

META-ANALISIS FAKTOR RISIKO *MODIFIABLE* PENYAKIT KARDIOVASKULAR DI ASIA TENGGARA

Meta-Analysis the Modifiable Risk Factors of Cardiovascular Disease in South-East Asia

Defriman Djafri¹ dan Sri Ridha Hasanah²

^{1,2}Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Andalas, Padang, Sumatera Barat, 25148

¹djefrimanjafri@fkm.unand.ac.id

ABSTRAK

Latar Belakang: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui faktor risiko modifiable penyakit kardiovaskular di Asia Tenggara. **Metode:** Telaah sistematis dan Meta-analisis dilakukan terhadap penelitian Kohort dan Case-control yang dipublikasikan antara tahun 1980 sampai dengan 2013 pada database PubMed, ProQuest, dan EBSCO. Pooled odds ratio (OR) dihitung dengan fixed- dan random-effect models. Data diolah dengan menggunakan Review Manager 5.2 (RevMan 5.2). **Hasil:** Penelitian ini mereview sebanyak 6.202 artikel dan memasukkan 18 artikel (8 kohort dan 10 case-control) ke dalam telaah sistematis. Dilanjutkan dengan Meta-Analisis terhadap data yang relevan. Hasil Meta-analisis menunjukkan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara merokok dengan Penyakit Jantung Koroner (OR 1.38 95% CI 0.81-2.35). Sebaliknya, hasil membuktikan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara obesitas dengan penyakit jantung koroner (OR 1.92 95% CI 1.17-3.16). **Kesimpulan:** Faktor risiko modifiable penyakit jantung koroner pada populasi di Asia Tenggara adalah obesitas. Masyarakat diharapkan untuk memajemen obesitas yang mereka miliki atau mencegah agar tidak menjadi obesitas sehingga dapat menurunkan risiko menderita penyakit jantung koroner.

Kata Kunci: Meta-analisis, Fixed-effect model, Random-effect model, Obesitas, Penyakit Jantung Koroner

ABSTRACT

Background: This study aims to determine the modifiable risk factors of cardiovascular disease in South-East Asia. **Method:** Systematic review and Meta-analysis were conducted toward cohort and case-control study published between 1980's and 2013's on PubMed, ProQuest, and EBSCO database. Pooled odds ratio (OR) was calculated using the fixed- and the random-effect models. Data was processed by using Review Manager 5.2 (RevMan 5.2). **Result:** This study reviewed 6.202 articles and included 18 articles (8 cohorts and 10 case-controls) in systematic review. Followed by a meta-analysis using pertinent data. The result showed there was no significant association between smoking and coronary heart disease (OR 1.38 95% CI 0.81-2.35). In contrast, there was evidence of association between obesity and coronary heart disease (OR 1.92 95% CI 1.17-3.16). **Conclusion:** The modifiable risk factor of coronary heart disease of population in South-East Asia is Obesity. People are expected to manage their obesity or prevent the occurrence of obesity in order to reduce the risk for getting coronary heart disease.

Keywords: Meta-analysis, Fixed-effect model, Random-effect model, Obesity, Coronary Heart Disease

PENDAHULUAN

Diperkirakan pada tahun 2008, tujuh belas juta jiwa meninggal karena penyakit kardiovaskular. Dari jumlah ini, sekitar 7,3 juta kematian disebabkan oleh penyakit jantung koroner, 6,2 juta disebabkan oleh stroke, dan ada 9,4 juta kematian akibat komplikasi hipertensi^{1,2}. Wilayah Asia Tenggara dalam *Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control* masih berada pada zona kuning dan jingga bahkan negara Laos merupakan zona merah. Hal tersebut memberikan gambaran bahwa di Asia Tenggara angka kematian akibat penyakit kardiovaskular cukup tinggi. Data dari *World Health Organization* (WHO) mendukung fakta di atas bahwa di wilayah Asia Tenggara diperkirakan ada 3,6 juta atau seperempat dari seluruh kematian yang terjadi akibat penyakit kardiovaskular tiap tahunnya.^{2,3} Faktor risiko penyakit kardiovaskular diklasifikasikan menjadi faktor risiko *non modifiable* atau faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi seperti umur, jenis kelamin, dan riwayat keluarga dan faktor risiko *modifiable* atau faktor risiko yang dapat dimodifikasi seperti hipertensi, merokok, diabetes mellitus, kurang aktivitas fisik, tinggi kolesterol/dislipidemia, diet tidak sehat, dan obesitas^{4,5}. Prinsip *evidence-based* sangat penting dalam menentukan kebijakan kesehatan.

Banyaknya penelitian tentang faktor risiko *modifiable* penyakit kardiovaskular ini, menuntut adanya penarikan kesimpulan yang dapat digunakan untuk pencegahan dan pengontrolan penyakit kardiovaskular khususnya di Asia Tenggara. Satu penelitian tidak cukup kuat untuk digeneralisasikan ke populasi, sehingga dibutuhkan beberapa penelitian tentang faktor risiko *modifiable* penyakit hipertensi, penyakit jantung koroner, dan stroke sehingga kesimpulan yang ditarik memiliki *power* yang lebih kuat. Meta-analisis merupakan bentuk metode statistik

yang dapat mengestimasi efek gabungan dari beberapa penelitian yang telah dilakukan⁶.

Sebuah protokol untuk melakukan penelitian Meta-Analisis dari penelitian-penelitian observasional yang disebut sebagai *Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology* (MOOSE) telah disusun pada April 1997 untuk membantu peneliti yang ingin melakukan penelitian Meta-Analisis dari penelitian observasional. Berdasarkan uraian di atas, perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui faktor risiko *modifiable* penyakit kardiovaskular di Asia Tenggara.

