup>[28,31]</sup>

### Paparan dan Intervensi: Kontraindikasi Penghentian, Produk Alternatif, dan Paparan Pasif

Implikasi klinis utama dari SLR ini menyoroti fenomena *cessation vs reduction paradox*. Dari kohort NHIS Korea dengan lebih dari 778.000 perokok, hanya penghentian total yang terbukti menurunkan risiko CHF (HR 0,86).<sup>[32]</sup> Sebaliknya, pengurangan jumlah rokok harian bahkan secara besar tidak memberikan manfaat protektif.<sup>[21]</sup> Temuan ini menegaskan bahwa anjuran “mengurangi merokok” adalah strategi yang tidak efektif dan berpotensi menyesatkan secara klinis. Secara biologis, paparan tembakau memiliki efek ambang di mana dosis rendah pun cukup untuk mempertahankan inflamasi sistemik dan disfungsi endotel yang relevan dengan patogenesis CHF.<sup>[31]</sup>

Pada produk nikotin alternatif, bukti terkait rokok elektrik (vaping) masih bervariasi. Penelitian “All of Us” melaporkan peningkatan

risiko CHF sebesar 19% pada pengguna eksklusif.<sup>[20]</sup> Sedangkan penelitian longitudinal PATH tidak menemukan peningkatan risiko kardiovaskular yang signifikan (HR 1,35; 95% CI 0,75–2,42), meskipun rentang CI luas. Meski hasilnya tidak seragam, konsensus dari penelitian kohort dan meta-analisis menyimpulkan dua hal penting: (1) penggunaan ganda (vaping + rokok konvensional) adalah pola paling berbahaya, melampaui risiko merokok tunggal, dan (2) bukti terkumpul tetap menunjukkan adanya risiko kardiovaskular yang signifikan dari rokok elektrik.<sup>[9,10]</sup> Sementara itu, bukti untuk *smokeless tobacco* justru lebih konsisten, dengan meta-analisis 15 kohort AS menunjukkan peningkatan risiko CHF sebesar HR 1,70 pada pengguna eksklusif.<sup>[25]</sup>

Dalam aspek metodologis, pengukuran paparan SHS (Secondhand Smoke) menjadi isu kritis. Temuan kohort MESA menunjukkan bahwa ketika paparan SHS diukur dengan self-report, tidak tampak hubungan signifikan dengan insidensi CHF. Namun, ketika paparan divalidasi menggunakan biomarker kotinin urin, risiko CHF meningkat secara signifikan sebesar 45%. Perbedaan ini menyoroti tingginya misklasifikasi paparan dan *recall bias* pada kuesioner, yang dapat mengarah pada *underestimation* risiko SHS dan menutupi bahaya sebenarnya dari paparan asap rokok pasif.<sup>[11]</sup>

### Implikasi Klinis, Kesehatan Masyarakat, dan Arah Penelitian Masa Depan

SLR ini menegaskan bahwa penghentian total merokok adalah intervensi paling efektif untuk pencegahan CHF. Bukti kohort besar menunjukkan bahwa pengurangan jumlah rokok tidak menurunkan risiko, sehingga anjuran “mengurangi merokok” tidak boleh digunakan sebagai strategi klinis. Klinisi perlu menerapkan pendekatan *zero-tolerance* terhadap paparan tembakau pada pasien berisiko.<sup>[21]</sup>

Tinjauan sistematis terbaru (2025) juga menunjukkan bahwa varenicline aman dan efektif pada pasien dengan penyakit kardiovaskular, sehingga dapat membantu mengatasi *therapeutic inertia* dalam pemberian terapi berhenti merokok.<sup>[33]</sup> Pada tingkat populasi, temuan ini mendukung perlunya penegakan ketat Kawasan Tanpa Rokok. Bukti dari penelitian MESA menunjukkan bahwa bahaya asap rokok pasif baru terlihat jelas ketika paparan diukur dengan biomarker objektif, bukan kuesioner.<sup>[11]</sup> Selain itu, bukti yang ada menunjukkan risiko signifikan dari rokok elektrik, terutama pada penggunaan ganda, sehingga produk nikotin elektronik perlu diatur secara ketat sebagai produk tembakau.<sup>[9,10]</sup> Kesenjangan penelitian yang teridentifikasi dalam SLR ini secara jelas menentukan agenda penelitian masa depan di Indonesia:

- 1) Kebutuhan akan Penelitian Kohort Longitudinal

Untuk mengukur risiko CHF secara akurat dan menetapkan kausalitas.

