

METAANALISIS TENTANG HUBUNGAN MEROKOK DENGAN RISIKO TERJADINYA KEHAMILAN EKTOPIK

Mira Sri Gumilar^{1,2*}, Nasrin Kodim³

1. Program Magister Epidemiologi FKM UI
2. Jurusan Keperawatan Gigi Poltekkes Kemnikes Jambi
3. Departemen Epidemiologi, FKM UI

*Alamat korespondensi: mira_kemkes@yahoo.com

ABSTRAK

Latar Belakang: Indonesia memiliki Angka Kematian Ibu (AKI) yang masih tinggi dan belum memenuhi target *Millennium Development Goals* (MDGs). Kematian ibu di Indonesia dapat disebabkan oleh perdarahan, hipertensi, infeksi, aborsi, dan partus lama. Penyebab perdarahan pada trimester pertama salah satunya adalah kehamilan ektopik. Beberapa penelitian menunjukkan adanya peningkatan risiko kehamilan ektopik pada wanita yang merokok.

Metode: Telaah literatur dilakukan pada penelitian dengan desain studi kasus kontrol, paparannya adalah merokok, dan *outcome* penelitian adalah kasus kehamilan ektopik. Penyaringan awal membatasi studi berdasarkan waktu, bahasa, dan tema yang sesuai. Selanjutnya pemilihan artikel penelitian berdasarkan isi yang sesuai dengan topik yaitu mengenai kehamilan ektopik dan merokok, literatur yang didapatkan tidak duplikasi, dan setiap literatur tersebut dilakukan telaah oleh tiga orang penelaah. Analisis statistik menggunakan *software* Rev-Man 5,3 dengan random effects model. Nilai statistik I^2 digunakan untuk menghitung heterogenity.

Hasil: *Pooled* estimasi OR dari seluruh penelitian sebesar 2,08 (1,68 – 2,57) dengan Heterogenitas sebesar 51%.

Kesimpulan: Berdasarkan telaah literatur tersebut, maka merokok dapat menyebabkan kehamilan ektopik, namun hasil penelitian masih menunjukkan OR yang cukup bervariasi.

Kata Kunci : Merokok, Kehamilan Ektopik, Meta analisis

META ANALYSIS STUDY ON THE ASSOCIATION OF SMOKING WITH ECTOPIC PREGNANCY RISK

ABSTRACT

Background: Maternal mortality rate in Indonesia is still high and not yet reached Millennium Development Goals' (MDGs) target. The causes of maternal mortality in Indonesia are bleeding, hypertension, infection, abortion, and prolonged labor, respectively. Ectopic pregnancy can be causes bleeding in the first trismester. Several study shown that smoking had a role to improve the risk of ectopic pregnancy.

Method: Literatur review was doing for case control study, smoking as an exposure, and the study outcome was ectopic pregnancy. The first step was filtered literature based on time, language, and appropriate theme. The next step literatur was being filtered by the topic of study that shown the association between smoking and ectopic pregnancy, there were not duplication literature, and every literature was being reviewed by three reviewer.

Statistical Analyses in this literatur was using *software* Rev-Man 5,3 with random effects model. I^2 Statistical value was used to measured the heterogeneity of study results.

Results: *Pooled* estimasi shown that OR from all of study was 2,08 (1,68 – 2,57) with 51 % Heterogenity.

Conclusion: Smoking can improve the risk of ectopic pregnancy, but there were high variation for OR in every study.

Keywords: smoking, ectopic pregnancy, Meta analysis

PENDAHULUAN

Pemerintah Indonesia memiliki komitmen dalam meningkatkan derajat kesehatan penduduknya dengan menetapkan sasaran pembangunan kesehatan. Salah satu sasaran pembangunan kesehatan di Indonesia adalah peningkatan derajat kesehatan Ibu dengan indikator Angka Kematian Ibu (AKI).¹

AKI di Indonesia cenderung mengalami penurunan, tetapi masih jauh dari target yang telah ditentukan. Pada tahun 2015 AKI di Indonesia adalah 305 per 100.000 kelahiran hidup, angka ini masih jauh dari target yang telah ditetapkan oleh MDGs yaitu sebesar 102 per 100.000 kelahiran hidup.²

