

Korelasi antara Lama Sakit, Derajat Aktivitas Penyakit, dan Skor Disabilitas Dengan Disfungsi Diastolik pada Pasien Arthritis Reumatoid Wanita di RS Dr. Cipto Mangunkusumo

Correlation between Disease Duration, Disease Activity Score and Disability Score with Diastolic Dysfunction in Rheumatoid Arthritis Women in Dr. Cipto Mangunkusumo Hospital

Dono Antono¹, Bernard Agus Sakti Dhaki^{2,3}, Harry Isbagio⁴, Hamzah Shatri⁵

¹Divisi Kardiologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/ RS dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

²Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RS dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

³RSUD dr. Hadrianus Sinaga, Kabupaten Samosir, Sumatera Utara

⁴Divisi Reumatologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RS dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

⁵Unit Epidemiologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/ RS dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Korespondensi:

Dono Antono. Divisi Kardiologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RS dr. Cipto Mangunkusumo. Jln. Pangeran Diponegoro 71, Jakarta 10430, Indonesia. email: dantonos@yahoo.com

ABSTRAK

Pendahuluan. Prevalensi gagal jantung pada Arthritis Reumatoid (AR) diketahui dua kali lipat dibanding non-AR. Di Indonesia, masih sedikit penelitian yang melihat korelasi faktor risiko non-tradisional dengan disfungsi diastolik. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui korelasi faktor risiko non-tradisional, yaitu lama menderita penyakit, derajat aktivitas penyakit, dan skor disabilitas dengan disfungsi diastolik pada wanita penderita AR.

Metode. Studi potong lintang dilakukan pada wanita penderita AR yang berobat ke poli Reumatologi Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM), Jakarta dari Oktober 2015-Januari 2016. Semua subjek belum pernah dinyatakan menderita penyakit jantung sebelumnya. Disfungsi diastolik dinilai dengan ekokardiografi. Lama menderita sakit diperoleh dengan wawancara langsung, sementara aktivitas penyakit dan tingkat disabilitas AR dinilai dengan menghitung skor DAS28 dan skor HAQ-DI.

Hasil. Disfungsi diastolik dijumpai pada 30,8% partisipan (13,5% tingkat ringan dan sedang, disfungsi berat pada 3,8% partisipan). Median lama menderita AR 26,5 bulan (rentang 2-240), rerata skor DAS28-CRP 2,69 (SB 1,11), sementara median skor DAS28-LED 3,65 (rentang 1,13-7,5), dan median skor HAQ-DI 0,29 (rentang 0-2,38). Hipertrofi LV dijumpai pada 34,6% partisipan, rerata EF sebesar 66,7±5,76%. Kelainan katup dijumpai pada 34,6% partisipan. Nilai korelasi antara lama sakit, skor DAS28-CRP, skor DAS28-LED dan skor HAQ-DI dengan E/A secara berurutan adalah $r = -0,065$ ($p=0,89$), $r=0,393$ ($p=0,38$), $r=0,357$ ($p=0,43$), $r=0,630$ ($p=0,12$). Sedangkan, korelasi antara skor DAS28-CRP, skor DAS28-LED dan skor HAQ-DI dengan E/E' secara berurutan adalah $r=0,136$ ($p=0,77$), $r = -0,536$ ($p=0,21$), $r = -0,393$ ($p=0,38$), $r=0,374$ ($p=0,41$).

Simpulan. Lama menderita sakit, derajat aktivitas penyakit, dan derajat disabilitas pada pasien arthritis reumatoid wanita tidak memiliki korelasi yang bermakna secara statistik dengan disfungsi diastolik.

Kata Kunci: Arthritis reumatoid, disfungsi diastolik, lama menderita sakit, skor DAS 28, skor HAQ-DI

ABSTRACT

Introduction. There are only few studies about correlation between non traditional risk factor and diastolic dysfunction in RA patients. This study aims to determinate the correlation between non traditional risk factors, including disease duration, disease activity and disability score with the diastolic dysfunction of women with RA.