METODE

Penelitian ini adalah penelitian yang bersifat kuantitatif dengan desain studi meta-analisis. Penelitian meta-analisis ini dilakukan dengan berpedoman kepada protokol MOOSE. Sumber data penelitian ini didapatkan melalui penelusuran literatur di internet melalui database PubMed, ProQuest, dan EBSCO yang dipublikasikan mulai tahun 1980 hingga 2013. Kata kunci yang dipakai dalam penelusuran adalah kombinasi antara kata kunci terkait dengan penyakit kardiovaskular yaitu *cardiovascular disease, high blood pressure, hypertension, stroke, cerebrovascular disease, ischemic heart disease, dan coronary heart disease*. Kata kunci untuk faktor risiko *modifiable* yaitu *modifiable risk factor, hypertension, high blood pressure, smoking, tobacco use, cigarette, high blood glucose, diabetes mellitus, physical inactivity, physical activity, unhealthy diet, diet, trans fat, saturated fat, salt, fruit and vegetables, high cholesterol, hypercholesterolemia, hyperlipidemia, dyslipidaemia, dan obesity*. Sedangkan kata kunci untuk wilayah yaitu *South East Asia, Indonesia, Malaysia, Singapore, Brunei Darussalam,*

Thailand, Myanmar, Vietnam, Philippine, Cambodia, Laos, dan East Timor. Disamping itu, dalam melakukan penelusuran juga diberikan batasan-batasan: Bahasa Inggris, artikel jurnal dan subjek penelitian hanya untuk penelitian dengan subjek manusia.

Setelah melakukan seleksi studi, kemudian dilakukan abstraksi data. Hasil abstraksi data ini berupa telaah sistematis dari penelitian yang memenuhi kriteria inklusi. Penggabungan hasil dari berbagai penelitian merupakan bagian paling menentukan dalam meta-analisis. Analisis data menggunakan *fixed effect model* atau *random effect model*. Software yang digunakan untuk melakukan meta-analisis adalah *Review Manager 5.2 (RevMan 5.2)*.

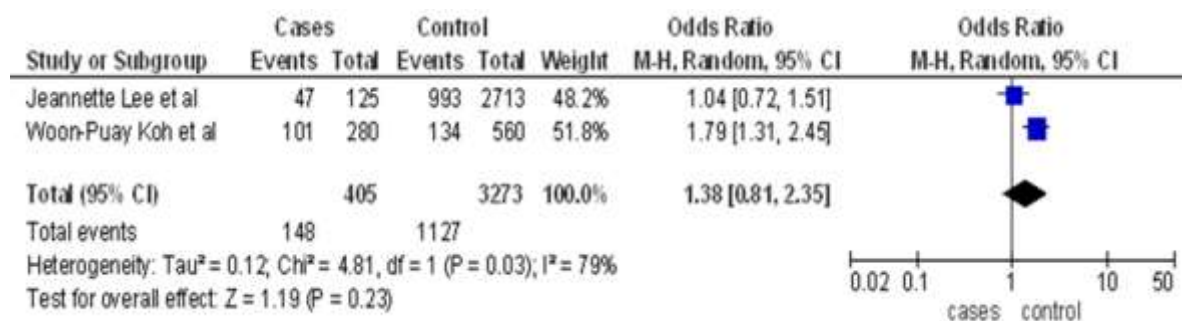
Disamping itu, uji sensitivitas juga dilakukan dengan membandingkan hasil analisis dengan *fixed effect model* dan *random effect model*.

HASIL

Total artikel yang dapat diidentifikasi adalah sebanyak 6.202 artikel. Setelah dilakukan review terhadap judul dan abstrak, sebanyak 6127 artikel dieksklusi karena tidak relevan dengan studi.

Sebanyak 75 artikel diidentifikasi dalam bentuk *full-text*. Dari review ini, hanya 18 artikel yang masuk ke dalam telaah sistematis dan 57 artikel dieksklusi. Dari 57 artikel: 17 artikel dieksklusi karena lokasi studinya tidak spesifik atau diluar wilayah Asia Tenggara, 16 artikel dieksklusi karena *outcomenya* bukan hipertensi, penyakit jantung koroner, atau stroke, 8 artikel dieksklusi karena faktor risikonya diluar dari hipertensi, merokok, diabetes mellitus, kurang aktivitas fisik, dislipidemia, diet tidak sehat, dan obesitas, 7 artikel dieksklusi karena desain studinya bukan kohort atau *case-control*, dan 9 artikel dieksklusi karena artikel ganda. Telaah sistematis pada 18 artikel tersebut dibagi menjadi 8 Kohort (lihat Tabel 1.) dan 10 Case-control (lihat Tabel 2).

Berdasarkan Gambar 1 dapat dilihat bahwa analisis dengan *random-effect model* menghasilkan *pooled odds ratio* sebesar 1.38 (95% CI 0.81-2.35). Dari hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara merokok dengan penyakit jantung koroner, hal ini dibuktikan oleh nilai $p > 0.05$ yaitu $p = 0.23$.

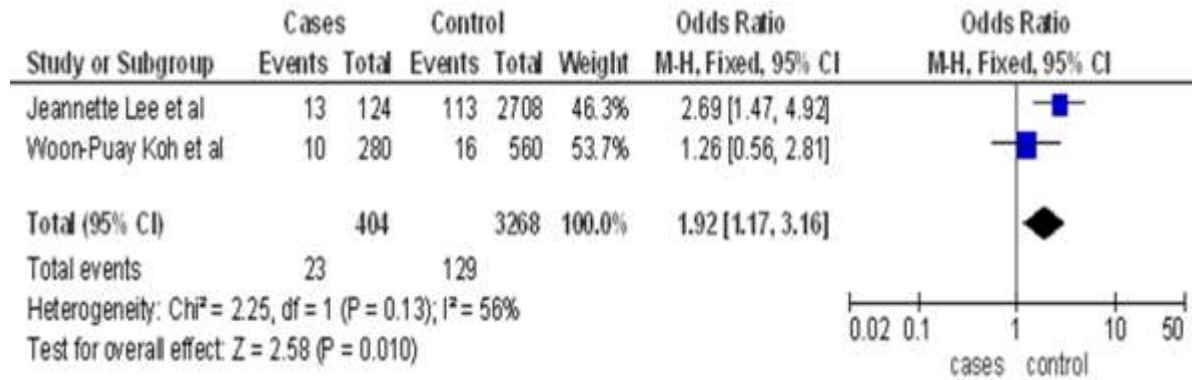


Gambar 1. Forest Plot Hubungan Merokok dengan Penyakit Jantung Koroner Menggunakan Random-effect Model