- 2) Penggunaan Biomarker Objektif (misalnya kotinin) untuk menilai paparan tembakau, termasuk SHS.
- 3) Klasifikasi luaran berdasarkan fenotipe CHF (HFpEF vs HFrEF)
- 4) Peningkatan ketelitian metodologis  
Termasuk analisis multivariat untuk mengontrol faktor perancu utama seperti jenis kelamin dan hipertensi.

#### 4. KESIMPULAN

Studi tinjauan sistematis ini mengungkap bahwa paparan merokok berhubungan secara langsung dengan peningkatan insidensi Gagal Jantung Kongestif (CHF) pada populasi Indonesia melalui sinyal risiko yang kuat dan signifikan secara statistik. Bukti mengenai keterlibatan jalur prekursor penyakit, khususnya hipertensi dan dislipidemia, terbukti melimpah dan konsisten secara nasional. Namun, terdapat disparitas kualitas metodologis yang mencolok antara bukti global yang didominasi oleh desain kohort longitudinal berkualitas tinggi dengan bukti di Indonesia yang mayoritas masih bersifat potong lintang (cross-sectional). Meskipun penelitian domestik masih memiliki risiko bias temporalitas dan potensi faktor perancu yang belum terkontrol sepenuhnya, secara keseluruhan

analisis ini secara koheren mendukung adanya hubungan kausal antara kebiasaan merokok dan risiko kejadian CHF

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ. Heart Disease and Stroke Statistics—2021 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(8):e254–743.
2. Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosano GMC, Coats AJS. Global burden of heart failure: A comprehensive and updated review of epidemiology. *Card Fail Rev*. 2023;8:e03.
3. Kesehatan B. Tinjauan Jaminan Kesehatan Nasional: Beban Pembiayaan Penyakit Katastropik 2023. 2024.
4. Münzel T, Hahad O, Kuntic M, Keaney JF, Deanfield JE, Daiber A. Effects of tobacco cigarettes, e-cigarettes, and waterpipe smoking on endothelial function and clinical outcomes. *Eur Heart J*. 2020;41(41):4057–70.
5. Kamimura D, Yimer WK, Mentz RJ, Shah AM, White WB, Blaha MJ, et al. Cigarette smoking, cessation, and incident heart failure subtypes in Black adults: The Jackson Heart Study. *J Am Heart Assoc*. 2024;13(23):e032921.
6. Siregar CW. Determinan kejadian gagal jantung kongestif pada pasien rawat inap lansia di RSUD Dr Pirngadi Medan Tahun 2023.

