

# Faktor Risiko Obesitas, Jenis Kelamin, dan Merokok pada Pasien Artritis Reumatoid terhadap Kejadian Hipertensi

## *The Risk Factors of Obesity, Gender, and Smoking in Rheumatoid Arthritis Patients on the Incidence of Hypertension*

Shiany Henly Citraminata,<sup>1\*</sup> Ika Vemilia Warlisti,<sup>2</sup> Andreas Arie Setiawan,<sup>2</sup> dan Aryu Candra<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Program Pendidikan S-1 Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro Jl. Prof. H. Soedarto, SH., Tembalang-Semarang, Jawa Tengah, Indonesia 50275

<sup>2</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro Jl. Prof. H. Soedarto, SH., Tembalang-Semarang, Jawa Tengah, Indonesia 50275

\*Korespondensi Penulis : shianyhenly@gmail.com

Submitted: 27-10-2020, Revised: 27-05-2021, Accepted: 30-06-2021

DOI: <https://doi.org/10.22435/mpk.v3i1i2.4006>

### Abstrak

Penyakit kardiovaskular merupakan salah satu komorbiditas Artritis Reumatoid (AR) yang berpengaruh signifikan terhadap peningkatan morbiditas dan mortalitas pasien AR. Hipertensi merupakan manifestasi dari kumpulan gejala kardiovaskular yang progresif. Hipertensi pada pasien AR disebabkan karena adanya disfungsi endotel akibat proses inflamasi yang berlangsung terus menerus. Beberapa faktor risiko hipertensi pada pasien AR yaitu, obesitas, jenis kelamin, kebiasaan merokok, konsumsi obat anti hipertensi, dan obat AR (obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS), glukokortikoid, dan leflunomide). Penelitian ini merupakan studi belah lintang, bertujuan menganalisis faktor risiko obesitas, jenis kelamin, dan merokok pada pasien AR terhadap kejadian hipertensi di RSUP Dr. Kariadi Semarang. Dua puluh empat (24) pasien AR (terdiri dari 12 pria dan 12 wanita) yang sudah terdiagnosis AR selama minimal 1 tahun dilakukan pengukuran tinggi badan dan berat badan (menggunakan timbangan berat badan dan tinggi badan merk GEA SMIC ZT-120 dengan ketelitian 0,1 kg dan 0,1 cm, dan tekanan darah (menggunakan tensimeter air raksa merk Riester Nova Ecoline dengan ketelitian 2 mmHg). Hasil penelitian menunjukkan bahwa pasien AR pria ( $p = 0,041$ ) merupakan faktor risiko terjadinya hipertensi. Pasien AR yang merokok dan obesitas secara berurutan berisiko 1,4 kali ( $p = 0,043$ , OR = 1,395) dan 1,9 kali ( $p = 0,012$ , OR = 1,882) terhadap kejadian hipertensi.

Kata kunci : obesitas; jenis kelamin; merokok; artritis reumatoid; hipertensi

### Abstract

Cardiovascular disease is one of the comorbid in rheumatoid arthritis (RA), which significantly affects the morbidity and mortality of patients with RA. Hypertension is a manifestation of progressive cardiovascular symptoms, which caused by endothelial dysfunction due to continuous inflammation in RA patients. The risk factors of hypertension in RA are obesity, gender, smoking, and consumption of an antihypertensive and antirheumatic drug (NSAIDs, glucocorticoids, and leflunomide). This research utilized a cross-sectional study to analyze the risk factors of obesity, gender, and smoking on hypertension in RA patients at RSUP Dr. Kariadi Semarang. The weight, height, and blood pressure of 24 RA patients (consist of 12 men and 12 women) who had been diagnosed with RA for at least one year were measured using the weight and height scales of GEA SMIC ZT-120 (with an accuracy of 0.1kg and 0.1cm) and mercury sphygmomanometer Riester Nova Ecoline (with an accuracy of 2 mmHg) respectively. The result showed that male RA patients ( $p = 0.041$ ) were risk factors for hypertension. RA patients with smoking and obesity had a risk factor of 1.4 times ( $p = 0.043$ , OR = 1.395) and 1.9 times ( $p = 0.012$ , OR = 1.882) on the incidence of hypertension respectively.