Penyebab kematian ibu di Indonesia terdiri dari perdarahan, hipertensi, infeksi, aborsi, dan partus lama.³ Salah satu penyebab perdarahan adalah kehamilan ektopik yang terjadi pada awal masa kehamilan. Kehamilan ektopik merupakan kehamilan di luar rahim, biasanya terjadi di saluran tuba falopi, apabila terjadi gangguan pada kehamilan ektopik maka akan terjadi perdarahan hebat pada ibu hamil yang memerlukan tindakan kegawatdaruratan.⁴

Insiden kehamilan ektopik cenderung mengalami peningkatan.^{5,6} Berdasarkan beberapa penelitian, faktor risiko kehamilan ektopik terdiri dari riwayat *Pelvic Inflammatory Diseases* (PID), riwayat kehamilan ektopik sebelumnya, riwayat operasi pada tuba falopi, riwayat operasi pada bagian abdomen yang disertai perlengketan, endometriosis, penggunaan hormon eksogen seperti hormon progesteron atau estrogen, kelainan kongenital berupa abnormalitas tuba falopi, penggunaan kontrasepsi IUD, riwayat infeksi dan merokok. Penelitian tersebut juga menunjukkan adanya peningkatan risiko kehamilan ektopik pada responden yang merokok.^{5,7,16-18,8-15}

Berdasarkan data dari Pusat Data dan Informasi (Pusdatin) Kementerian Kesehatan yang bersumber dari data BPS dan data Badan Penelitian dan Pengembangan (Balitbang) Kementerian Kesehatan menunjukkan bahwa prevalensi merokok pada wanita cenderung mengalami peningkatan. Pada tahun 1997 prevalensi perokok wanita di Indonesia sebesar 1,7%, pada tahun 2001 sebesar 1,3%, tahun 2004 sebesar 4,5 %, tahun 2007 sebesar 5,2 %, tahun 2010 sebesar 4,1 %, dan tahun 2013 sebesar 6,7%.¹⁹ Selain kecenderungan prevalensi perokok wanita yang semakin meningkat, prevalensi perokok wanita di Indonesia juga menduduki urutan ke 17 di seluruh dunia.²⁰

Telah dilakukan beberapa metaanalisis mengenai faktor resiko merokok terhadap kehamilan ektopik, namun meta analisis tersebut dilakukan pada semua faktor resiko kehamilan ektopik dan hanya sedikit membahas mengenai merokok.⁶

Tujuan dilakukannya metaanalisis ini adalah untuk mengetahui efek merokok terhadap resiko kehamilan ektopik yang diukur berdasarkan besaran asosiasi *Odds Ratio* (OR) dan seberapa besar variasi hasil penelitian mengenai merokok dengan kehamilan ektopik.

METODE

Kriteria yang dipilih untuk review ini adalah tipe studi, tipe paparan dan tipe *outcome*. Tipe studi adalah literatur dengan desain studi kasus kontrol yang menilai hubungan merokok dengan kehamilan ektopik atau menilai faktor resiko terjadinya kehamilan ektopik yang memasukan merokok sebagai salah satu variabel yang dianalisis. Pada tipe paparan, yang diriview adalah merokok dengan melihat status merokok pasien baik yang hanya mencantumkan status perokok dan bukan perokok, maupun penelitian yang mencantumkan merokok berdasarkan jumlah rokok yang dikonsumsi dan riwayat mantan perokok. Tipe *outcome* yang diukur adalah kasus kehamilan ektopik baik yang ditegakkan berdasarkan tindakan pembedahan maupun berdasarkan pemeriksaan penunjang.

Pencarian elektronik dilakukan melalui database *Ebsco* yang terdiri dari MEDLINE dan CINAHL serta melalui mesin pencarian *Google Scholar*. Kata Kunci yang digunakan untuk *Ebsco* adalah "ectopic pregnancy" "and" "risk factors" dan "ectopic pregnancy" "and" "smoking" "or" "cigarette" "or" "cigarettes".

Kata kunci yang digunakan untuk *Google Scholar* adalah "ectopic pregnancy" or "tubal pregnancy" "and" "smoking" "or" "cigarette" "or" "cigarettes" "and" "case control" dan "ectopic pregnancy" "and" "smoking".