- Repository Institusional USU. 2023.
7. Priandani P, Kusumajaya H, Permatasari I. Faktor-faktor yang berhubungan dengan kejadian Congestive Heart Failure (CHF) pasien. *J Penelit Perawat Prof.* 2023;6(1):273–84.
  8. Rahman MYH. Cardiovascular effects of smoking and smoking cessation: A 2024 update. *Glob Heart.* 2025;20(1):15.
  9. Gallucci G, Tartarone A, Lerosse R, Lalinga A V, Capobianco AM. Cardiovascular risk of smoking and benefits of smoking cessation. *J Thorac Dis.* 2020;12(7):3866–76.
  10. Agbaje AO. Persistent tobacco smoking from childhood may cause heart damage by the mid-twenties. *Trends Cardiovasc Med.* 2025.
  11. Ding N, Shah AM, Blaha MJ, Kazi DS, Butler J, de Lemos JA, et al. Cigarette smoking, cessation, and risk of heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(23):2298–305.
  12. Yoo JE, Jeong SM, Lee KN, Lee H, Yoon JW, Han K, et al. Smoking behavior change and the risk of heart failure in patients with type 2 diabetes: Nationwide retrospective cohort study. *JMIR Public Heal Surveill.* 2024;10:e46450.
  13. Tansawet A, Anothaisintawee T, Boonmanunt SW, Pornsuriyasak P, Sukhato K, Chawala N, et al. Electronic cigarettes and cardiovascular diseases: An updated systematic review and network meta-analysis. *Tob Induc Dis.* 2025;23:124.
  14. Berlowitz JB, Xie W, Harlow AF, Hamburg NM, Blaha MJ, Bhatnagar A, et al. E-Cigarette Use and Risk of Cardiovascular Disease: A Longitudinal Analysis of the PATH Study (2013-2019). *Circulation.* 2022;145(20):1557.
  15. Lin GM, Lloyd-Jones DM, Colangelo LA, Bertoni AG, Burke GL, Carnethon MR, et al. Association between secondhand smoke exposure and incident heart failure: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Eur J Heart Fail.* 2024;26(2):199–207.
  16. Puteri Prillia Rahmawati, Hendra Kusumajaya RM. Faktor-Faktor yang Berhubungan Dengan Kualitas Hidup Pada Pasien Congestive Heart Failure (CHF) Pada Usia Dewasa di RSUD Dr. (H.C) Ir. Soekarno Provinsi Bangka Belitung Tahun 2024. *J Sos dan Teknol.* 2025;5(4):1040–52.
  17. Setyanda YOG, Sulastri D, Lestari Y. Hubungan merokok dengan kejadian hipertensi pada laki-laki usia 35-65 tahun di Kota Padang. *J Kesehat Andalas.* 2015;4(2).
  18. Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P. The Newcastle-Ottawa scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. *Ottawa:*

- Ottawa Hospital Research Institute; 2011.
19. Moola S, Munn Z, Tufanaru C, Aromataris E, Sears K, Sfetcu R, et al. Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk BT - JBI Manual for Evidence Synthesis. In JBI; 2020.
  20. Irfanda ID, Salam AY, Widhiyanto A. Hubungan Merokok dan IMT dengan Kejadian Hipertensi pada Laki-Laki Dewasa di Desa Alassumur Lor Kecamatan Besuk Kabupaten Probolinggo. Universitas Hafshawaty Zainul Hasan. 2025;3(April).
  21. Fihiruddin F, Putri A, Zaetun S, Diarti M. Differences in lipid profiles in diabetes mellitus patients based on cigarette consumption. *J Anal Med Biosains*. 2025;12(1):27–32.
  22. Pratama DA, Nasution SA, Muhadi M, Mansjoer A, Alwi I, Purnamasari D, et al. Faktor-faktor yang memengaruhi kualitas hidup pasien gagal jantung kronik fraksi ejeksi terjaga (HFpEF) rawat jalan di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo. *J Penyakit Dalam Indones*. 2024;11(1).
  23. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372.
  24. Anwar AH. Sistematis review faktor resiko penyakit jantung koroner di Indonesia. *Indones J Heal Res Innov*. 2025;2(1):57–69.
  25. Putri H, Suryarinilsih Y, Roza D. Efektivitas jus mentimun terhadap tekanan darah pasien hipertensi. *JHCN J Heal Cardiovasc Nurs*. 2023;3(2):63–70.
  26. Bene-Alhasan Y, Mensah SO, Almaadawy O, Dwumah-Agyen M, Pingili A, Osei AD, et al. Electronic nicotine product use is associated with incident heart failure – the All of Us research program. *J Am Coll Cardiol*. 2024;83(13\_Supplement):695.
  27. Jung Eun Yoo, Su-Min Jeong, Yohwan Yeo, Wonyoung Jung, Juhwan Yoo, Kyungdo Han, et al. Smoking cessation reduces the risk of heart failure: A nationwide cohort study. *JACC Heart Fail*. 2023;11(3).
  28. Gao S, Huang S, Liu X, Yu M, Zhao L. Impact of smoking cessation on cardiovascular outcomes in patients with myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries. *Am J Prev Cardiol*. 2025;23(July):101080.
  29. Cho JH, Shin SY, Kim H, Lee MH, Kim M, Lee SH, et al. Smoking cessation and incident cardiovascular disease. *JAMA Netw Open*. 2024;7(11):e2442639.
  30. van Essen BJ, Emmens JE, Tromp J, Ouwerkerk W, Smit MD, Geluk CA, et al. Sex-specific risk factors for new-onset heart failure: The PREVEND study at 25 years. *Eur Heart J*. 2025;46(16):1528–36.
  31. Tasdighi E, Yao Z, Jha P, Dardari ZA, Osuji N, Rajan