Keywords : obesity; gender; smoking; rheumatoid arthritis; hypertension

## PENDAHULUAN

Penyakit kardiovaskular menyebabkan 18,6 juta kematian di seluruh dunia dengan tingkat mortalitas 256 per 100.000 berdasarkan data dari Global Burden of Cardiovascular Disease tahun 2020.<sup>1,2</sup> Hipertensi merupakan salah satu faktor risiko penyakit kardiovaskular. Pada tahun 2025, diperkirakan 1,56 miliar dewasa di seluruh dunia menderita hipertensi.<sup>3,4</sup> Berdasarkan data World Health Organization tahun 2013, angka kejadian hipertensi lebih tinggi pada pria (30,5%) dibanding wanita (24,5%).<sup>5,6</sup> Berdasarkan *Heart Disease and Stroke* 2017, angka kejadian hipertensi lebih tinggi pada pria (usia  $\leq 64$  tahun), namun pada usia  $>65$  tahun persentasinya wanita lebih tinggi.<sup>7</sup> Pasien artritis reumatoid (AR) berisiko mengalami hipertensi, dimana penderita mengalami penurunan kualitas hidup dan pengurangan angka harapan hidup 5-10 tahun.<sup>8-10</sup>

Pada studi meta-analisis dari 14 studi kohort observasional yang membandingkan pasien AR dan non-AR ditemukan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular sekitar 50% pada pasien dengan AR.<sup>11,12</sup> Berdasarkan *Global Burden Disease Study* 2017, prevalensi kasus AR yaitu 246,6 per 100.000 penduduk dan mengalami peningkatan 7,4% setiap tahunnya.<sup>13</sup> Prevalensi AR di negara-negara Asia Tenggara yang berpenghasilan rendah atau menengah yaitu, 0,4%.<sup>14,15</sup> Angka kejadian AR berkisar 0,1-0,3% pada penduduk dewasa ( $\geq 18$  tahun) Indonesia. Hasil survei prevalensi AR di Bandung Jawa Tengah yaitu 0,3%.<sup>16,17</sup>

Artritis Reumatoid merupakan kelainan autoimun sistemik kronik yang mengenai sendi dan organ ekstra artikular.<sup>18</sup> Artritis Reumatoid ditandai dengan : (1) inflamasi dan hiperplasia sinovial; (2) produksi autoantibodi berupa faktor reumatoid dan *anti-citrullinated protein antibody* (ACPA); (3) destruksi tulang dan sinovial; (4) kelainan sistemik (kardiovaskular, pulmonal, dan kulit). Penyebab kejadian AR belum diketahui secara pasti etiologinya.<sup>19,20</sup>

Prevalensi AR lebih banyak ditemukan pada wanita dibanding pria dengan perbandingan 3 : 1. Prevalensi akan meningkat seiring pertambahan usia, dimana ditemukan tertinggi

pada wanita dengan kelompok usia 60-64 tahun.<sup>13,21</sup> Lebih dari 60% pasien AR memiliki obesitas dengan Indeks Massa Tubuh (IMT)  $\geq 25$  kg/ dengan prognosis yang lebih buruk terhadap derajat keparahan penyakit.<sup>12,22</sup> Pria secara signifikan lebih banyak yang memiliki kebiasaan merokok, dimana nikotin, karbon monoksida, dan radikal bebas dalam rokok menimbulkan reaksi inflamasi, merusak lapisan endotel pembuluh darah, dan mengakibatkan proses aterosklerosis. Nikotin merangsang sistem saraf simpatis dengan memicu pelepasan norepinefrin sehingga mengganggu curah jantung dan menyebabkan peningkatan tekanan darah.<sup>23,24</sup>

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa disfungsi sistem imun dalam penyakit autoimun AR berperan terhadap kejadian hipertensi.<sup>22-27</sup> Proses inflamasi mengaktivasi sistem imun bawaan dan adaptif sehingga terjadi injuri dan *remodelling* struktur pembuluh darah.<sup>3</sup> Sebuah penelitian juga menyatakan bahwa antibodi pada AR berikatan dengan reseptor angiotensin II dan  $\alpha$ -adrenoreseptor menyebabkan vasokonstriksi sehingga terjadi peningkatan tekanan darah. Beberapa faktor risiko pada pasien AR berpengaruh terhadap hipertensi yaitu, obesitas, jenis kelamin, kebiasaan merokok, konsumsi obat anti hipertensi dan obat lain yang dapat memicu peningkatan tekanan darah.<sup>25,28</sup>