Alur penyaringan literatur dilakukan dengan menggunakan metode *Prisma Flow Diagram 2009*. Tahapan penyaringan literatur dilakukan pertama tama dengan membatasi studi berdasarkan waktu yaitu literatur dengan penelitian tahun 1998 – 2017 serta bahasa yang digunakan adalah bahasa inggris. Selain itu

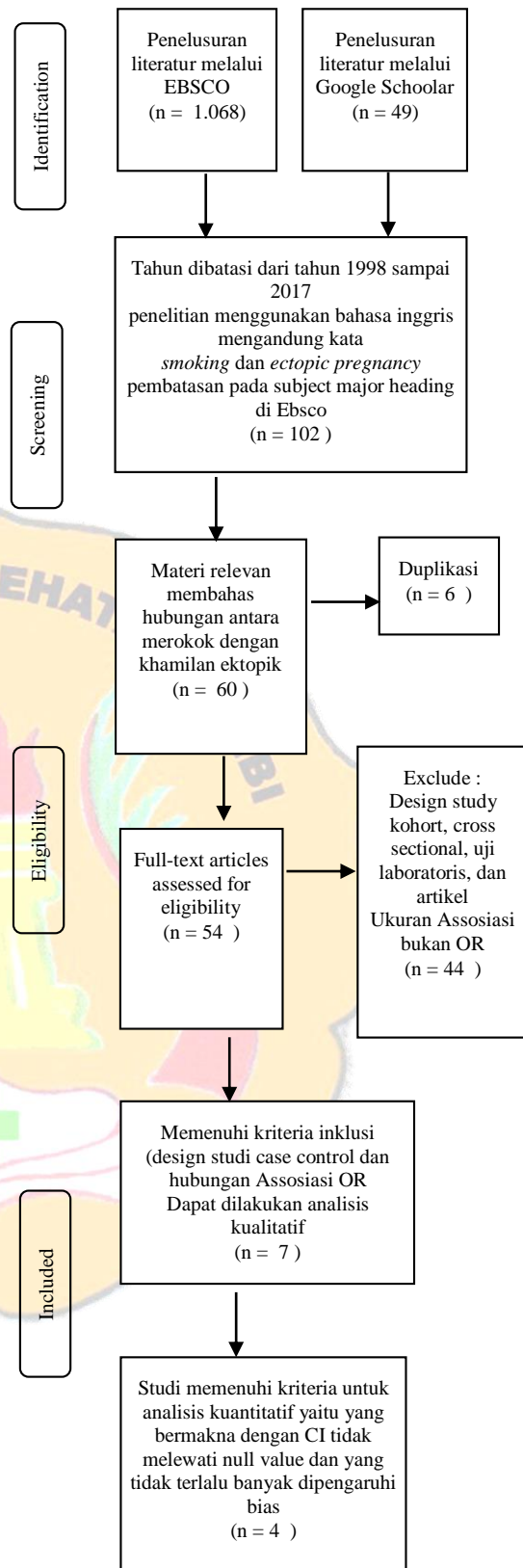
memiliki isi yang sesuai yaitu sesuai dengan subjek yang terdapat di *subject major heading* di dalam database Ebsco yang relevan (*pregnancy tubal, pregnancy outcome, fallopian tubes, pregnancy complications, smoking, pregnancy, risk factors, risk assessment, ectopic pregnancy*).

Penyaringan kedua memilih studi yang memiliki kriteria yaitu memiliki isi yang sesuai yaitu berkaitan dengan kehamilan ektopik dan merokok, literatur yang didapatkan tidak duplikasi serta setiap literatur tersebut dilakukan telaah oleh tiga orang penelaah untuk menentukan apakah hasil studi tersebut dapat dimasukkan ke dalam sistematis review atau tidak.

Penyaringan ketiga yaitu memilih studi yang menggunakan metode penelitian *case control* dan menilai hubungan antara merokok dengan resiko kehamilan ektopik atau studi yang menilai faktor resiko kehamilan ektopik dan memasukkan merokok sebagai salah satu variabel yang diteliti serta hubungan antara merokok dan kehamilan ektopik dinilai dengan menggunakan ukuran asosiasi *Odds Ratio (OR)* dan menghasilkan nilai *crude OR*. Alur pencarian literatur berdasarkan Prisma dilampirkan dalam artikel ini.

Tahap penyaringan ke empat adalah memilih literatur yang akan dimasukkan ke dalam meta analisis yaitu literatur yang memiliki ukuran asosiasi OR.