Methods. A cross-sectional, consecutive sampling study was conducted to 52 RA women without any previous cardiovascular disease history. All participants underwent an echocardiography to assess diastolic dysfunction and other findings associated. Duration of disease was assessed by direct interview, while the disease activity by calculating DAS28 and disability score by HAQ-DI.

Results. Diastolic dysfunction was found in 30.8 % of study participants (13.5 % for each low and moderate grade, while severe was 3.8%). Median duration of disease was 26.5 months (range 2-240), mean DAS28-CRP score was 2.69 ± 1.11 while median DAS28-ESR score was 3.65 (range 1.13-7.5), and median HAQ-DI score was 0.29 (range 0-2.38). LV hypertrophy was found in 34.61% participants. Mean EF was $66.7 \pm 5.76\%$. Valve abnormality was found in 34.6% study participants. Correlation between duration of disease, DAS28-CRP, DAS28-ESR and HAQ-DI score with E/A in sequence was $r = -0.065$ ($p = 0.89$), $r = 0.393$ ($p = 0.38$), $r = 0.357$ ($p = 0.43$), $r = 0.630$ ($p = 0.12$); while with E/E' in sequence was $r = 0.136$ ($p = 0.77$), $r = -0.536$ ($p = 0.21$), $r = -0.393$ ($p = 0.38$), $r = 0.374$ ($p = 0.41$).

Conclusions. Duration of the disease, disease activity score, and disability score in rheumatoid arthritis women had no correlation with diastolic dysfunction.

Keywords: DAS28, diastolic dysfunction, duration of disease, HAQ-DI score, rheumatoid arthritis

PENDAHULUAN

Artritis Reumatoid (AR) adalah suatu gangguan peradangan yang bersifat kronis dan sistemik dengan etiologi yang tidak diketahui, yang tidak hanya mengenai sendi tetapi juga organ ekstra artikular.¹ Darmawan, dkk.² dalam penelitiannya di Jawa Tengah menemukan bahwa prevalensi AR sebesar 0,2% di pedesaan dan 0,3% di perkotaan. Sementara itu, Soeroso, dkk.³ dalam penelitiannya menyatakan bahwa prevalensi AR di Indonesia pada populasi >40 tahun adalah 0,5% di pedesaan dan 0,6% di perkotaan.

Insiden terjadinya gagal jantung pada pasien AR dilaporkan dua kali lipat dibanding pasien yang tidak menderita AR. Gagal jantung diastolik secara normal terjadi sebelum pasien mengalami gagal jantung sistolik. Disfungsi diastolik sering dijumpai pada pasien AR dan dapat berlangsung tanpa gejala dalam waktu yang relatif lama.⁴ Liang, dkk.⁵ menyatakan bahwa lama menderita AR dan IL-6 berhubungan secara bebas dengan disfungsi diastolik sebagai akibat proses inflamasi kronis. Demikian pula Udayakumar, dkk.⁶ yang melaporkan adanya korelasi gangguan aliran transmitral dan lama menderita AR yang menggambarkan adanya keterlibatan miokard secara subklinis dengan progresivitas penyakit pada fungsi jantung. Namun demikian, Muizz, dkk.⁸ mendapatkan hasil yang berbeda. Pada hasil penelitiannya, didapatkan bahwa tidak ada korelasi yang bermakna antara tingkat keparahan AR dan lamanya menderita AR dengan terjadinya disfungsi diastolik.

Di Indonesia, penelitian yang melihat hubungan antara faktor risiko tradisional dengan kejadian kardiovaskular sudah cukup sering dilakukan, namun masih sedikit penelitian yang melihat faktor risiko non-tradisional dalam hubungannya dengan terjadinya disfungsi diastolik. Penelitian ini dilakukan untuk melihat hubungan antara derajat aktivitas penyakit, lama sakit, dan derajat disabilitas sebagai faktor risiko non-tradisional dengan kejadian disfungsi diastolik.