Manifestasi hipertensi pada pasien AR akan meningkat secara pesat selama 25 tahun terakhir. Hal ini memperkuat efek dan relevansi terhadap risiko penyakit kardiovaskular.<sup>29,30</sup> Prevalensi hipertensi pada pasien AR berkisar 52 – 73%.<sup>10,31</sup> Rihacek dkk<sup>32</sup> menemukan 50% pasien AR memiliki risiko penyakit kardiovaskular yang ditandai dengan peningkatan tekanan darah dalam pemantauan tekanan darah ambulatori selama 24 jam. Pasien AR berisiko dua kali lebih besar mengalami infark miokard dibanding non-AR, dengan tingkat mortalitas 17,6%. Hipertensi pada pasien AR berisiko mengalami infark miokard dua kali lebih besar dengan tingkat mortalitas 17,6% dan durasi penyakit 9 tahun lebih lama dibanding non AR.<sup>33-35</sup> Namun, manifestasi kejadian hipertensi pada pasien AR kurang mendapat perhatian dan penelitian tersebut di

Indonesia masih sedikit. Pada penelitian ini peneliti menganalisis faktor risiko obesitas, merokok, dan jenis kelamin pasien AR terhadap kejadian hipertensi.

## METODE

Penelitian ini merupakan studi observasional dengan desain belah lintang melalui pengukuran tinggi badan, berat badan, dan tekanan darah pada pasien AR. Kriteria inklusi penelitian ini, yaitu semua pasien usia dewasa ( $\geq 18$  tahun) dengan AR berdasarkan kriteria ACR/EULAR 2010 dan tercatat sudah terdiagnosis AR selama minimal satu tahun dalam catatan medis di RSUP Dr. Kariadi, Semarang. Kriteria eksklusi, yaitu memiliki riwayat atau sedang menderita penyakit kardiovaskular (infark miokard, stroke, dan penyakit arteri perifer), diabetes melitus, dan gangguan ginjal. Teknik sampling menggunakan *purposive sampling* dengan rumus perhitungan di bawah ini, sehingga didapatkan minimal 24 sampel.

$$N = \frac{Z^2 \alpha^2 PQ}{d^2}$$

Keterangan :

N = Besar sampel penelitian

$Z \alpha^2$  = Deviat baku dari tingkat kesalahan (1,96)

P = Proporsi AR dengan hipertensi (0,001)

Q = 1-P (0,996)

d = Presisi penelitian dari tingkat kesalahan (2,5%)

$$N = \frac{1,96^2 \cdot 0,004(1 - 0,004)}{0,025^2} \\ = 24,48789504$$

Pengukuran tinggi badan dan berat badan menggunakan timbangan berat badan dan tinggi badan merk GEA SMIC ZT-120 (dengan ketelitian 0,1 kg dan 0,1 cm). Tinggi badan diukur dengan cara melepaskan alas kaki, melonggarkan ikatan rambut (jika ada), berdiri tegak, pandangan lurus ke depan, kedua lengan berada di samping, posisi lutut tegak/ tidak menekuk, dan telapak tangan menghadap ke paha (posisi siap). Kepala, punggung, bokong,

betis dan tumit menempel pada bidang vertikal/ tembok/dinding. Berat badan diukur dengan cara melepaskan alas kaki, asesoris yang digunakan (jam, cincin, gelang, kalung, kacamata, dan lain-lain yang memiliki berat maupun barang yang terbuat dari logam lainnya), dan pakaian luar seperti jaket. Pasien diminta berdiri tegak pada bagian tengah timbangan dengan pandangan lurus ke depan. Indeks Massa Tubuh didapatkan melalui perbandingan berat badan dan tinggi badan. Dinyatakan obesitas jika  $IMT > 25 \text{ kg/m}^2$ .

Pengukuran tekanan darah menggunakan tensimeter air raksa merk Riester Nova Ecoline (dengan ketelitian 2 mmHg) dengan cara mengistirahatkan pasien terlebih dahulu selama 5 menit, manset dipasangkan pada lengan tanpa tertutupi pakaian, pasien dalam posisi duduk, kaki menyentuh lantai dan tidak disilangkan. Pengukuran dilakukan minimal 2 kali dengan selang waktu 1-2 menit. Jika didapatkan hasil pada pengukuran pertama dan kedua berbeda  $> 10 \text{ mmHg}$ , pengukuran ulang dilakukan. Rerata tekanan darah dicatat, minimal 2 dari hasil pengukuran terakhir. Dinyatakan hipertensi jika tekanan darah sistolik  $\geq 140 \text{ mmHg}$  dan/ tekanan darah diastolik  $\geq 90 \text{ mmHg}$  dan/ pasien yang mengonsumsi obat antihipertensi.