Tahap awal yang dilakukan adalah uji *heterogeneity* untuk menentukan apakah menggunakan *fixed effect model* atau *random effect model*. Analisis statistik dilakukan dengan menggunakan *software Rev-Man 5.3*. Nilai statistik I^2 digunakan untuk menghitung *heterogeneity*. Nilai I^2 75 % berarti terdapat heterogeniti yang tinggi, nilai I^2 50 % berarti terdapat heterogeniti yang sedang dan nilai I^2 25 % berarti terdapat heterogeniti yang rendah, selain itu juga dilihat *p value* dari uji heterogenity. Besaran hubungan antara merokok dengan kehamilan ektopik yang dinilai berdasarkan *Odss Ratio (OR)*. OR didapatkan dari hasil telaah literatur, apabila hasil telaah literatur hanya mencantumkan OR perstrata berdasarkan jumlah konsumsi rokok per hari, maka penulis menghitung ulang OR crude yang tidak berdasarkan jumlah konsumsi rokok. Hal ini dilakukan supaya OR crude seragam antar literatur yaitu OR crude yang menilai hubungan merokok dan kehamilan ektopik tanpa memperhitungkan jumlah rokok yang dikonsumsi per hari.



Gambar 1. Alur Pencarian Literatur berdasarkan Prisma 2009 Flow Diagram

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pencarian awal pada database *Ebsco* dan mesin pencarian *google scolar* menghasilkan 1.068 literatur dan 49 literatur. Kemudian kami membatasi hasil studi berdasarkan waktu, bahasa yang digunakan dalam literatur adalah bahasa inggris, dan baik abstrak ataupun judul mengandung kata “*smoking*” dan “*ectopic pregnancy*”. Selanjutnya pada data yang didapatkan dari *Ebsco* kami lakukan penyaringan pada subject *major heading* dengan memasukkan *pregnancy tubal, pregnancy outcome, fallopian tubes, pregnancy complications, smoking, pregnancy, risk factors, risk assessment, dan ectopic pregnancy*. Hasil penyaringan tersebut mendapatkan 102 literatur yang terdiri dari 60 literatur yang relevan yaitu literatur yang membahas pengaruh merokok terhadap kehamilan ektopik. Dari 60 literatur terdapat 6 literatur yang duplikasi sehingga menyisakan 54 literatur yang akan dinilai berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi adalah literatur yang menilai hubungan merokok dengan kehamilan ektopik atau literatur yang menilai faktor resiko kehamilan ektopik dan literatur yang menggunakan desain penelitian kasus kontrol dengan ukuran asosiasi OR. Kriteria eksklusi adalah literatur dengan desain studi kohort, *cross sectional*, uji laboratoris, dan artikel. Alur pencarian literatur ditampilkan dalam gambar 1 tentang alur penelusuran literatur berdasarkan Prisma Flow Diagram 2009.

Berdasarkan kriteria tersebut didapatkan tujuh literatur yang dimasukkan untuk review sistematis. Tujuh literatur yang didapatkan, satu literatur penelitian menilai hubungan merokok dengan kehamilan ektopik sedangkan enam literatur lainnya adalah penelitian yang menilai faktor resiko kehamilan ektopik yang memasukan merokok sebagai salah satu variabel yang diperiksa. Semua literatur yang dimasukkan ke dalam sistematis review memiliki ukuran asosiasi yang sama yaitu OR sehingga semua literatur yang didapat akan dilanjutkan ke dalam perhitungan meta analisis.

Tabel 1. Besar Ukuran Asosiasi Setiap Studi

No	Nama Peneliti	Tahun	Besaran Asosiasi (OR)
1	Maryam Kashanian. ¹⁸	2016	5,57 [2,88 - 10,74]
2	Cheng Li. ¹⁶	2015	1,24 [0,93 - 1,64]
3	Ashraf Moini. ¹³	2014	4,21 [0,83 - 21,26]
4	Cheng Li. ⁸	2014	2,01 [1,33 - 3,04]
5	Abdullah Karaer. ²¹	2006	1,46 [1,02 - 2,08]
6	Jean Bouyer. ⁶	2003	2,35 [1,97 - 2,80]
7	Mona Saraiya. ⁵	1998	2,38 [1,74 - 3,28]

Pada ketujuh studi tersebut dilakukan penilaian dengan melakukan telaah menggunakan pertanyaan kritis terhadap koleksi data, analisis data, dan interpretasi data. Pertanyaan-pertanyaan tersebut menggunakan pertanyaan kritis yang bersumber dari buku *occupational epidemiology*.