METODE

Studi potong lintang dilakukan pada pasien AR yang berobat di Poliklinik Reumatologi Rumah Sakit dr. Cipto

Mangunkusumo (RSCM), Jakarta pada bulan Oktober 2015 sampai dengan Januari 2016. Penderita AR yang berusia >18 tahun, berjenis kelamin wanita yang didiagnosis AR berdasarkan kriteria EULAR/ACR 2010 dimasukkan ke dalam subjek penelitian. Sedangkan, kriteria penolakan subjek adalah: 1) pasien yang sudah pernah didiagnosis menderita penyakit arteri koroner baik melalui ekokardiografi, *treadmill stress test*, ataupun korangiografi; 2) memiliki riwayat infark miokard, stroke, atau penyakit arteri perifer; 3) penderita hipertensi dan diabetes mellitus (DM); dan 4) dijumpai adanya penyakit jantung katup.

Pada subjek dilakukan anamnesis disabilitas sesuai dengan *The Stanford Health Assessment Questionnaire*, pemeriksaan fisik, serta pemeriksaan lokasi sendi dengan nyeri dan pembengkakan. Kemudian dilakukan pemeriksaan lain yaitu ekokardiografi, untuk menilai kelainan struktural yang didapat dan penilaian fungsi diastolik, serta pemeriksaan laboratorium berupa CRP dan LED. Selanjutnya, dilakukan pengolahan data dengan SPSS versi 13.0. Analisis bivariat digunakan untuk melihat adanya hubungan korelasi dari masing-masing faktor risiko terhadap disfungsi diastolik. Bila data terdistribusi normal digunakan uji korelasi Pearson, sedangkan pada distribusi tidak normal digunakan uji korelasi Spearman.

HASIL

Dalam kurun waktu Oktober 2015–Januari 2016, didapatkan sebanyak 52 pasien AR berjenis kelamin wanita yang memenuhi kriteria penelitian. Karakteristik subjek dapat dilihat pada tabel 1. Sementara itu, gambaran ekokardiografi dan disfungsi diastolik pada hipertrofi ventrikel kiri dapat dilihat pada tabel 2 dan 3.

Dilakukan analisis korelasi antara lama sakit, keparahan penyakit AR dan skor HAQ-DI dengan beberapa parameter disfungsi diastolik. Hasil analisis disajikan pada tabel 4. Selanjutnya, dilakukan analisis korelasi antara kelompok lama sakit dengan disfungsi diastolik (tabel 5) dan korelasi lama sakit, DAS28-CRP/LE dan skor HAQ-DI dengan disfungsi diastolik pada subgrup tanpa riwayat hipertensi dan diabetes melitus (DM) (tabel 6).

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

Variabel	N=52
Umur (tahun), median (rentang)	53,5 (19-67)
Indeks massa tubuh, rerata (SB)	23,69 (3,97)
Lama sakit (bulan), median (rentang)	26,5 (2-240)
0-60 bulan, n (%)	39 (75)
61-120 bulan, n (%)	10 (19,2)
121-130 bulan, n (%)	2 (3,9)
181-240 bulan, n (%)	1 (1,9)
C reactive protein, median (rentang)	5,25 (0,20-55,50)
Laju endap darah, rerata (SB)	49,05 (23,58)
DAS berdasarkan CRP, rerata (SB)	2,69 (1,11)
DAS berdasarkan LED, median (rentang)	3,65 (1,13-7,05)
Skor HAQ-DI, median (rentang)	0,29 (0-2,38)
Hipertensi, n (%)	
Ya	14 (26,9)
Tidak	38 (73,1)
Diabetes melitus, n (%)	
Ya	7 (13,5)
Tidak	45 (86,5)
Disfungsi diastolik, n (%)	
Ya	16 (30,8)
Ringan	7 (13,5)
Sedang	7 (13,5)
Berat	2 (3,8)
Tidak	36 (69,2)

