

Korelasi antara Faktor Reumatoid dan *Vascular Cell Adhesion Molecule-1* pada Pasien Arthritis Reumatoid Tanpa Sindroma Metabolik

Correlation between Rheumatoid Factor and Vascular Cell Adhesion Molecule-1 Levels in Rheumatoid Arthritis Patients Without Metabolic Syndrome

Reza Yogaswara¹, Rudy Hidayat², Muhadi³, Ikhwan Rinaldi⁴

¹Departemen Ilmu Penyakit Dalam, FKUI-RSCM, Jakarta

²Divisi Reumatologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, FKUI-RSCM, Jakarta

³Divisi Kardiologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, FKUI-RSCM, Jakarta

⁴Unit Epidemiologi Klinik, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, FKUI-RSCM, Jakarta

Korespondensi :

Rudy Hidayat. Divisi Reumatologi Departemen Ilmu Penyakit Dalam, FKUI-RSCM, Jl. Diponegoro No.71, Jakarta 10430, Indonesia. Email: rudy_hid@yahoo.co.id

ABSTRAK

Pendahuluan. Komplikasi kardiovaskular yang disebabkan oleh disfungsi endotel menjadi salah satu penyebab mortalitas yang cukup tinggi pada pasien Arthritis Reumatoid (AR). Faktor Reumatoid (RF) merupakan autoantibodi yang sering dijumpai pada AR dan diduga dapat meningkatkan respon inflamasi dan disfungsi endotel. Sindroma metabolik dapat pula meningkatkan disfungsi endotel. Belum ada studi yang menilai korelasi RF dan disfungsi endotel pada pasien AR tanpa sindroma metabolik. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui korelasi antara kadar RF dengan kadar VCAM-1 pada pasien AR tanpa sindroma metabolik.

Metode. Penelitian desain potong lintang terhadap pasien AR dewasa yang berobat di Poliklinik Reumatologi RSUPN Cipto Mangunkusumo tanpa sindroma metabolik. Pengumpulan data dilakukan sejak Februari hingga Maret 2018 dari data penelitian sebelumnya yang diambil periode Februari 2016 hingga September 2017. Kadar RF dan VCAM-1 dinilai melalui pemeriksaan serum darah dengan metode ELISA. Korelasi antarkedua variabel dibuat dengan analisis korelasi *Spearman* menggunakan SPSS versi 20.0.

Hasil. Sebanyak 46 subjek diikutsertakan dalam penelitian ini. Sebagian besar (95,7%) subjek adalah perempuan dengan rerata usia 44,43 tahun, median lama sakit 36 bulan, dan sebagian besar memiliki derajat aktivitas sedang (52,2%). sebagian besar pasien memiliki RF positif (63%). Korelasi antara kadar RF dengan kadar VCAM-1 memiliki kekuatan korelasi yang lemah tetapi tidak bermakna secara statistik ($r=0,264$; $p=0,076$). Subjek dengan RF positif memiliki kadar VCAM-1 yang lebih tinggi (626,89 vs. 540,96 ng/mL).

Simpulan. Belum didapatkan korelasi antara RF dengan VCAM-1 pada pasien Arthritis Reumatoid tanpa sindroma metabolik.

Kata Kunci: Arthritis reumatoid, Faktor reumatoid, Sindroma metabolik, *Vascular Cell Adhesion Molecule-1*

ABSTRACT

Introduction. Cardiovascular complications caused by endothelial dysfunction become one of the highest causes of mortality in patients with Rheumatoid Arthritis (RA). Rheumatoid Factor (RF) is an autoantibody that is commonly found in RA and is thought increasing the inflammatory response and endothelial dysfunction. Metabolic syndrome may also increase endothelial dysfunction. There have been no study assessing correlation between RF and endothelial dysfunction in RA patients without metabolic syndrome. Aim of this study was to determine the correlation between RF levels with VCAM-1 levels in RA patients without metabolic syndrome.

Methods. Cross sectional design study of adult RA patients treated in Rheumatology Polyclinic of Cipto Mangunkusumo General Hospital without metabolic syndrome. Data collection was conducted from February to March 2018 from the previous research data taken from February 2016 to September 2017. The levels of RF and VCAM-1 were assessed through blood serum testing using the ELISA method. Correlation between the two variables was made using *Spearman* correlation analysis with SPSS 20.0

Results. A total of 46 subjects were included in the study. Most (95.7%) subjects were women with an average age of 44.43

years, median duration of 36 months, and most had moderate activity (52.2%). Most patients had a positive RF (63%). The correlation between RF levels and VCAM-1 levels had a weak correlation strength but was not statistically significant ($r=0.264$; $p=0.076$). Subjects with RF positive had higher levels of VCAM-1 (626.89 vs. 540.96 ng / mL).