Total subjek pada seluruh literatur yang masuk ke dalam sistematis review ini sebesar 13.472 orang, literatur dengan total subjek terkecil yaitu sebesar 423 orang total subjek terbesar sebanyak 4.857 orang. Jumlah kasus pada seluruh literatur review sebesar 6.034 kasus dengan jumlah kasus terkecil sebesar 83 orang dan jumlah kasus terbesar sebanyak 2441. Jumlah kontrol sebesar 7438 orang dengan jumlah kontrol paling sedikit sebesar 340 orang dan jumlah kontrol paling banyak sebesar 2416 orang. Baik pada jumlah seluruh subjek, jumlah kasus, maupun jumlah kontrol, jumlah terendah adalah pada penelitian Moini¹⁰ sedangkan jumlah tertinggi pada penelitian Cheng Li.¹³

Perbandingan jumlah kasus dan kontrol adalah 1:1 pada penelitian Cheng Li¹⁶, Cheng Li¹³, Bouyer⁸, sedangkan perbandingan jumlah kasus dan kontrol sebesar 1:2 ada pada penelitian Kashanian, *et.al.*¹⁵, perbandingan yang cukup tinggi antara kasus dan kontrol adalah pada penelitian Karaer¹¹ yaitu sebesar 1 : 4 dan pada penelitian Saraiya⁵ sebesar 1 : 6.

Penelitian dilakukan di berbagai negara. 1 penelitian dilakukan di Atlanta (Saraiya)⁵, 1 penelitian dilakukan di Prancis (Bouyer)⁸, 1 penelitian dilakukan di Turki (Karaer)¹¹, 2 penelitian dilakukan di Cina (Cheng Li)¹⁶ dan (Cheng Li)¹³, dan 2 penelitian dilakukan di Iran (Kashanian dan Moini).^{10,15}

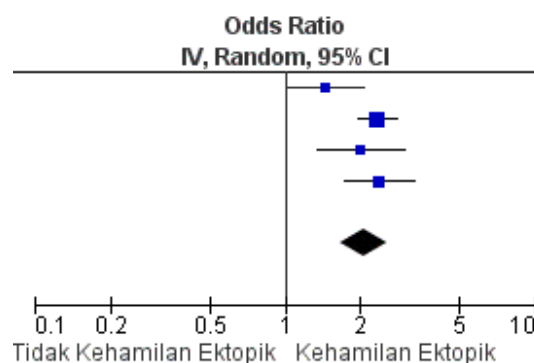
Seluruh penelitian merupakan penelitian kasus kontrol dengan jenis *hospital base case control study* kecuali penelitian Bouyer⁸ yang menggunakan *Population Base Case Control Study*. Seluruh penelitian yang masuk ke dalam tahap meta analisis merupakan penelitian dengan *hospital base case control study*. Dua penelitian menggunakan *matched case control study* yaitu Cheng Li¹⁶ dan Cheng Li¹³ serta satu penelitian menggunakan *nested case control study* yaitu penelitian Moini.¹⁰ Semua penelitian menggunakan ukuran assosiasi OR dan menyertakan ukuran presisi 95 % *Confidence Interval*.

Outcome pada penelitian merupakan kehamilan ektopik yang diagnosis nya ditegakan berdasarkan pembedahan atau berdasarkan pemeriksaan penunjang yang akurat. Setiap penelitian memiliki cara ukur *outcome* yang akurat.

Paparan pada penelitian adalah merokok, beberapa penelitian memasukan *dose response effect* dari merokok seperti pada penelitian Karaer¹¹, Bouyer⁸, dan Saraiya⁵. *Dose response effect* bertujuan untuk melihat apakah dengan meningkatnya konsumsi rokok akan meningkatkan resiko kehamilan ektopik.

Tabel 1. Hasil Meta Analisis Hubungan Merokok dengan Kehamilan Ektopik

Studi	Kasus		Kontrol		Pembobotan (%)	Odds Ratio (95 % CI)
	Event	Total	Event	Total		
Abdullah Karaer (2006)	88	225	103	337	21,1	1,46 (1,02 – 2,08)
Bouyer (2003)	389	769	508	1674	37,6	2,35 (1,97 – 2,80)
Cheng Li (2014)	68	833	37	875	17,5	2,01 (1,33 – 3,04)
Mona Saraiya (1998)	80	196	251	1119	23,8	2,38 (1,74 – 3,28)
Total	625	2.023	899	4.005	100	2,08 (1,68 – 2,57)



Gambar 1. Odd Ratio Kehamilan Ektopik

Semua studi menunjukkan bahwa merokok dapat meningkatkan resiko kehamilan ektopik, namun dua studi menunjukkan hasil yang tidak bermakna sedang satu studi menunjukkan nilai OR yang sangat tinggi dan nilai CI yang rapat. Nilai yang sangat tinggi dikhawatirkan akan menyebabkan *over estimate*.