Tabel 2. Gambaran ekokardiografi

Variabel	
Dimensi LA (mm), rerata (SB)	29,86 (4,75)
Dimensi aorta (mm), rerata (SB)	25,24 (2,68)
E	0,79 (0,17)
A	0,71 (0,17)
E'	0,10 (0,05-0,19)
DT	183,8 (23,92)
IVRT	70 (51-114)
E/A	1,17 (0,39)
E/E'	7,87 (2,84)
Nilai EF (A-L)	66,7 (5,76)
Hipertrofi IVS	
Ya	13 (25)
Tidak	39 (75)
Hipertrofi PW	
Ya	2 (3,8)
Tidak	50 (96,2)
Hipertrofi IVS dan PW	
Ya	3 (5,8)
Tidak	49 (94,2)
Hipokineses dinding LV	
Tidak	45 (86,5)
Segmental	7 (13,5)
Global	0
Kelainan katup	
Tidak ada kelainan	34 (65,4)
MR ringan	2 (3,8)
TR ringan	6 (11,5)
PR ringan	6 (11,5)
TR sedang	1 (1,9)
AoR ringan + MR ringan	1 (1,9)
TR ringan + PR ringan	2 (3,8)

Ket: EF = Ejection fraction, LA=Left atrium, LV = Left ventrikel, IVS = interventrikular septum, PW = Posterior wall, MR=Mitral regurgitasi, TR= Trikuspid regurgitasi, PR=Pulmonal regurgitasi, AoR= Aorta Regurgitasi.

Tabel 3. Disfungsi diastolik pada hipertrofi ventrikel kiri

Hipertrofi (18)	Tidak disfungsi diastolik	Tingkatan disfungsi diastolik			Jumlah
		Ringan	Sedang	berat	
PW	2	0	0	0	2
IVS	8	3	1	1	13
PW dan IVS	1	1	1	0	3
Jumlah	11	4	2	1	18

Tabel 4. Korelasi lama sakit, DAS28-CRP/LED dan skor HAQ-DI dengan disfungsi diastolik

Parameter disfungsi diastolik (N=52)	Faktor risiko non tradisional pasien AR							
	Lama sakit		DAS28-CRP		DAS28-LED		HAQ-DI	
	p	r	p	r	p	r	p	r
E	0,669	-0,061	0,393	-0,121	0,952	0,009	0,263	-0,158
A	0,449	0,107	0,041	-0,28	0,172	-0,194	0,487	-0,099
DT	0,104	0,228	0,448	-0,107	0,239	-0,168	0,751	-0,045
IVRT	0,651	-0,065	0,730	0,050	0,706	-0,055	0,919	-0,015
E/A	0,250	-0,162	0,443	0,109	0,189	0,187	0,933	0,12
E/E'	0,759	0,44	0,317	-0,143	0,433	-0,133	0,059	-0,266

Tabel 5. Korelasi kelompok lama sakit dengan disfungsi diastolik pada pasien AR

Parameter disfungsi diastolik (N=52)	Faktor risiko non tradisional pasien AR			
	Lama sakit ≤ 60 bulan (N=39)*		Lama sakit > 60 bulan (N= 13)**	
	p	r	p	r
E	0,417	0,134	0,374	0,269
A	0,169	0,225	0,761	-0,094
DT	0,392	0,141	0,407	-0,252
IVRT	0,526	-0,106	0,535	0,189
E/A	0,724	-0,058	0,321	0,299
E/E'	0,341	0,159	0,154	-0,419

* Pearson
** Spearman

Tabel 6. Korelasi lama sakit, DAS28-CRP/LE dan skor HAQ-DI dengan disfungsi diastolik pada subgrup tanpa riwayat hipertensi dan DM

Parameter disfungsi diastolik (N=35)	Faktor Risiko Non Tradisional pasien AR							
	Lama sakit		DAS28-CRP		DAS28-LED		HAQ-DI	
	p	r	p	r	p	r	p	r
E	0,937	-0,014	0,688	-0,070	0,716	-0,065	0,504	-0,117
A	0,759	0,054	0,281	-0,188	0,250	-0,203	0,320	-0,173
DT	0,552	0,104	0,242	-0,203	0,328	-0,173	0,511	-0,115
IVRT	0,911	-0,020	0,587	0,096	0,558	0,106	0,457	0,132
E/A	0,469	-0,127	0,613	0,088	0,774	0,051	0,676	0,073
E/E'	0,708	-0,067	0,130	-0,265	0,131	-0,268	0,04	-0,482

DISKUSI

Usia subjek pada penelitian ini berkisar pada 19-67 tahun dengan rata-rata usia 53,5 tahun. Pada penelitian *cross sectional community based study* oleh Liang, dkk.⁵ dilaporkan bahwa rerata usia subjek adalah 48,18 tahun. Pasien AR yang juga menderita DM pada penelitian tersebut memiliki prevalensi sebesar 11%, sementara pada penelitian ini didapatkan prevalensi sebesar 13,5%.