Data yang diperoleh diolah dan dianalisis dengan uji uji *Chi-Square*, uji *Fischer's Exact*, serta analisis multivariat dengan uji regresi logistik. Penelitian ini telah memperoleh *ethical clearance* dari Komisi Etik Penelitian Kedokteran dan Kesehatan (KEPK) Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. dan RSUP Dr. Kariadi, Semarang.

## HASIL

Penelitian ini diikuti oleh 24 pasien AR yang terdiri dari 12 pria dan 12 wanita. Tabel 1 menunjukkan bahwa terdapat 13 pasien AR (54,2%) dengan  $IMT > 25 \text{ kg/m}^2$ , 11 pasien AR (45,8%) dengan hipertensi, 8 pasien AR (33,3%) memiliki kebiasaan merokok, dan 15 pasien AR (62,5%) tidak mengonsumsi obat anti hipertensi dan obat AR yang dapat memicu peningkatan tekanan darah (seperti obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS), glukokortikoid, dan leflunomide).

**Tabel 1. Karakteristik Pasien**

Variabel	Rerata SD n (%)
Usia (tahun)	53,588,08
Jenis Kelamin	
Pria	12 (50)
Wanita	12 (50)
Berat Badan (kg)	61,679,44
Tinggi Badan (cm)	156,007,35
IMT (kg/)	25,423,95
Skor DAS-28	3,561,42
Hipertensi	
Ya	11 (45,8)
Tidak	13 (54,2)
Merokok	
Ya	8 (33,3)
Tidak	16 (66,7)
Obat anti hipertensi	
Ya	9 (37,5)
Tidak	15 (62,5)
Obat AR*	
Ya	15 (62,5)
Tidak	9 (37,5)

Keterangan : \* OAINS, glukokortikoid, leflunomide

Uji *Chi-Square* pada jenis kelamin ( $p = 0,041$ ), obesitas ( $p = 0,012$ ), dan kebiasaan merokok ( $p = 0,043$ ) pasien AR memiliki hubungan bermakna dengan kejadian hipertensi. Uji regresi logistik pada pasien AR yang merokok dan obesitas berpengaruh 1,4 kali ( $OR = 1,395$ ) dan 1,9 kali ( $OR = 1,882$ ) terhadap kejadian hipertensi. Uji *Fischer's Exact* pada konsumsi obat anti hipertensi ( $p = 0,105$ ) dan obat AR, seperti OAINS, glukokortikoid, dan leflunomide ( $p = 0,675$ ) tidak memiliki hubungan bermakna dengan kejadian hipertensi. Oleh karena itu, pada penelitian ini konsumsi obat anti hipertensi dan obat AR yang memicu peningkatan tekanan darah tidak berperan sebagai variabel perancu.

## PEMBAHASAN

Pasien AR dengan jenis kelamin pria dan merokok memiliki hubungan yang bermakna dengan kejadian hipertensi. Melalui penelitian ini didapatkan 6 pasien AR (75%) dengan hipertensi yang memiliki kebiasaan merokok merupakan pria. Beberapa penelitian menyebutkan bahwa pria dengan AR lebih berisiko mengalami hipertensi karena lebih sering terpapar faktor lingkungan seperti silika dan rokok.<sup>21,36-39</sup> Hal ini diperkuat dengan penelitian yang dilakukan oleh Bozena dkk<sup>40</sup> menunjukkan bahwa secara signifikan pria dengan AR memiliki risiko aterosklerosis lebih tinggi dengan nilai *carotid intima media thickness* (cIMT) yang lebih tinggi

**Tabel 2. Faktor Risiko yang Berhubungan dengan Kejadian Hipertensi pada Pasien AR**

Variabel	Arthritis Reumatoid				p <sup>CW</sup>	Odds Ratio (OR)
	Hipertensi		Tidak Hipertensi			
	n	%	n	%		
Jenis Kelamin						
Wanita	3	27,27	9	69,23	0,041 <sup>^C</sup>	0,650
Pria	8	72,73	4	30,77		
Obesitas						
Ya	9	81,82	4	30,77	0,012 <sup>^C</sup>	1,882
Tidak	2	18,18	9	69,23		
Merokok						
Ya	6	54,55	2	15,38	0,043 <sup>^C</sup>	1,395
Tidak	5	45,45	11	84,62		
Obat anti hipertensi						
Tidak	9	81,82	6	46,15	0,105 <sup>W</sup>	0,133
Ya	2	18,18	7	53,85		
Obat AR*						
Ya	6	54,55	9	69,23	0,675 <sup>W</sup>	0,087
Tidak	5	45,45	4	30,77		