Ket: Persegi biru menggambarkan OR masing-masing studi
 Diamond hitam menggambarkan *pooled OR*
 Garis horizontal menggambarkan 95% CI

Berdasarkan Gambar 2 dapat diketahui bahwa *fixed-effect model* menghasilkan nilai *pooled odds ratio* sebesar 1.92 (95% CI 1.17-3.16). Sehingga dapat ditarik kesimpulan bahwa orang yang obesitas memiliki risiko 1.92 kali lebih besar untuk

menderita penyakit jantung koroner pada kelompok kasus dibandingkan kelompok kontrol. Terdapat hubungan yang signifikan antara diabetes mellitus dengan hipertensi, hal ini dibuktikan oleh nilai $p < 0.05$ yaitu $p = 0.01$.



Gambar 2. Forest Plot Hubungan Obesitas dengan Penyakit Jantung Koroner Menggunakan Fixed-effect Model

Ket: Persegi biru menggambarkan OR masing-masing studi
 Diamond hitam menggambarkan pooled OR
 Garis horizontal menggambarkan 95% CI

Uji sensitivitas yang dapat dilakukan adalah dengan membandingkan antara hasil *fixed effect model* dengan *random effect model*. Uji sensitivitas yang dilakukan sangat terbatas dikarenakan

jumlah studi yang sangat sedikit. Perbandingan antara hasil *fixed effect model* dengan *random effect model* dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Perbandingan Pooled Odds Ratio Estimate antara Fixed Effect Model dengan Random Effect Model

Variabel Penelitian	n	Fixed-effect model		Homogeneity, p value	Random-effect model	
		OR	95% CI		OR	95% CI
Merokok dengan Penyakit Jantung Koroner	2	1.43	(1.13-1.81)	0.03	1.38	(0.81-2.35)
Obesitas dengan Penyakit Jantung Koroner	2	1.92	(1.17-3.16)	0.13	1.93	(0.91-4.08)

PEMBAHASAN

Dalam melakukan penelusuran literatur di internet melalui *database*, terdapat beberapa keterbatasan. Pembatasan literatur untuk yang berbahasa Inggris saja, dapat mengurangi jumlah studi yang relevan. Penelusuran yang dilakukan hanya berdasarkan *internet* juga membatasi jumlah studi yang relevan untuk penelitian. Hal ini berpotensi menimbulkan *publication bias*.

Penelitian Meta-analisis ini bertujuan untuk mengetahui faktor risiko *modifiable* penyakit kardiovaskular (hipertensi, penyakit jantung koroner, dan stroke). Namun, karena sedikitnya jumlah penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, banyak variabel yang tidak dapat dianalisis. Hal ini menyebabkan hanya hubungan merokok dan obesitas dengan penyakit jantung koroner yang dapat dianalisis.

Berdasarkan hasil Meta-analisis didapatkan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara merokok dengan penyakit jantung koroner. Walaupun berdasarkan teori, tembakau yang dikandung dalam rokok dapat menyebabkan penurunan kadar oksigen yang dialirkan oleh darah dan menyebabkan darah cenderung mudah menggumpal sehingga dapat menyebabkan penyakit jantung koroner dan juga stroke serta kematian mendadak. Hasil penelitian Meta-analisis ini berbeda dari penelitian Huxley dan Woodward, penelitian tersebut membuktikan bahwa orang yang merokok memiliki risiko lebih besar untuk menderita penyakit jantung koroner⁷.

Perbedaan ini disebabkan oleh adanya variasi antar-penelitian. Variasi antar-penelitian menyebabkan hubungan antara merokok dengan penyakit jantung koroner menjadi tidak bermakna. Jika variasi antar-penelitian dianggap tidak bermakna, sehingga model yang dipakai adalah *fixed-effect model*, maka hubungan antara

merokok dengan penyakit jantung koroner menjadi signifikan.

Berdasarkan hasil penelitian dapat diketahui kesimpulan bahwa orang yang obesitas memiliki risiko 1.92 kali lebih besar untuk menderita penyakit jantung koroner pada kelompok kasus dibandingkan kelompok kontrol. Hasil ini seiring dengan penelitian meta-analisis oleh Daphne P. Guh et. al. yang membuktikan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara obesitas dengan penyakit jantung koroner. Penelitian tersebut menghasilkan *pooled RR* sebesar 1.72 (95% CI 1.51-1.96) untuk laki-laki dan 3.10 (95% CI 2.81-3.43) untuk wanita⁸.

Begitu pula penelitian Rik P. Bogers et al yang membuktikan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara obesitas dengan penyakit jantung koroner dengan *pooled RR* sebesar 1.81 (95% CI 1.56-2.10)⁹. Seiring pula dengan penelitian kolaborasi yang dilakukan oleh *The Global Burden of Metabolic Risk Factors for Chronic Diseases Collaboration* yang juga membuktikan hal yang sama, *pooled HR* sebesar 1.69 (95% CI 1.58-1.81)¹⁰.

Adanya hubungan yang signifikan antara obesitas dengan penyakit jantung koroner adalah karena obesitas dapat meningkatkan tekanan darah, kadar trigliserida, kolesterol, resistensi glukosa, serta penggumpalan darah. Peningkatan tekanan darah membuat pembuluh darah rentan untuk mengalami penebalan dan penyempitan. Hal tersebut jika terjadi pada arteri koroner akan menimbulkan penyakit jantung koroner.