Conclusion. There is no correlation yet between RF and VCAM-1 in RA patients without metabolic syndrome.

Keywords: Metabolic Syndrome, Rheumatoid Arthritis, Rheumatoid Factor, Vascular Cell Adhesion Molecule-1

PENDAHULUAN

Arthritis Reumatoid (AR) merupakan penyakit autoimun inflamasi kronik sistemik yang dapat terjadi pada semua etnik dan ras di seluruh dunia dengan prevalensi total sekitar 1-2% dari populasi, sedangkan di Indonesia diperkirakan prevalensi AR sekitar 0,2-0,3% dari populasi.¹ Berdasarkan studi yang ada, mortalitas dari penyakit ini terutama disebabkan oleh komplikasi kardiovaskular.²

Komplikasi kardiovaskular tersebut paling banyak disebabkan oleh proses aterosgenesis yang diawali oleh disfungsi endotel. Pasien AR lebih berisiko mengalami kejadian kardiovaskular sebesar 1,6 kali dibandingkan populasi normal.³ Inflamasi sistemik sebagai karakteristik AR adalah penyebab disfungsi endotel dan percepatan aterosklerosis.⁴ Faktor Reumatoid (RF) berperan penting menginduksi amplifikasi sekresi TNF- α oleh makrofag melalui peningkatan jumlah kompleks imun melalui ikatan dengan reseptor Fc γ .⁵

Vascular Cell Adhesion Molecules-1 (VCAM-1) digunakan sebagai penanda disfungsi endotel karena merupakan molekul adhesi yang lebih berperan pada aterosklerosis subklinis dibandingkan dengan molekul adhesi lainnya. Uji korelasi antara RF dengan VCAM-1 telah dilakukan pada beberapa penelitian.^{6,7} Pada penelitian di Cina dengan populasi AR tanpa mengeksklusi faktor risiko tradisional kardiovaskular, menunjukkan bahwa terdapat korelasi yang kuat ($r=0,852$, $p<0,01$).⁶ Penelitian lain di Meksiko pada populasi AR dan mengeksklusi faktor risiko diabetes melitus, korelasi antara RF dan VCAM-1 menjadi tidak sekuat penelitian yang dilakukan di Cina ($r=0,402$, $p=0,005$).⁷ Korelasi yang tidak sekuat sebelumnya ini menunjukkan bahwa faktor risiko metabolik dapat memengaruhi korelasi antara kedua variabel.

Sindroma metabolik menjadi salah satu faktor risiko metabolik terjadinya kejadian kardiovaskular.⁸ Pasien dengan sindroma metabolik dua kali lebih berisiko menderita penyakit kardiovaskular.⁹ Prevalensi sindroma metabolik pada pasien AR lebih tinggi dibandingkan dengan populasi normal.¹⁰

Belum ada studi yang secara khusus menilai korelasi antara RF dengan VCAM-1 pada pasien tanpa sindroma metabolik. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui korelasi autoantibodi Faktor Reumatoid (RF) dengan disfungsi endotel pada pasien AR tanpa sindroma

metabolik. Manfaat penelitian ini diharapkan akan meningkatkan perhatian para klinisi dalam menyikapi hasil pemeriksaan RF terhadap peningkatan risiko terjadinya komplikasi penyakit kardiovaskular pada pasien AR, khususnya pada pasien tanpa sindroma metabolik.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian dengan desain potong-lintang pada populasi pasien AR yang berobat di Poliklinik Reumatologi RSUPN Cipto Mangunkusumo. Eksklusi sindroma metabolik menggunakan kriteria NCEP/ATP III modifikasi Asia.¹¹

Data penelitian ini menggunakan data sekunder yang diambil dari penelitian sebelumnya mengenai peran hidroksiklorokuin terhadap disfungsi endotel pasien arthritis reumatoid. Sebanyak 46 subjek diikutsertakan dan diambil data mengenai kadar RF dan VCAM-1. Pemeriksaan kedua variabel diukur menggunakan metode ELISA. Faktor reumatoid (RF) diukur menggunakan Kit *Rheumatoid Factor Total ORG 522 T* yang diproduksi oleh *ORGENTEC Diagnostika GmbH* (Mainz, Jerman). Nilai RF positif bila kadar RF ≥ 25 U/mL. *Vascular Cell Adhesion Molecules-1* (VCAM-1) diukur menggunakan kit *Quantikine Human VCAM-1/CD106 Immunoassay* yang diproduksi oleh *R&D system Inc* (Minneapolis, Amerika Serikat).