Penelitian yang menganalisa mengenai *dose response effect* menunjukkan bahwa terdapat peningkatan risiko kejadian kehamilan ektopik seiring dengan meningkatnya konsumsi rokok per hari.

Berdasarkan uji analisis tahap awal diketahui bahwa terjadi heterogenitas antar hasil penelitian sehingga uji statistik selanjutnya menggunakan *random effect model*.

Hasil meta analisis hubungan merokok dengan resiko kehamilan ektopik ditunjukan pada gambar 2. Hasil tersebut menunjukkan bahwa *pooled* estimasi OR dari seluruh penelitian sebesar 2,08 (1,68 – 2,57) dengan *p value* 0,0001. Heterogeniti pada hasil meta analisis sebesar 51%, dengan *p value* 0,11.

Terdapat beberapa aspek yang memiliki keseragaman antar literatur. Keseragaman yang pertama adalah keseragaman dalam karakter subjek, yaitu pada usia dan jenis kelamin dimana seluruh penelitian menggunakan subjek dengan usia reproduktif dan jenis kelamin wanita. Selain itu, keseragaman juga dapat terlihat dari penegakan diagnosis kehamilan ektopik walaupun penegakan diagnosis ada yang berdasarkan hasil pembedahan dan hasil pemeriksaan penunjang USG, namun keduanya memberikan hasil yang akurat.

Seluruh penelitian yang masuk ke dalam tahap meta analisis juga memiliki design studi yang sama yaitu *hospital base case control study* sehingga seluruh literatur yang masuk ke dalam meta analisis memiliki keseragaman dalam desain penelitian dan ukuran asosiasinya.

Setelah dilakukan analisis, estimasi *pooled* OR dari seluruh penelitian adalah sebesar 2,08 (1,68 – 2,57) dengan *p value* bermakna, maka merokok berhubungan dengan resiko kehamilan ektopik. Orang yang merokok memiliki resiko untuk mengalami kehamilan ektopik sebanyak 2 kali lebih besar dibandingkan dengan orang yang tidak merokok.

Terdapat perbedaan hasil ukuran asosiasi antar penelitian dalam besaran ukuran asosiasi, namun seluruh penelitian menunjukkan bahwa merokok dapat meningkatkan resiko kehamilan ektopik.

Selain menunjukkan *pooled* estimasi OR, hasil analisis menunjukkan heterogenitas pada meta analisis ini sebesar 51% sehingga masih terdapat variasi dalam setiap studi yang cukup berbeda dan kemungkinan hasil penelitian selanjutnya tidak akan persis sama dengan hasil meta analisis saat ini.

Variasi pada hasil OR ini dapat disebabkan karena adanya perbedaan ras dan perbedaan riwayat kehamilan. Ras yang berbeda memiliki resiko yang berbeda untuk mengalami kehamilan ektopik, begitu juga dengan jumlah kelahiran, semakin tinggi jumlah kelahiran maka akan semakin berisiko untuk mengalami kehamilan ektopik.

Penelitian Sindos dkk. Menunjukkan bahwa ibu multipara lebih berisiko untuk mengalami kehamilan ektopik dibandingkan dengan ibu nulliparra dan primiparra.²¹ Meningkatnya resiko tersebut dapat disebabkan oleh adanya perubahan kadar hormon pada ibu multipara.²²

Pada meta analisis yang telah dilakukan sebelumnya oleh willem dkk. menunjukkan hasil yang sama bahwa merokok dapat meningkatkan resiko kehamilan ektopik dengan besar OR 2.3 (2.0-2.8)¹⁴ Meta analisis sebelumnya dilakukan untuk melihat faktor-faktor yang meningkatkan resiko kehamilan ektopik dengan memasukan merokok sebagai salah satu variabel yang diteliti sedangkan metanalisis yang dilakukan saat ini melihat secara langsung hubungan antara merokok dengan kehamilan ektopik.

Perlekatan embrio di tuba falopi disebabkan oleh tertahannya embrio di dalam tuba falopi yang diakibatkan oleh kegagalan kontraksi otot polos tuba falopi dan perubahan lingkungan tuba falopi sehingga embrio dapat melekat di tuba falopi.