KESIMPULAN

Pada telaah sistematis dan Meta-analisis ini, diperoleh 18 penelitian yang masuk ke dalam telaah sistematis yang terdiri dari 8 penelitian dengan desain studi kohort dan 10 penelitian dengan desain studi *case-control*. Dari hasil analisis, disimpulkan bahwa tidak ada hubungan

yang signifikan antara merokok dengan penyakit jantung koroner. Disamping itu, juga diketahui bahwa orang yang obesitas memiliki risiko 1.92 kali lebih besar untuk menderita penyakit jantung koroner pada kelompok kasus dibandingkan kelompok kontrol. Sedangkan, perbedaan efek-efek spesifik dari penelitian tidak dapat dilihat karena jumlah studi yang sangat kecil.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terimakasih dan memberikan penghargaan kepada Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Andalas yang telah mendanai penelitian ini melalui dana DIPA Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Andalas.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. *Noncommunicable diseases country profiles 2011*. Geneva: World Health Organization. 2011;50.
2. World Health Organization Regional Office for South-East Asia. *Cardiovascular Disease Factsheet*. 2011.
3. Mendis S, Puska P, Norrving B. *Global atlas on cardiovascular disease prevention and control*: World Health Organization; 2011.
4. World Heart Federation. *Cardiovascular Disease Risk Factors*.
5. Korneliani K, Meida D. *Obesitas Dan Stress Dengan Kejadian Hipertensi*. *Jurnal Kesehatan Masyarakat*. 2012;7(2):117-21.
6. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. *Meta-analysis of observational studies in epidemiology*. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 2000;283(15):2008-12.
7. Huxley RR, Woodward M. *Cigarette smoking as a risk factor for coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies*. *The Lancet*. 2011;378(9799):1297-305.
8. Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. *The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis*. *BMC public health*. 2009;9(1):88.
9. Bogers RP, Bemelmans WJ, Hoogenveen RT, Boshuizen HC, Woodward M, Knekt P, et al. *Association of overweight with increased risk of coronary heart disease partly independent of blood pressure and cholesterol levels: a meta-analysis of 21 cohort studies including more than 300 000 persons*. *Archives of internal medicine*. 2007;167(16):1720-8.
10. Lu Y, Hajifathalian K, Ezzati M, Woodward M, Rimm EB, Danaei G. *Metabolic mediators of the effects of body-mass index, overweight, and obesity on coronary heart disease and stroke: a pooled analysis of 97 prospective cohorts with 1.8 million participants*. *Lancet*. 2014;383(9921):970-83.
11. Odegaard AO, Koh W-P, Gross MD, Yuan J-M, Pereira MA. *Combined Lifestyle Factors and Cardiovascular Disease Mortality in Chinese Men and Women The Singapore Chinese Health Study*. *Circulation*. 2011;124(25):2847-54.
12. Lee J, Heng D, Chia KS, Chew SK, Tan BY, Hughes K. *Risk factors and incident coronary heart disease in Chinese, Malay and Asian Indian males: the Singapore Cardiovascular Cohort Study*. *International journal of epidemiology*. 2001;30(5):983-8.
13. Yeo K, Tai B, Heng D, Lee J, Ma S, Hughes K, et al. *Ethnicity modifies the association between diabetes mellitus and ischaemic heart disease in Chinese, Malays and Asian Indians*

- living in Singapore. *Diabetologia*. 2006;49(12):2866-73.
14. Franz CE, Grant MD, Jacobson KC, Kremen WS, Eisen SA, Xian H, et al. *Genetics of body mass stability and risk for chronic disease: a 28-year longitudinal study*. *Twin Research and Human Genetics*. 2007;10(04):537-45.
 15. Adair LS. *Dramatic rise in overweight and obesity in adult Filipino women and risk of hypertension*. *Obesity research*. 2004;12(8):1335-41.
 16. Aekplakorn W, Pakpeankitwatana V, Lee CM, Woodward M, Barzi F, Yamwong S, et al. *Abdominal obesity and coronary heart disease in Thai men*. *Obesity*. 2007;15(4):1036-42.
 17. Tanomsup S, Aekplakorn W, Sritara P, Woodward M, Yamwong S, Tunlayadechanont S, et al. *A comparison of components of two definitions of the metabolic syndrome related to cardiovascular disease and all-cause mortality in a cohort study in Thailand*. *Diabetes care*. 2007;30(8):2138-40.
 18. Tesfaye F, Nawi N, Van Minh H, Byass P, Berhane Y, Bonita R, et al. *Association between body mass index and blood pressure across three populations in Africa and Asia*. *Journal of human hypertension*. 2007;21(1):28-37.
 19. Lipoeto NI, Agus Z, Oenzil F, Wahlqvist ML, Wattanapenpaiboon N. *Dietary intake and the risk of coronary heart disease among the coconut-consuming Minangkabau in West Sumatra, Indonesia*. *Asia Pacific Journal of clinical nutrition*. 2004;13(4).
 20. Sumriddetchkajorn K, Chailurkit L, Thakkinstian A, Sritara P. *Hypertension is statistically associated with higher body mass index but not with vitamin D level in a Thai population*. *European journal of clinical nutrition*. 2012;66(3):405-7.
 21. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, et al. *Obesity and the risk of myocardial infarction in 27 000 participants from 52 countries: a case-control study*. *The Lancet*. 2005;366(9497):1640-9.
 22. McQueen MJ, Hawken S, Wang X, Ounpuu S, Sniderman A, Probstfield J, et al. *Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case-control study*. *The Lancet*. 2008;372(9634):224-33.
 23. Bendasak R, Narksawat K, Tangkanakul C, Chinvarun Y, Siri S. *Association between hypertension and stroke among young Thai adults in Bangkok, Thailand*. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*. 2011;42(5):1241.
 24. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. *Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study*. *The Lancet*. 2010;376(9735):112-23.
 25. Lwin-Mm-Khin TS, Oranut P, Chaweewon B. *Risk factors for hypertension among rural Thais*. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2011;42:208-17.
 26. Kisjanto J, Bonneux L, Prihartono J, Ranakusuma T, Grobbee D. *Risk factors for stroke among urbanised Indonesian women of reproductive age: a hospital-based case-control study*. *Cerebrovascular Diseases*. 2005;19(1):18-22.
 27. Lu Y, Tayebi N, Li H, Saha N, Yang H, Heng C-K. *Association of CETP Taq1B and-629C> A polymorphisms with coronary artery disease and lipid levels in the multi-ethnic Singaporean population*. *Lipids Health Dis*. 2013;12:85.