- SS, et al. Cigar, pipe, and smokeless tobacco use and cardiovascular outcomes from cross cohort collaboration. *JAMA Netw Open*. 2025;8(1):e2453987.
32. Naqvi H, Searles C. Association between electronic cigarette use and cardiovascular disease among a United States representative population. *Int J Cardiol Cardiovasc Risk Prev*. 2025;25:200401.
  33. Ahmad MS, Obaid A, Alharbi M, Tawakul A, Alturiqy AM, Alzahrani M, et al. A Case-Control Study on Risk Factors and Outcomes in Congestive Heart Failure. 2025;26(3).
  34. Zhang N, Liu X, Wang L, Zhang Y, Xiang Y, Cai J, et al. Lifestyle factors and their relative contributions to longitudinal progression of cardio-renal-metabolic multimorbidity: A prospective cohort study. *Cardiovasc Diabetol*. 2024;23(1):265.
  35. Khoirunnisa N. Rasionalitas Penggunaan Obat Diuretik pada Pasien Gagal Jantung Kongestif Rawat Inap di Instalasi Layanan Jantung Terpadu RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Periode 2023-2024. [Bandar Lampung]: Universitas Lampung; 2025.
  36. Irfanda ID, Salam AY, Widhiyanto A. Hubungan merokok dan IMT dengan kejadian hipertensi di Alassumur Lor Besuk Probolinggo. *Protein*. 2025;3(2):202–16.
  37. Aimo Alberto, Castiglione Vincenzo, Borrelli Chiara, Saccaro Luigi F, Franzini Maria, Masi Stefano, et al. Oxidative stress and inflammation in the evolution of heart failure: From pathophysiology to therapeutic strategies. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;27(5):494–510.
  38. Alhindal M, Janahi J, D'Angelo EC, Lisignoli V, Palmieri R, Cutrì A, et al. Impact of smoking on cardiovascular health: Mechanisms, epidemiology and specific concerns regarding congenital heart disease. *Int J Cardiol Congenit Hear Dis*. 2025;20(1 Pt 2):100581.
  39. Herath SK, Herath LM, Yoo JK. Opportunities and challenges of digital audits and compliance: Adoption of International Financial Reporting Standards (IFRS) in the digital age. In: *Impact of Digitalization on Reporting, Tax Avoidance, Accounting, and Green Finance*. IGI Global; 2024. p. 1–35.
  40. Aljamal JKS, Almulhim FFS, Albash LAA, Alsahli FA, Humaidan N. Efficacy and Adverse Effect of Varenicline (Champix) in Cessation of Smoking: Systematic Review. *Saudi J Med Pharm Sci*. 2025;4929:969–81.
  41. Kylalona G, Suri N, Dwi R, Sukohar A. Literatur Review: Faktor-Faktor Penyebab Kejadian Rehospitalisasi Pada Pasien Congestive Heart Failure (CHF). *Medula*. 2024;14(3):602.
  42. Mustofa S, Herdato MJD, Morfi CW, Saputra TA, Pratama A, Meirissa T.

Peningkatan Pengetahuan Mengenai Manajemen Tatalaksana Terhadap Pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) dan Tuberkulosis Paru (TB) Pada

Fasilitas Kesehatan Tingkat Pertama (FKTP) di Kabupaten Lampung Tengah. Jurnal Pengabdian Masyarakat (JPM) Ruwa Jurai. 2023;8(2): 86–90.