Derajat beratnya penyakit yang dinyatakan dalam DAS pada penelitian ini memperlihatkan aktivitas penyakit yang tidak tinggi (<5,1) bahkan cenderung lemah (<3,2). Penelitian di *University Kebangsaan Malaysia Medical Centre* (UKMMC) memperlihatkan hasil yang sedikit

berbeda klasifikasinya, yaitu didapatkan sebanyak 70% pasien dengan DAS >3,2. Selain itu, nilai HAQ-DI pada penelitian ini menggambarkan bahwa hampir tidak ada kendala bagi pasien untuk menjalankan aktivitas sehari-hari. Hasil tersebut juga memperlihatkan hal yang sama dengan hasil penelitian di UKMMC, yaitu HAQ-DI <1 (disabilitas ringan) dijumpai pada 80% pasien.⁸

DM dan hipertensi adalah dua penyakit yang sering dijumpai bersamaan dengan AR. Garza-Garcia, dkk.⁹ dalam penelitiannya memperlihatkan prevalensi DM dan hipertensi masing-masing sebesar 26% dan 57% pada pasien AR dengan disfungsi ventrikel. Sedangkan pada penelitian ini didapatkan prevalensi masing-masing sebesar 13,5% dan 26,9%.

Peningkatan pertanda inflamasi (CRP, IL-6, dan TNF- α) dihubungkan dengan peningkatan risiko hipertrofi ventrikel kiri, disfungsi diastolik, dan terjadinya gagal jantung pada populasi umum.⁹⁻¹¹ Pada penelitian ini, didapatkan rerata nilai CRP 5,25 masih dalam rentang normal, yaitu <10 mg/dL. Studi menunjukkan bahwa inflamasi sistemik yang dibuktikan dengan peningkatan LED yang bersifat menetap pada AR memperlihatkan peningkatan risiko kematian akibat penyakit sebanyak dua kali lipat (HR 2,03; IK 95% 1,45–2,83). Artinya, semakin tinggi nilai LED maka risiko akan semakin meningkat.^{8,12} Nilai LED pada penelitian ini didapatkan sebesar 49,05 ($\pm 23,58$).

Gambaran pasien AR lebih sering mengalami perubahan geometri *left ventricle* (LV) (massa LV lebih besar dan hipertrofi LV) dibanding orang sehat tanpa AR. Abnormalitas ini dihubungkan dengan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular. Beberapa studi menilai bahwa terdapat korelasi antara peningkatan massa LV pada pasien AR dan insiden gagal jantung (HR 1,4 per peningkatan 10%, $p < 0,001$).¹⁰⁻¹³ Dibanding dengan populasi umum, pasien gagal jantung dengan AR lebih sering berkaitan dengan disfungsi diastolik.¹⁴⁻¹⁷

Setelah dilakukan *adjusting* terhadap usia, jenis kelamin, dan riwayat penyakit jantung iskemia, didapatkan rerata besarnya fraksi ejeksi dalam penelitian ini adalah sebesar 66,70 ($\pm 5,76\%$). Besaran ini tidak jauh berbeda dengan fraksi ejeksi dalam beberapa penelitian lain, seperti penelitian di Mexico yaitu sebesar 60 (± 12)% dan pada penelitian di Madras Medical College and General Hospital yaitu sebesar 70,72% (2,26%).^{12,18} Selain itu, penelitian di UKMMC mendapatkan fraksi ejeksi sebesar 66,57 (62,00 – 70,00).⁸