28. Koh W-P, Yuan J-M, Wang R, Lee Y-P, Lee B-L, Yu MC, et al. *Plasma carotenoids and risk of acute myocardial infarction in the*

Singapore Chinese Health Study. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. 2011;21(9):685-90.

Tabel 1. *Overview* Penelitian Kohort yang Ditelaah Sistematis

Studi (lokasi)	Waktu Penelitian	Desain Studi	Total Subjek	Jumlah Kasus	Faktor Risiko <i>modifiable</i>	Definisi Risiko <i>Modifiable</i>	Faktor Risiko <i>Modifiable</i>	Pengukuran Faktor Risiko <i>Modifiable</i>	RR (95% CI)	Outcome Penyakit Kardiovaskular	Komentar
Andrew O. Odegaard et al (Singapura) ⁽¹¹⁾	April 1993-Desember 1998	Kohort	44.056	1.971	a. Dietary Pattern	- Protective: Diatas 60% dari dietary pattern score - Referent: Dibawah 40% dari dietary pattern score		<i>Self-report</i>	0.81 (0.74-0.89)	Kematian akibat penyakit kardiovaskular	-Total subjeknya sebanyak 50.466 orang, namun subjek diklasifikasikan atas 2, yaitu: 44.056 orang yang pada pengukuran awal sehat dan 6.410 orang memiliki riwayat penyakit Kardiovaskular dan Diabetes Mellitus. - Hasil analisisnya berupa <i>Hazard Ratio</i> (HR). - <i>Adjusted</i> variabel: usia, jenis kelamin, dialek, tahun terdaftar, pendidikan, status perkawinan, dan intake energi. - Penelitian ini dieksklusi dari Meta-analisis karena penyebab kematiannya tidak dispesifikkan.
					b. Aktivas Fisik	- Protective: beraktivitas fisik sedang selama ≥ 2 jam/ minggu atau beraktivitas fisik berat - Referent: beraktivitas fisik sedang selama < 2 jam/ minggu atau tidak beraktivitas fisik berat		<i>Self-report</i>	0.85 (0.76-0.95)		
					c. BMI	- Protective: 18.5-21.5 kg/m ² - Referent: < 18.5 dan > 21.5 kg/m ²		<i>Self-Report</i>	0.77 (0.70-0.85)		
					d. Merokok	- Protective: Tidak pernah merokok - Referent: Pernah Merokok		<i>Self-report</i>	0.68 (0.61-0.75)		

Tabel 1. Overview Penelitian Kohort yang Ditelaah Sistematis (Lanjutan)

Studi (lokasi)	Waktu Penelitian	Desain Studi	Total Subjek	Jumlah Kasus	Faktor Risiko <i>modifiable</i>	Definisi Risiko <i>Modifiable</i>	Faktor Risiko <i>Modifiable</i>	Pengukuran Faktor Risiko <i>Modifiable</i>	RR (95% CI)	Outcome Penyakit Kardiovaskular	Komentar
Jeannette Lee et al (Singapura) ⁽¹²⁾	NS	Kohort	2838	125	a. BMI	-underweight: <18.5kg/m ² - normal: 18.5-24.9 kg/m ² -overweight: 25.0-29.9 kg/m ² -obese: ≥30.0 kg/m ²		NA	2.51 (1.46-4.33)	Penyakit Jantung Koroner	-Subjek penelitian berasal dari 3 penelitian <i>cross-sectional</i> sebelumnya. - Hasilnya HR, namun <i>Relative Risk</i> (RR) dapat dihitung dari data yang tersedia. - <i>Adjusted</i> variabel: umur dan etnis -Variabel Diabetes Mellitus dieksklusi dari Meta –analisis karena memiliki definisi operasional yang berbeda.
					b. Diabetes mellitus	didiagnosis menderita Diabetes dan menjalani pengobatan atau glukosa plasma 2 jam setelah 75-g oral glucose tolerance test ≥11.1 mmol/l	NA	3.65 (2.71-4.92)			
					c. Hipertensi	Didiagnosis dan menjalani pengobatan hipertensi atau tekanan darah sistolnya ≥140 mmHg atau diastoliknya ≥90 mmHg	NA	3.34 (2.83-3.94)			
					d. Merokok	- <i>Non-smoker</i> - <i>Current-smoker</i> - <i>Former smoker</i>	NA	1.03 (0.82-1.29)			

Tabel 1. Overview Penelitian Kohort yang Ditelaah Sistematis (Lanjutan)