Analisis korelasi dilakukan dengan menggunakan analisis korelasi *Spearman* dengan program *SPSS 20.0 for windows*. Penelitian ini telah lulus kaji etik dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta dengan nomor: 0079/UN2.F1/ETIK/2018.

HASIL

Sebagian besar subjek pada penelitian ini adalah perempuan (95,7%) dengan rerata usia subjek adalah 44,43 (Simpang Baku [SB] 13,26) tahun, dengan onset usia saat mulai timbulnya gejala AR adalah 40,19 (SB 12,80) tahun. Sebagian besar subjek dalam kondisi derajat aktivitas penyakit sedang (52,2%). Sebagian besar subjek (91,3%) telah mendapatkan terapi *disease-modifying anti-rheumatic drugs* (DMARD) yaitu Metotreksat (MTX) dan sulfasalazin. *Disease-modifying anti-rheumatic drugs* (DMARD) yang paling banyak digunakan adalah MTX (84,8%), sedangkan terapi kombinasi antara DMARD

dengan steroid didapatkan pada 33 subjek (71,7%) (Tabel 1).

Sebanyak 29 subjek (63%) dikategorikan sebagai RF positif. Rerata kadar VCAM-1 lebih tinggi pada subjek penelitian dengan RF positif (626,89 ng/mL vs. 540,96 ng/mL). Berdasarkan usia, subjek dengan usia >50 tahun memiliki kadar VCAM-1 yang lebih tinggi dibandingkan subjek dengan usia ≤50 tahun (652,56 ng/mL vs. 576,76 ng/mL) (Tabel 2).

Korelasi antara RF dan VCAM-1 dengan menggunakan uji analisis korelasi *Spearman* menunjukkan korelasi yang lemah dengan arah korelasi positif dan tidak bermakna secara statistik (Gambar 1).

DISKUSI

Sebagian besar subjek penelitian adalah perempuan (95,7%) dengan rasio perempuan:laki-laki sebesar 22:1. Hasil ini berbeda dengan penelitian Navarro-Hernandez, dkk.⁷ dan Wang, dkk.⁶ dengan rasio masing-masing 51:9

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

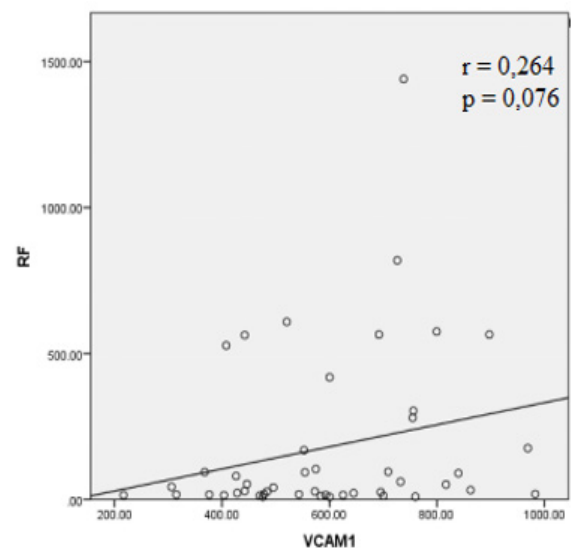
Variabel	n = 46
Jenis Kelamin Perempuan, n (%)	44 (95,7)
Usia saat ini (tahun), rerata (SB)	44,43 (13,26)
Usia onset AR (tahun), rerata (SB)	40,19 (12,80)
Lama sakit (bulan), median (rentang)	36 (2–300)
Skor DAS28LED, rerata (SB)	4,15 (1,53)
Remisi, n (%)	5 (10,8)
Rendah, n (%)	7 (15,2)
Sedang, n (%)	24 (52,2)
Tinggi, n (%)	10 (21,8)
Terapi, n (%)	
Belum mendapat terapi	4 (8,7)
MTX	8 (17,4)
MTX + steroid	31 (67,4)
Sulfasalazine	1 (2,2)
Sulfasalazine + steroid	2 (4,3)
Tekanan darah	
Sistolik (mmHg), rerata (SB)	115,13 (9,88)
Diastolik (mmHg), median (rentang)	78 (60-108)
Gula darah puasa (mg/dl), rerata (SB)	85,59 (5,53)
HDL (mg/dl), median (rentang)	58 (51-81)
Trigliserida (mg/dl), rerata (SB)	81,36 (26,69)
RF (U/mL), median (rentang)	42,54 (9,09-1440,16)
RF positif, n (%)	29 (63)
RF negatif, n (%)	17 (27)
VCAM-1 (ng/mL), rerata (SB)	595,14 (180,40)