Faktor risiko non-tradisional seperti lama sakit, tingkat disabilitas pasien, dan derajat aktivitas penyakit tidak menunjukkan adanya korelasi yang bermakna secara

statistik terhadap disfungsi diastolik pada penelitian ini. Faktor risiko aktivitas penyakit yang dinyatakan dengan DAS-28-CRP memang menunjukkan adanya korelasi yang bermakna terhadap parameter disfungsi diastolik, yaitu *atrial velocity* (A). Namun, oleh karena korelasinya yang sangat lemah dan A semata-mata tidak bisa mewakili disfungsi diastolik, maka korelasi yang bermakna secara statistik ini dianggap tidak bernilai. Korelasi yang diperoleh dari beberapa penelitian yang ada kebanyakan memperlihatkan korelasi yang lemah-sedang. Studi yang menggunakan E/A dan E/E' sebagai parameter disfungsi diastolik memperlihatkan tidak adanya korelasi yang bermakna dengan aktivitas penyakit (DAS28) maupun dengan tingkat disabilitas pasien (skor HAQ-DI).

Profil penelitian yang hampir sama dengan penelitian kami ini adalah penelitian yang dilakukan oleh Muizz, dkk.⁸ tahun 2011 di Malaysia. Muizz, dkk.⁸ melakukan studi potong lintang menggunakan kontrol non AR masing-masing 53 orang dengan median lama menderita AR 5 (3-16) tahun. Derajat aktivitas penyakit dan tingkat disabilitas subjek penelitian yang hampir mirip juga menghasilkan hasil penelitian yang sama, yaitu tidak dijumpai adanya korelasi faktor risiko non-tradisional dengan disfungsi diastolik, baik dengan menggunakan parameter E/A ataupun E/E'. Faktor risiko non-tradisional tersebut terdiri dari lama menderita AR, derajat aktivitas penyakit, dan tingkat disabilitas pasien. Kemiripan hasil penelitian ini juga dapat saja dikaitkan dengan faktor genetik yang dimiliki oleh subjek. Pada kedua bangsa ini, dijumpai faktor genetik dengan allele yang bersifat protektif terhadap AR, sehingga dikatakan dijumpai *balancing selection* dalam evolusi molekular pasien AR di Indonesia dan Malaysia.^{19,20}

Oleh karena rentang waktu lama menderita AR yang sangat lebar pada pasien-pasien yang ikut penelitian, maka pada penelitian dilakukan pengelompokan subjek ke dalam dua kelompok besar, yaitu lama menderita ≤ 60 bulan dan >60 bulan. Namun demikian, uji korelasi yang dilakukan tidak memperlihatkan korelasi yang bermakna secara statistik. Penelitian yang dilakukan oleh Garca-Garzia, dkk.⁹ pada 105 pasien rawat jalan AR dengan menggunakan kontrol pasien non-AR melaporkan adanya korelasi disfungsi diastolik dengan lama menderita AR. Namun, penelitian tersebut memiliki perbedaan dengan penelitian ini, baik dari segi jumlah pasien, lama menderita AR (rerata 26,5 bulan), dan tingkat aktifitas penyakit yang berada pada tingkatan ringan. Namun demikian, kondisi disabilitas penelitian Garca-Garzia, dkk.⁹ sama dengan penelitian ini. Studi potong lintang lain dengan jumlah sampel penelitian 32 pasien dengan kontrol pasien non-AR dengan rerata

lama menderita AR 9 tahun (SB 6 tahun), memperlihatkan adanya korelasi disfungsi diastolik (E/a) dengan lama menderita AR. Dengan demikian, penulis berasumsi bahwa lama menderita AR berperan penting dalam menjadi faktor risiko non-tradisional. Sebab, hal tersebut menunjukkan lamanya terpapar dengan mediator inflamasi, sehingga akan lebih cepat terjadi aterosklerosis dini.

SIMPULAN

Sebagai kesimpulan, tidak didapatkan korelasi yang bermakna antara faktor risiko non-tradisional yang terdiri dari lama menderita AR, derajat aktivitas penyakit dan tingkat disabilitas pasien dengan terjadinya disfungsi diastolik pada pasien AR.