Studi (lokasi)	Waktu Penelitian	Desain Studi	Total Subjek	Jumlah Kasus	Faktor Risiko <i>modifiable</i>	Definisi Risiko <i>Modifiable</i>	Faktor Risiko	Pengukuran Faktor Risiko <i>Modifiable</i>	RR (95% CI)	Outcome Penyakit Kardiovaskular	Komentar
K. K. Yeo et al (Singapura) ⁽¹³⁾	1984-1995	Kohort	5707	240	a. Diabetes Mellitus	Didiagnosis menderita dan menjalani pengobatan diabetes atau kadar glukosa darah saat puasa ≥ 7 mmol/l		Diukur	3.76 (2.98-4.74)	Penyakit Jantung Koroner	- Subjek penelitian berasal dari 3 penelitian <i>cross-sectional</i> sebelumnya. - Hasilnya berupa HR untuk Hipertensi, BMI, dan merokok. - Hasil dari Diabetes adalah RR yang dihitung dari data yang tersedia. - <i>Adjusted</i> variabel untuk Hipertensi, BMI, dan merokok: usia, jenis kelamin, konsumsi alkohol, HDL, LDL, Hipertensi, BMI, merokok, dan Diabetes Mellitus. - Variabel Hipertensi dieksklusi dari Meta-analisis karena tidak cukup data untuk mengestimasi RR. - BMI dan merokok dieksklusi dari Meta-Analisis karena tidak memiliki definisi operasional yang jelas
					b. Hipertensi	Didiagnosis dan menjalani pengobatan hipertensi atau tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg atau diastolik ≥ 90 mmHg		Diukur	2.17 (1.60-2.92)		
					c. BMI	NA	NA	NA	1.05 (1.02-1.09)		
					d. Merokok	-Merokok -Tidak Merokok		<i>Self-report</i>	1.39 (1.00-1.92)		

Tabel 1. Overview Penelitian Kohort yang Ditelaah Sistematis (Lanjutan)

Studi (lokasi)	Waktu Penelitian	Desain Studi	Total Subjek	Jumlah Kasus	Faktor Risiko <i>modifiable</i>	Definisi Risiko <i>Modifiable</i>	Faktor Risiko <i>Modifiable</i>	Pengukuran Faktor Risiko <i>Modifiable</i>	RR (95% CI)	Outcome Penyakit Kardiovaskular	Komentar
Carol E. Franz et al (Vietnam) ⁽¹⁴⁾	1996-2001	Kohort	691	244	a. BMI	-normal: >16-<25 kg/m ² -Overweight: ≥25 kg/m ²		Diukur	1.22 (0.89-1.66)	Hipertensi (244)	-Subjek adalah pasangan laki-laki kembar. -Hasilnya berupa RR yang dihitung dari data yang tersedia. -Penelitian dieksklusi dari Meta-analisis karena <i>cut-off pointnya</i> berbeda.
Linda S. Adair (Filipina) ⁽¹⁵⁾	1983-2000	Kohort	1943	380	a. BMI	-Normal atau underweight: <25kg/m ² -Overweight: ≥25- <30kg/m ² -Obese: ≥30kg/m ²		Diukur	6.02 (3.42-10.60)	Hipertensi (1947):Pre hiperhensi, Hipertensi Stage 1, Hipertensi Stage 2.	-Subjeknya adalah wanita hamil. - <i>Adjusted</i> variabel: usia - Penelitian ini dieksklusi dari Meta-analisis karena data tidak cukup untuk dianalisis
Wichai Aekplakorn et al (Thailand) ⁽¹⁶⁾	1985-2002	Kohort	2536	66	a. BMI	-1st tertile: <21.8 kg/m ² -2nd tertile: 21.8-24.2 kg/m ² -3rd tertile: >24.2 kg/m ²		Diukur	1.37 (0.69-2.71)	Penyakit Jantung Koroner	-Hasilnya berupa HR. - <i>Adjusted</i> variabel: usia, merokok, minum alkohol, diabetes mellitus, total kolesterol, dan tekanan darah sistol. -Penelitian ini dieksklusi dari Meta-Analisis karena <i>cut-off pointnya</i> berbeda.

Tabel 1. Overview Penelitian Kohort yang Ditelaah Sistematis (Lanjutan)

Studi (lokasi)	Waktu Penelitian	Desain Studi	Total Subjek	Jumlah Kasus	Faktor Risiko <i>modifiable</i>	Definisi Risiko <i>Modifiable</i>	Faktor	Pengukuran Faktor Risiko <i>Modifiable</i>	RR (95% CI)	Outcome Penyakit Kardiovaskular	Komentar
Supachai Tanomsup et al (Thailand) ⁽¹⁷⁾	1985-2002	Kohort	3216	135	a. Hipertensi	Tekanan darah $\geq 130/85$ mmHg		Diukur	2.15 (1.47-3.15)	Penyakit Kardiovaskular: Penyakit Jantung Koroner atau Stroke	-Hasilnya berupa HR. - <i>Adjusted</i> variabel: usia, jenis kelamin, status merokok, konsumsi alkohol, aktivitas fisik, dan income - Penelitian ini dieksklusi karena <i>cut-off point</i> nya berbeda.
F Tesfaye et al (Vietnam dan Indonesia) ⁽¹⁸⁾	2003-2004	Kohort	Viet= 2020 INA= 1944	Viet= 346 INA= 476	a. BMI	-Underweight: <18.5 kg/m ² -Normal: 18.5-24.9 kg/m ² -Overweight atau Obese: ≥ 25 kg/m ²		Diukur	Viet= 2.67 (1.75-4.08) INA= 7.64 (3.88-15.0)	Hipertensi	-Penelitian ini dieksklusi karena <i>cut-off point</i> nya berbeda.

Tabel 2. Overview Penelitian Case-control yang Ditelaah Sistematis

Studi (lokasi)	Waktu Penelitian	Desain Studi	Jumlah Kasus	Jumlah Kontrol	Faktor Risiko <i>modifiable</i>	Definisi Faktor Risiko <i>Modifiable</i>	Pengukuran Faktor Risiko <i>Modifiable</i>	OR (95% CI)	Outcome Penyakit Kardiovaskular	Komentar
Nur I Lipoeto et al (Indonesia) ⁽¹⁹⁾	Februari- Agustus 1999	<i>Case- Control</i>	93	189	a. Aktivitas Fisik	Quartile (NA)	<i>Self-report</i>	0.4 (0.2-0.8)	Penyakit Jantung Koroner	-Penelitian ini dieksklusi dari Meta-analisis karena tidak mencantumkan definisi operasional dari variabel.
					b. Merokok	Quartile (NA)	<i>Self-report</i>	0.2 (0.04-0.07)		
K Sumriddetchk ajorn et al (Thailand) ⁽²⁰⁾	1985	<i>Case- control</i>	137	137	a. BMI	-Overweight: =23kg/m ² -Obese: =25kg/m ²	Diukur	0.60 (0.35-1.01)	Hipertensi	-Hasilnya berupa <i>odd ratio</i> (OR). Untuk merokok dan Diabetes Mellitus OR dihitung dari data yang tersedia. - <i>Adjusted</i> variable untuk BMI: umur dan jenis kelamin. -Variabel BMI dieksklusi dari Meta-analisis karena memiliki <i>cut-off points</i> yang berbeda.
					b. Merokok	-Merokok:NA -Tidak Merokok:NA	<i>Self-report</i>	1.09 (0.68-1.76)		
					c. Diabetes Mellitus	-Diabetes Mellitus: NA -Tidak Diabetes Mellitus: NA	<i>Self-report</i>	2.06 (0.61-7.02)		