RF= Faktor Reumatoid; MTX = metotreksat ; HDL = High-density lipoprotein

Tabel 2. Kadar faktor reumatoid dan VCAM-1

Kelompok	Nilai Kadar	
	RF (U/mL), median (rentang)	VCAM-1 (ng/mL), rerata (SB)
Derajat aktivitas penyakit		
Remisi (n=5)	15,23 (9,09-575,28)	465,33 (234,76)
Ringan (n=7)	41,48 (13,32-565,04)	667,95 (166,32)
Sedang (n=24)	52,34 (9,40-1.440,16)	594,19 (176,10)
Tinggi (n=10)	168,11 (9,67-819,08)	611,33 (163,55)
RF positif	-	626,89 (175,57)
RF negatif	-	540,96 (180,65)
Usia >50 tahun	-	652,56 (168,44)
Usia ≤50 tahun	-	576,76 (183,15)

RF= faktor reumatoid



Gambar 1. Diagram tebar korelasi antara RF dan VCAM-1

dan 29:31. Rasio ini berbeda dengan hasil di banyak literatur dengan rasio 3:1.^{12,13} Perbedaan ini dapat disebabkan oleh proses pengambilan sampel pada data penelitian ini yang menggunakan teknik *consecutive sampling*.

Rerata usia subjek berada dalam usia dekade kelima kehidupan yaitu 44,43 (SB 13,26) tahun. Karakteristik ini mirip dengan penelitian yang dilakukan oleh Navarro-Hernandez, dkk.⁷ dan Wang, dkk.⁶ dengan rerata usia subjek masing-masing adalah 46 (SB 13) tahun dan 42,58 (SB 8,59) tahun. Sementara itu, onset usia pertama kali terdiagnosis AR pada penelitian ini adalah 40,19 (SB 12,9) tahun. Hasil ini tidak berbeda jauh dengan penelitian di Malaysia dan mayoritas studi epidemiologi lainnya, yaitu onset terdiagnosis AR mencapai puncaknya di usia dekade kelima kehidupan.¹²⁻¹⁴

Hampir seluruh subjek (91,3%) pada penelitian ini

telah mendapatkan DMARD, dengan jenis DMARD yang digunakan adalah MTX (84,8%) dan sulfasalazine (6,7%). Hal ini sesuai dengan panduan yang dikeluarkan oleh *American College of Rheumatology* (ACR) dan *European League Against Rheumatism* (EULAR) yang mana MTX hingga saat ini masih menjadi obat jangkar (*anchor drug*) untuk penatalaksanaan AR.^{15,16} Subjek yang tidak diberikan MTX disebabkan oleh intoleransi terhadap MTX. Tidak ada subjek yang menggunakan agen biologis.

Sebanyak 71,7% subjek mendapatkan terapi steroid dosis rendah sebagai kombinasi dengan DMARD. Hasil ini berbeda dengan penelitian Navarro-Hernandez, dkk.⁷ dan Crowson, dkk.¹² yang melaporkan bahwa hanya 21,6% dan 27% subjek yang mendapatkan steroid pada masing-masing penelitian tersebut. Perbedaan ini dapat disebabkan oleh keterbatasan akses obat yang ditanggung oleh jaminan kesehatan nasional di Indonesia. Berdasarkan panduan penatalaksanaan AR dari EULAR 2016, disebutkan bahwa apabila pengobatan belum mencapai target terapi maka sebaiknya terapi diganti dan atau dikombinasi dengan DMARD lain atau dengan menggunakan agen biologis¹⁵, sedangkan beberapa jenis DMARD maupun agen biologis belum ditanggung oleh jaminan kesehatan nasional di Indonesia.