DAFTAR PUSTAKA

- Mc Innes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2011;365(23):2205-19.
- Darmawan J, Muirden KD, Valkenburg HA, Wigley RD. The epidemiology of rheumatoid arthritis in Indonesia. *Br J Rheumatol*. 1993;32(7):537-40.
- Soerono J, Judajana FM, Kalim H. HLA-DRB1* and DQB1* alleles associated with Rheumatoid Arthritis in Java and Bali Islands, Indonesia. *Indonesian J Clin Pathol Lab Med*. 2012; 18(3):150-7.
- Sitia S, Atzeni F, Sarzi-Puttini P. Cardiovascular involvement in systemic autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2009;8(4):281-6.
- Liang KP, Myasoedova E, Crowson CS, Davis JM, Roger VL, Karon BL, et al. Increased prevalence of diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(9):1665-70.
- Udayakumar N, Venkatesan S, Rajendiran C. Diastolic function abnormalities in rheumatoid arthritis; relation with duration of disease. *Singapore Med J*. 2007;48(6):537-42.
- Myasoedova E, Crowson CS, Nicola PJ, Maradit-Kremers H, Davis JM 3rd, Roger VL, et al. The influence of rheumatoid arthritis disease characteristics on heart failure. *J Rheumatol*. 2011;38(8):1601-6.
- Abdul Muizz AM, Mohd Shahrir MS, Sazliyana S, Oteh M, Shamsul AS, Hussein H. A cross sectional study of diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis and its association with disease activity. *Int J Rheum Dis*. 2011;14(1):18-30.
- Garza-García C, Sánchez-Santillán R, Orea-Tejeda A, Castillo-Martínez L, Eduardo C, López-Campos JL, et al. Risk factors for asymptomatic ventricular dysfunction in rheumatoid arthritis patients. *ISRN Cardiol* 2013: 1-5.
- Masiha S, Sundstrom J, Lind L. Inflammatory markers are associated with left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in a population-based sample of elderly men and women. *J Hum Hypertens*. 2013; 27(1):13-7.
- Cesari M, Penninx BW, Newman AB, Kritchevsky SB, Nickas BJ, Sutton-Tyrell K, et al. Inflammatory markers and onset of cardiovascular events: results from the Health ABC study. *Circulation*. 2003; 108(19):2317-22.
- Vasan RS, Sullivan LM, Roubenoff R, Dinarello CA, Harris T, Benjamin EJ, et al. Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects without prior myocardial infarction: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2003;107(11):1486-91.
- Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2005;52(3):722-32.
- Rudominer RL, Roman MJ, Devereux RB, Paget SA, Schwartz JE, Lockshin MD, et al. Independent association of rheumatoid arthritis with increased left ventricular mass but not with reduced ejection fraction. *Arthritis Rheum*. 2009;60(1):22-9.
- O'Dell JR. Rheumatoid arthritis. In: Imboden JB, Hellman DB, Stone JH (Eds). *Current Rheumatology Diagnosis and Treatment*. Singapore: Mc Graw Hill; 2005. p.145-56.
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2569-81.
- Alpaslan M, Onrat E, Evcik D. Doppler echocardiographic evaluation of ventricular function in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2003;22(2):84-8.
- F Di, Paradiso M, Mammarella A, Paoletti V, Labbadia G, Coppotelli L, et al. Diastolic function abnormalities in rheumatoid arthritis. Evaluation by echo doppler transmitral flow and pulmonary venous flow: relation with duration of disease. *Ann Rheum Dis*. 2000;59(3):227-9.
- Bruce B, Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire: dimensions and practical applications. *Health Qual Life Outcomes*. 2003;1:20.
- Wisłowska M, Sypuła S, Kowalik I. Echocardiographic findings and 24-h electrocardiographic Holter monitoring in patients with nodular and non-nodular rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 1999;18(5-6):163-9.

In memoriam dr. Bernard Agus Sakti Dakhi, SpPD-KKV,
23 November 2016