Tabel 2. Overview Penelitian Case-control yang Ditelaah Sistematis (Lanjutan)

Studi (lokasi)	Waktu Penelitian	Desain Studi	Jumlah Kasus	Jumlah Kontrol	Faktor Risiko <i>modifiable</i>	Definisi Faktor Risiko <i>Modifiable</i>	Pengukuran Faktor Risiko <i>Modifiable</i>	OR (95% CI)	Outcome Penyakit Kardiovaskular	Komentar
Salim Yusuf et al (Asia Tenggara) ⁽²¹⁾	NS	Case-control	909	1188	a. BMI	-Overweight: >25 kg/m ² -Obese: > 30 kg/m ²	Diukur	1.84 (1.28-2.64)	Penyakit Jantung Koroner	- Variabel merokok dan Diabetes Mellitus dieksklusi dari Meta-analisis karena tidak mencantumkan definisi operasional yang jelas -Subjek penelitian berasal dari penelitian yang dilakukan di 52 negara. -Penelitian ini dieksklusi dari Meta-analisis karena tidak mencantumkan data yang cukup untuk dianalisis.

Tabel 2. Overview Penelitian Case-control yang Ditelaah Sistematis (Lanjutan)

No.	Studi (lokasi)	Waktu Penelitian	Desain Studi	Jumlah Kasus	Jumlah Kontrol	Faktor Risiko <i>modifiable</i>	Definisi Faktor Risiko <i>Modifiable</i>	Pengukuran Faktor Risiko <i>Modifiable</i>	OR (95% CI)	Outcome Penyakit Kardiovaskular	Komentar
12	Matthew J McQueen et al (Asia Tenggara) ⁽²²⁾	NS	Case-control	630	1042	a. Dislipidemia	NA	Diukur	1.13 (1.03-1.25)	Penyakit Jantung Koroner	-Subjek penelitian berasal dari penelitian yang dilakukan di 52 negara. -Penelitian ini dieksklusi dari Meta-analisis karena tidak mencantumkan definisi operasional Dislipidemia
13	Ratanaporn Bandasak et al (Thailand) ⁽²³⁾	2006-2007	Case-control	98	98	a. BMI b. Hipertensi c. Diabetes Mellitus	-Underweight: <18.5 kg/m ² -Normal: 18.5-24.9 -Overweight dan <i>Obese</i> : ≥25kg/m ² -Hipertensi -Tidak Hipertensi -Diabetes Mellitus -Tidak Diabetes mellitus	Diukur Rekam Medis Rekam Medis	1.37 (0.73-2.55) 10.78 (5.29-21.98) 1.19 (0.52-2.73)	Stroke	-Subjeknya merupakan <i>hospital-based</i> . -Hasilnya berupa OR yang dihitung berdasarkan data yang tersedia. - Variabel BMI dieksklusi dari Meta-analisis karena <i>cut-off point</i> yang berbeda

Tabel 2. Overview Penelitian Case-control yang Ditelaah Sistematis (Lanjutan)

Studi (lokasi)	Waktu Penelitian	Desain Studi	Jumlah Kasus	Jumlah Kontrol	Faktor Risiko <i>modifiable</i>	Definisi Faktor Risiko <i>Modifiable</i>	Pengukuran Faktor Risiko <i>Modifiable</i>	OR (95% CI)	Outcome Penyakit Kardiovaskular	Komentar
					d. Merokok	-Current smoker -Ex smoker -Non smoker	<i>Self-report</i>	2.62 (1.26-5.43)		-Variabel Hipertensi, Diabetes Mellitus,
					e. Aktivitas Fisik	-Irregular: <3 kali seminggu -Regular: ≥3kali seminggu	<i>Self-report</i>	7.73 (3.50-17.09)		Aktivitas Fisik, Dislipidemia di
					f. Dislipidemia	-Dislipidemia -Tidak dislipidemia	<i>Self-report</i>	1.20 (0.66-2.19)		eksklusi dari Meta-analisis karena tidak memiliki definisi operasional yang jelas
Martin J O'Donnell (Asia Tenggara) ⁽²⁴⁾	1 Maret 2007-23 April 2010	<i>Case-control</i>	1146	NA	a. Hipertensi	Tekanan darah >160/90 mmHg	<i>Self-report</i>	4.49 (3.54-5.70)	Stroke	-Penelitian ini dieksklusi dari Meta-analisis karena tidak mencantumkan data yang cukup untuk dianalisis.
					b. Merokok	-Current smoker -Never or former smoker	<i>Self-report</i>	2.17 (1.62-2.90)		
Lwin-MM-Khin et al (Thailand) ⁽²⁵⁾	2010	<i>Case-control</i>	72	72	a. BMI	-Underweight & normal: ≤22.9 kg/m ² -Pre obese: 23-24.9 kg/m ² -Obese I: 25-29.9 kg/m ² -Obese II: ≥30 kg/m ²	<i>Self-report</i>	2.68 (0.89-8.05)	Hipertensi	-Hasilnya berupa OR yang dihitung berdasarkan data yang tersedia. - Variabel Dietary Habits,