Median kadar RF total pada penelitian ini didapatkan sebesar 42,54 (rentang 9,09-1.440,16) U/mL dengan derajat aktivitas penyakit yang dinilai dengan DAS28LED adalah 4,15 (SB 1,53). Hasil ini berbeda dengan yang didapatkan pada penelitian di Meksiko⁷ yang seluruh subjeknya adalah etnik hispanik, dengan rerata kadar RF total 607,9 (SB 1.142) U/mL dan rerata nilai DAS28LED sebesar 6,23 (SB 1,2). Perbedaan ini dapat disebabkan oleh perbedaan etnik. Pada etnik hispanik, bila dibandingkan dengan etnik lain maka cenderung untuk lebih memiliki RF yang positif, lebih banyak sendi yang bengkak, lebih banyak sendi yang nyeri dan laju endap darah yang lebih tinggi.¹⁷

Faktor Reumatoid (RF) positif didapatkan pada 63% subjek. Hal ini mirip dengan yang didapatkan pada penelitian di Malaysia¹⁴ dengan jumlah subjek RF positif sekitar 62%. Faktor Reumatoid (RF) yang positif berkaitan dengan derajat aktivitas penyakit yang lebih tinggi.¹⁸ Hasil pada penelitian ini pada subjek RF positif memiliki rerata nilai DAS28LED yang lebih tinggi [4,39 (SB 1,49) vs. 3,73 (SB 1,54)].

Kadar VCAM-1 pada penelitian ini memiliki nilai rerata 595,14 (SB 180,40) ng/mL. Hasil ini berbeda dengan penelitian Navarro-Hernandez, dkk.⁷ dengan nilai rerata VCAM-1 sebesar 475 (SB 258) ng/mL. Perbedaan ini kemungkinan dapat disebabkan oleh variasi perbedaan

pengobatan pada subjek penelitian ini dengan studi Navarro-Hernandez, dkk.⁷ yang mana pada studi tersebut hanya 60% pasien mendapatkan DMARD dengan rerata derajat aktivitas penyakit yang masih cukup tinggi, sehingga variasi nilai VCAM-1 menjadi lebih lebar. Pada penelitian kami, sebagian besar subjek (91,3%) telah menerima terapi DMARD dengan atau tanpa kombinasi steroid dengan masa terapi yang bervariasi.

Hasil penelitian kami tidak berbeda jauh dengan penelitian yang dihasilkan oleh Wang, dkk.⁶ dengan kadar VCAM-1 pada subjek yang telah mendapatkan terapi selama 6 bulan sebesar 581,47 (SB 65,72) ng/mL. Kecenderungan penurunan kadar VCAM-1 yang mengalami penurunan pada penelitian tersebut mengindikasikan bahwa derajat aktivitas penyakit pada penelitian Wang, dkk.⁶ lebih rendah pasca pemberian terapi.

Korelasi lemah tetapi tidak bermakna secara statistik ($r=0,264$, $p=0,076$) ditemukan antara faktor reumatoid dengan VCAM-1. Korelasi lemah yang tidak bermakna secara statistik ini mungkin dapat disebabkan oleh beberapa hal, di antaranya yaitu eksklusi faktor risiko sindroma metabolik yang dilakukan pada penelitian ini. Pada penderita sindroma metabolik akan terjadi disfungsi endotel yang diakibatkan oleh penurunan produksi *Nitric Oxide* (NO) dan atau peningkatan inaktivasi NO oleh *Reactive Oxygen Species* (ROS). Sindroma metabolik saat ini juga termasuk dalam kondisi pro-inflamasi sehingga terjadi disfungsi endotel dan peningkatan molekul adhesi, salah satunya adalah VCAM-1. Pada penelitian ini data lingkaran pinggang subjek tidak lengkap dan terdapat dua subjek dengan hipertensi sedangkan semua komponen dari kriteria sindroma metabolik dapat menyebabkan disfungsi endotel.¹⁹ Data epidemiologi di Indonesia menunjukkan bahwa komponen utama sindroma metabolik pada perempuan adalah obesitas sentral dan hipertensi yaitu sebesar 91,3% dan 84,1% pada perempuan dengan sindroma metabolik.¹¹

Faktor lainnya yaitu peran dari estrogen dan penggunaan steroid dosis rendah yang berbeda dengan penelitian sebelumnya. Estrogen diduga mempunyai efek protektif pada subjek yang belum mengalami menopause. Estrogen (17β -estradiol) akan menghambat ekspresi gen VCAM-1 melalui penghambatan jalur NF- κ B.²⁰ Jalur ini merupakan jalur yang diduga berperan dalam mekanisme korelasi antara RF dengan VCAM-1, yang mana RF akan meningkatkan produksi sitokin proinflamasi dan akan mengaktifasi endotel melalui jalur NF- κ B yang ditandai dengan peningkatan VCAM-1.^{21,22} Kadar VCAM-1 pada subjek perempuan dengan usia >50 tahun (16 subjek) lebih tinggi dibandingkan subjek perempuan usia ≤ 50

tahun (28 subjek) [652,56 ng/mL vs. 572,72 ng/mL].