Beberapa penelitian epidemiologi dan penelitian eksperimental menunjukkan adanya efek dari merokok terhadap fungsi tuba falopi. Pengaruh yang diakibatkan oleh rokok adalah berubahnya lingkungan tuba falopi yang mendukung untuk terjadinya implantasi embrio, aktivitas elektrik di dalam tuba falopi, ketidakseimbangan antara regenerasi sel silia dengan kematian sel silia, dan menyebabkan penyempitan saluran tuba falopi sementara.^{14,17,18}

Merokok dapat meningkatkan resiko kehamilan ektopik karena disebabkan kandungan nikotin di dalam rokok. Nikotin berpengaruh terhadap organ tuba fallopii karena menghambat apoptosis. Beberapa studi menunjukkan bahwa paparan terhadap nikotin dapat mempengaruhi ekspresi dari gen yang mengatur aksi pergantian sel. Nikotin mengganggu pergantian sel epitel dengan meningkatkan kematian sel dan menurunkan proliferasi sel karena gen yang mengatur pergantian sel tersebut.¹⁸

Nikotin memiliki efek merusak proses pergantian sel epitel dengan cara sama baik di tuba fallopii maupun di organ lainnya. Terganggunya proses pergantian sel ini menyebabkan rasio kematian sel dan proliferasi sel menjadi tidak seimbang dimana proliferasi sel lebih rendah dibandingkan dengan kematian sel sehingga sel yang mati tidak dapat diperbaharui oleh sel baru. Pada organ lain, nikotin dapat menyebabkan inflamasi, tetapi di dalam tuba fallopii tidak terjadi inflamasi sehingga kerusakan tuba fallopii kemungkinana disebabkan oleh adanya penurunan silia yang ada didalamnya. Selain menurunkan silia yang ada di dalamnya, nikotin juga dapat menyebabkan lingkungan yang sesuai untuk embrio melekat di dalam tuba fallopii.¹⁸

Pada sebuah studi yang dilakukan pada tikus, menunjukkan bahwa terdapat efek nikotin pada fungsi tuba fallopii. Ketika tikus yang sedang hamil diberi nikotin dengan dosis tertentu, tikus yang hamil mengalami hambatan dalam perkembangan embrionya dan mengalami penurunan aliran darah ke tuba fallopii. Menurunnya aliran darah ke tuba fallopii dapat menurunkan kontraksi otot polos, sehingga memperlambat proses transport embrio dari tuba fallopii ke dalam rahim.¹⁷

Dari studi-studi yang dimasukkan ke dalam review sistematik menunjukkan adanya efek merokok dalam meningkatkan resiko kehamilan ektopik walaupun beberapa studi yang tidak dimasukkan ke dalam penelitian ini menunjukkan hasil yang tidak signifikan dan pengaruh bias masih cukup besar.

Penelitian ini masih cukup banyak kekurangan terutama dari segi jumlah jurnal yang dimasukkan ke dalam analisis. Keterbatasan dalam jumlah jurnal ini disebabkan oleh akses terhadap jurnal yang masih terbatas, pembatasan penelitian yang hanya pada studi kasus kontrol, dan masih sedikitnya penelitian mengenai merokok terhadap risiko kehamilan ektopik.

KESIMPULAN

Hasil *pooled* estimasi OR dari seluruh penelitian sebesar 2,8 (1,68 – 2,57) sehingga orang yang merokok memiliki resiko untuk mengalami kehamilan ektopik sebanyak 2 kali lebih besar dibandingkan dengan orang yang tidak merokok. Heterogeniti pada hasil meta analisis sebesar 51%

Saat ini, informasi yang disampaikan dalam upaya promotif pencegahan anti rokok hanya terbatas pada informasi efek merokok terhadap penyakit kronik, jarang sekali adanya informasi mengenai dampak merokok terhadap kehamilan, sehingga perlu adanya peningkatan upaya promotif dampak buruk rokok terhadap kehamilan dengan sasaran khusus wanita pada usia reproduktif.

Penyampaian informasi dampak buruk merokok beserta perilaku moral hazard melalui pelajaran sekolah yang telah ditanamkan sejak usia dini.

Membuat regulasi dalam menghentikan iklan rokok baik melalui media sosial maupun media lainnya.