Tabel 2. *Overview* Penelitian *Case-control* yang Ditelaah Sistematis (Lanjutan)

Studi (lokasi)	Waktu Penelitian	Desain Studi	Jumlah Kasus	Jumlah Kontrol	Faktor Risiko <i>modifiable</i>	Definisi Faktor Risiko <i>Modifiable</i>	Pengukuran Faktor Risiko <i>Modifiable</i>	OR (95% CI)	Outcome Penyakit Kardiovaskular	Komentar
					b. Dietary Habits	-Risiko Tinggi: $\geq 70\%$ total score -Risiko Rendah: $< 70\%$ total score	<i>Self-report</i>	0.58 (0.21-1.58)		Diabetes Mellitus, Dislipidemia, merokok dan aktivitas fisik dieksklusi dari
					c. Diabetes Mellitus	-Diabetes Mellitus -Tidak Diabetes Mellitus	<i>Self-report</i>	9.61 (3.14-29.37)		Meta-analisis karena memiliki definisi operasional yang berbeda.
					d. Dislipidemia	-Dislipidemia -Tidak Dislipidemia	<i>Self-report</i>	6.29 (2.23-17.7)		
					e. Merokok	-Merokok -Tidak merokok	<i>Self-report</i>	0.48 (0.11-0.99)		
					f. Aktivitas Fisik	-Beraktivitas Fisik -Tidak Beraktivitas Fisik	<i>Self-report</i>	0.84 (0.38-1.89)		
J. Kisjanto et al (Indonesia) ⁽²⁶⁾	1 Januari 1989-1 Juni 1993	<i>Case-control</i>	235	682	a. Hipertensi	-Memiliki riwayat hipertensi -Tidak memiliki riwayat hipertensi	<i>Self-report</i>	13.35 (8.63-20.64)	Stroke	-Subjek adalah <i>hospital-based</i> . -Hasilnya berupa OR yang dihitung dari data yang tersedia.
					b. Diabetes Mellitus	-Memiliki riwayat -Tidak memiliki	<i>Self-report</i>	5.53 (2.02-15.1)		-Variabel BMI

Tabel 2. Overview Penelitian Case-control yang Ditelaah Sistematis (Lanjutan)

Studi (lokasi)	Waktu Penelitian	Desain Studi	Jumlah Kasus	Jumlah Kontrol	Faktor Risiko <i>modifiable</i>	Definisi Faktor Risiko <i>Modifiable</i>	Pengukuran Faktor Risiko <i>Modifiable</i>	OR (95% CI)	Outcome Penyakit Kardiovaskular	Komentar
			173	226	c. Merokok	riwayat -Merokok -Tidak merokok	<i>Self-report</i>	1.24 (0.68-2.26)		Dieksklusi dari Meta-analisis karena <i>cut-off point</i> nya beda.
			73	263	d. Dislipidemia	Kolesterol ≥ 6.5 mmol/l	Diukur	3.70 (1.92-7.15)		-Variabel Hipertensi, Diabetes Mellitus, Merokok
					e. BMI	-Rekomendasi: < 23 kg/m ² -Overweight: 23-27kg/m ² -Obese: ≥ 27	Diukur	2.58 (1.27-5.22)		dieksklusi dari Meta-analisis karena tidak memiliki definisi operasional yang jelas
Yongjian Lu et al (Singapura) ⁽²⁷⁾	NS	<i>Case-control</i>	662	927	a. Merokok	-Merokok: <i>smoker</i> dan <i>former smoker</i> -Tidak merokok	Rekam Medis	3.70 (2.97-4.60)	Penyakit Jantung Koroner	-Hasilnya berupa OR yang dihitung berdasarkan data yang tersedia. - Penelitian ini dieksklusi dari Meta-analisis karena memiliki definisi operasional yang berbeda.
					b. Dislipidemia	-Dislipidemia -Tidak Dislipidemia	Rekam medis	0.34 (0.28-0.43)		
					c. Hipertensi	-Hipertensi -Tidak hipertensi	Rekam medis	24.62 (18.47-32.82)		

Tabel 2. Overview Penelitian Case-control yang Ditelaah Sistematis (Lanjutan)

Studi (lokasi)	Waktu Penelitian	Desain Studi	Jumlah Kasus	Jumlah Kontrol	Faktor Risiko <i>modifiable</i>	Definisi Faktor Risiko <i>Modifiable</i>	Pengukuran Faktor Risiko <i>Modifiable</i>	OR (95% CI)	Outcome Penyakit Kardiovaskular	Komentar
Woon-Puay Koh et al (Singapura) ⁽²⁸⁾		<i>Case-control</i>	280	560	d. Diabetes Mellitus	-Diabetes Mellitus -Tidak diabetes Mellitus	Rekam medis	21.78(15.32-30.95)	Penyakit Jantung Koroner	-Desain penelitian ini adalah <i>nested case-control</i> . -Hasilnya berupa OR yang dihitung berdasarkan data yang tersedia. -Variabel aktivitas fisik, Diabetes Mellitus, dan hipertensi dieksklusi dari Meta-analisis karena memiliki definisi operasional yang berbeda.
					a. Merokok	<i>-never</i> <i>-Former smoker</i> <i>-Current smoker</i>	<i>Self-report</i>	1.79 (1.31-2.45)		
					b. Aktivitas Fisik	-Aktivitas fisik sedang atau berat setiap minggu	<i>Self-report</i>	0.90 (0.67-1.22)		
					c. Diabetes Mellitus	-Diabetes Mellitus -Tidak Diabetes Mellitus	<i>Self-report</i>	3.38 (2.24-5.09)		
					d. Hipertensi	-Hipertensi -Tidak Hipertensi	<i>Self-report</i>	1.93 (1.44-2.58)		
					e. Obesitas	BMI ≥ 30 kg/m ²	Diukur	1.26 (0.56-2.81)		
f. Dislipidemia	Total kolesterol ≥ 6.2 mmol/L	Diukur	1.64 (1.13-2.39)							