Pemberian steroid dosis rendah dinilai dapat menurunkan kadar VCAM-1 secara bermakna. Penurunan VCAM-1 oleh steroid ini diduga karena steroid akan memengaruhi proses *shedding* melalui modifikasi pasca translasi dari molekul adhesi.²³ Dalam penelitian *in vitro*, steroid juga dapat menghambat ekspresi VCAM-1 yang diinduksi oleh IL-1 α atau TNF- α .²⁰

Metotreksat (MTX) sebagai terapi jangka panjang pada tata laksana AR juga memiliki efek anti-aterogenik dan dapat memengaruhi kadar VCAM-1. Pada penelitian *in vivo* pada hewan coba, dilaporkan bahwa pemberian MTX dapat memengaruhi inflamasi vaskular dengan cara mengurangi aktivasi dan translasi nuklear dari NF- κ B, ekspresi reseptor IL-6 α , dan VCAM-1. Selain itu, MTX juga dapat mengurangi produksi dari *superoxide* dengan cara mereduksi aktivitas dari NAD(P)H *Oxidase*. Pada penelitian tersebut juga didapatkan hasil bahwa MTX mampu memperbaiki parameter metabolik seperti trigliserid, kolesterol HDL, dan tekanan darah.²⁴

Secara statistik, berdasarkan analisis *post hoc* dengan menggunakan aplikasi penghitungan secara komputerisasi, didapatkan *power* pada studi ini sebesar 44%. Angka ini masih jauh dari *power* yang diharapkan yaitu sebesar 80%. Hal ini menunjukkan bahwa hasil korelasi ini tidak dapat menjelaskan korelasi yang sesungguhnya antara RF dengan VCAM-1.

Hasil sementara pada penelitian ini menunjukkan kadar VCAM-1 pada subjek dengan RF positif lebih tinggi dibandingkan subjek dengan RF negatif (626,89 (SB 175,57) ng/mL vs. 540,96 (SB 180,65) ng/mL) (Tabel 2). Hal ini menunjukkan bahwa walaupun dalam penelitian ini korelasi antara RF dan VCAM-1 tidak bermakna secara statistik, akan tetapi kadar VCAM-1 yang lebih tinggi pada pasien dengan RF positif tersebut mengindikasikan bahwa kemungkinan RF merupakan salah satu faktor yang dapat memengaruhi kadar VCAM-1.

Kelebihan penelitian ini adalah merupakan penelitian pertama di Indonesia yang menilai korelasi antara kadar Faktor Reumatoid dan kadar VCAM-1 pada pasien AR dengan menyingkirkan faktor risiko sindroma metabolik. Namun demikian, penelitian ini juga memiliki beberapa keterbatasan. Keterbatasan utama dari penelitian ini adalah sebagian besar subjek telah mendapatkan terapi yang bervariasi sehingga kemungkinan hasil penelitian ini dipengaruhi oleh terapi yang telah diberikan. Keterbatasan lain adalah tidak lengkapnya data lingkaran pinggang pada semua subjek dan tidak terdapat data status menopause pada subjek perempuan. Selain itu, secara statistik setelah dilakukan analisis *post hoc*, didapatkan *power* penelitian