Perlu dilakukan penelitian lebih jauh lagi mengenai efek merokok terhadap kehamilan ektopik dengan desain penelitian *cross sectional* yang ke depannya mungkin akan lebih dimungkinkan lagi untuk dilakukan penelitian dengan desain studi kasus kontrol.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kemenkes RI. Rencana Strategis Kementerian Kesehatan Tahun 2015-2019. Jakarta: Kementerian Kesehatan; 2015.
2. Jurnal Kedokteran Indonesia. Angka Kematian Ibu, Target SDGs, dan JKN. J Kedokt Indones [Internet]. 2017;XLIII.
3. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kemenkes RI. Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2013. Laporan Nasional 2013. 2013.

4. Lawani OL, Anozie OB, Ezeonu PO. Ectopic pregnancy: A life-threatening gynecological emergency. *Int J Womens Health*. 2013;5(1):515–21.
5. Saraiya M, Berg CJ, Kendrick JS, Strauss LT, Atrash HK, Ahn YW. Cigarette smoking as a risk factor for ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;178(3):493–8.
6. Bouyer J, Rouxel A, Job-Spira N. Smoking cessation or reduction in women attempting to conceive after ectopic pregnancy. *Eur J Epidemiol*. 2002;17(12):1063–6.
7. Bouyer J. Epidemiology of ectopic pregnancy: Incidence, risk factors and outcomes. *J Gynecol Obs Biol Reprod*. 2003;32(7 Suppl):8–17.
8. Bouyer J, Coste J, Shojaei T, Pouly J, Fernandez H, Job-spira N. Risk Factors for Ectopic Pregnancy : A Comprehensive Analysis Based on a Large Case-Control, Population-based Study in France. 2003;157(3):185–94.
9. Marion LL, Meeks GR. Ectopic Pregnancy : History, Incidence, Epidemiology, and Risk Factors. 2012;55(2):376–86.
10. Moini A, Hosseini R, Jahangiri N, Shiva M, Akhoond MR. Risk factors for ectopic pregnancy : A case – control study. 2014;(12).
11. Karaer A, Avsar FA, Batioglu S. Risk factors for ectopic pregnancy: A case-control study. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol*. 2006;46(6):521–7.
12. Coste J, Job-spira N, Fernandez H. Increased Risk of Ectopic Pregnancy with Maternal Cigarette Smoking. 1991;81(2):199–202.
13. Li C, Zhao W, Zhu Q, Cao S, Ping H, Xi X, et al. Risk factors for ectopic pregnancy : a multi- center case-control study. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 2015;1–9.
14. Ankum WM, Mol BWJ, Van der Veen F, Bossuyt PMM. Risk factors for ectopic pregnancy: a meta-analysis**Supported in part by grant OG 93/007 from the Ziekenfonds-Raad, Amstelveen, The Netherlands. *Fertil Steril* [Internet]. 1996;65(6):1093–9.
15. Kashanian M, Baradaran HR, Mousavi SS, Sheikhsari N, Bararpour F. Risk factors in ectopic pregnancy and differences between adults and adolescents , is consanguinity important? 2016;3615(May).
16. Li C, Meng C, Zhao W, Lu H, Shi W, Zhang J. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology Risk factors for ectopic pregnancy in women with planned pregnancy : a case – control study. *Eur J Obstet Gynecol* [Internet]. 2014;181:176–82.
17. Talbot P, Riveles K. Smoking and reproduction : The oviduct as a target of cigarette smoke. 2005;17:1–18.
18. Horne AW, Brown JK, Nio-kobayashi J, Abidin HBZ, Adin ZEHA, Boswell L, et al. The Association between Smoking and Ectopic Pregnancy : Why Nicotine Is BAD for Your Fallopian Tube. 2014;9(2):1–8.
19. Pusdatin Kemenkes. Perilaku Merokok Masyarakat Indonesia. Jakarta: Kementerian Kesehatan; 2015.
20. Ministry of Health, BPS-Statistics Indonesia,

- National Institute of Health Research and Development, World Health Organization, Centers of Disease Control and Prevention, CDC Foundation, et al. Global Adult Tobacco Survey: Indonesia Report 2011. 2011.
21. Sindos M, Togia A, Sergentanis TN, Kabagiannis A, Malamas F, Farfaras A, et al. Ruptured ectopic pregnancy: Risk factors for a life-threatening condition. Arch Gynecol Obstet. 2009;279(5):621–3.
22. Swan H, Ph D. Differences in ovarian hormones in relation to parity and time since last birth. 2015;101(6):1773–80.