yang masih dibawah nilai yang diharapkan

SIMPULAN

Pada penelitian ini belum didapatkan korelasi antara kadar Faktor Reumatoid dengan kadar VCAM-1 pada pasien AR tanpa sindroma metabolik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Tehlirian CV, Bathon JM. *Rheumatoid arthritis: clinical and laboratory manifestation*. In: Klippel JH, Stone JH, Crofford LJ, White PH. *Primer on Rheumatic Diseases* 13th Ed. New York: Springer; 2008. p.114-21.
2. Young A, Koduri G, Batley M, Kulinskaya E, Gough A, Norton S, et al. Mortality in rheumatoid arthritis. Increased in early course of disease, in ischemic heart disease and in pulmonary fibrosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(2):350-7.
3. Solomon DH, Goodson NJ, Katz JN, Weinblatt ME, Avorn J, Setoguchi S, et al. Patterns of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: extended report. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(12):1608-12.
4. Del Rincon I, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum*. 2001;44(12):2737-45.
5. Song YW, Kang EH. The pathogenic role of rheumatoid factor in rheumatoid arthritis. *Int J Clin Rheumatol*. 2010;5(6):651-8.
6. Wang L, Ding Y, Guo X, Zhao Q. Role and mechanism of vascular adhesion molecule-1 in the development of rheumatoid arthritis. *Exp Ther Med*. 2015;10(3):1229-33.
7. Navarro-Hernandez RE, Oregon-Romero E, Del Mercado MV, Villalobos HR, Sanchez CAP, Munoz-Valle JF. Expression of ICAM-1 and VCAM-1 serum levels in rheumatoid arthritis clinical activity: association with genetic polymorphism. *Dis Markers*. 2009;26(3):119-26.
8. Alshehri AM. Metabolic syndrome and cardiovascular risk. *J Family Community Med*. 2010;17(2):73-8.
9. Mottilo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Poirier P, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(14):1113-32.
10. Chung CP, Oeser A, Solus JF, Avalos I, Gebresadik T, Shintani A, et al. Prevalence of the metabolic syndrome is increased in rheumatoid arthritis and is associated with coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2008;196(2):756-63.
11. Soewondo P, Purnamasari D, Oemardi M, Waspadij S, Soegondo S. Prevalence of metabolic syndrome using ncep/atp iii criteria in Jakarta, Indonesia: The Jakarta primary non-communicable disease risk factor surveillance 2006. *Acta Med Indones*. 2010;42(4):199-203.
12. Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2005;4(3):130-6.
13. Crowson CS, Rollefstad S, Ikhdal E, Kitaz GD, van Riel PLCM, Gabriel SE, et al. Impact of risk factors associated with cardiovascular outcomes in patient with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(1):48-54.
14. Gomez EL, Gun SC, Somnath SD, D'souza B, Lim AL, Chinna K, et al. The prevalence of rheumatoid factor isotype and anti-cyclic citrullinated peptides in Malaysian rheumatoid arthritis patients. *Int J Rheum Dis*. 2011;14(1):12-7.
15. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(6):964-75.
16. Singh JA, Saag KG, Bridges Jr L, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. 2015. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(1):1-26.
17. Del Rincon I, Battafarano DF, Arroyo RA, Murphy FT, Fischbach M, Escalante A. Ethnic variation in the clinical manifestation of rheumatoid arthritis: role of HLA-DRB1 alleles. *Arthritis Rheum*.

2003;49(2):200-8.

18. Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Rheumatoid factor, not antibodies against citrullinated proteins, is associated with baseline disease activity in rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:229.
19. Tziomalos K, Athyros VG, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Endothelial dysfunction in metabolic syndrome: prevalence, pathogenesis and management. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2010;20(2):140-6.
20. Simoncini T, Maffei S, Basta G, Barsacchi G, Genazzani AR, Liao JK, et al. Estrogens and glucocorticoids inhibits endothelial vascular cell adhesion molecule-1 expression by different transcriptional mechanisms. *Circ Res*. 2000;87(1):19-25.
21. Laurent L, Anquetil F, Clavel C, Ndong-Thiam N, Offer G, Miossec P, et al. IgM Rheumatoid factor Amplifies the Inflammatory Response of Macrophage Induced by the Rheumatoid arthritis-specific Immune Complexes Containing Anticitrullinated Protein Antibodies. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(7):1425-31.
22. Khan F, Galarraga B, Belch JJF. The role of Endothelial Function and its assessment in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6(5):253-61.
23. Lemaire LC, de Kruif MD, Giebelen IA, van Zoelen MAD, van Veer C, van der Poll T. Different dose-dependent effects of prednisolone on shedding of endothelial adhesion molecules during human endotoxemia. *Immunol Lett*. 2008;121(2):93-6.
24. Renna NF, Ramirez JM, Garcia RD, Diez EA, Miatello RM. Effects of methotrexate on VCAM-1, and NF Kappa B expression in a rat model of metabolic syndrome. *J Hypertens Manag*. 2016;2(2):1-6.