Keterangan : \* OAINS, glukokortikoid, leflunomide; ^ Signifikan; <sup>C</sup> Chi Square; <sup>W</sup>Fischer's Exact

(0,93mm) dibanding wanita (0,80mm). Dalam studinya disebutkan bahwa pria secara signifikan lebih banyak yang memiliki kebiasaan merokok dan memiliki indeks aterogenik yang lebih tinggi. Nikotin merupakan kandungan utama rokok. Efek utama nikotin berkaitan dengan kardiovaskular adalah melalui aktivasi sistem saraf simpatis. Hal ini menyebabkan peningkatan denyut jantung, tekanan darah, kontraktilitas miokard, dan vasokonstriksi koroner (mengakibatkan berkurangnya aliran darah koroner). Selain itu, nikotin menghasilkan stres oksidatif yang berkontribusi pada disfungsi endotel hingga menyebabkan hipertensi.<sup>21,24</sup>

Penelitian oleh Krougly dkk<sup>41</sup> menunjukkan pasien AR dengan hipertensi memiliki rerata IMT 28,6 kg/m<sup>2</sup>. Berdasarkan hasil analisis regresi logistik diperoleh bahwa obesitas merupakan faktor dominan hipertensi dengan risiko 1,9 kali lebih besar mengalami hipertensi pada pasien AR. Hal ini diperkuat dengan penelitian De Resende Guimarães dkk<sup>42</sup> yang menunjukkan bahwa pasien AR dengan obesitas memiliki hubungan yang bermakna dengan kejadian hipertensi, dimana 66,5% pasien AR obesitas memiliki hipertensi dan berisiko 2 kali lebih besar (OR = 2) terjadap kejadian hipertensi. Pada pasien AR dengan obesitas, terjadi resistensi leptin

sehingga kadar leptin yang meningkat di plasma memicu produksi mediator inflamasi (monosit, makrofag, neutrofil, TNF- $\alpha$ , IL-1, dan IL-6). Reaksi inflamasi yang berlangsung akibat AR dan obesitas menyebabkan disfungsi endotel yang selanjutnya membentuk plak aterosklerotik. Leptin juga menyebabkan peningkatan pelepasan ET-1 (*endothelin-1*) dan angiotensinogen, yang dapat memicu vasokonstriksi. Hal-hal tersebut meningkatkan resistensi vaskular sehingga menimbulkan peningkatan tekanan darah dan menyebabkan hipertensi.

### KESIMPULAN

Terdapat beberapa faktor risiko yang berhubungan dengan kejadian hipertensi pada pasien AR. Pasien AR dengan obesitas, jenis kelamin pria, dan merokok berpengaruh secara bermakna terhadap kejadian hipertensi, dimana merokok dan obesitas secara berurutan berisiko 1,4 kali dan 1,9 kali lebih besar untuk mengalami hipertensi.

### SARAN

Pasien AR disarankan agar menerapkan gaya hidup sehat sejak dini yakni memeriksakan tekanan darah secara rutin, menjaga pola makan sehat, tidak merokok, dan berolah raga secara teratur sehingga dapat mencegah terjadinya obesitas dan hipertensi.

### UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih disampaikan kepada dosen pembimbing akademik, dosen pengajar Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, seluruh staf RSUP Dr. Kariadi Semarang, Badan Penelitian dan Pengembangan, serta keluarga dan teman-teman yang telah memberikan saran dan dukungan dalam menyelesaikan tulisan ini.

### DAFTAR PUSTAKA

1. Roth G, Mensah G, Johnson C, Addolorato G, Ammirati E, Baddour L, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019 Update from the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 76(25):2982-3021.

2. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittecourt MS. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update. *Am Hear Assoc.* 2020;141:139-596.
3. Shaumi NRF, Achmad EK. Kajian Literatur: Faktor Risiko Hipertensi pada Remaja di Indonesia. *Media Penelitian dan Pengembangan Kesehatan.* 2019; 29(2):115-22.
4. Rajati F, Hamzeh B, Pashar Y, Safari R, Moradinazar M, Shakiba E, et. al. Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension and Determinants: Results from the first Cohort of Non-communicable Diseases in a Kurdish Settlement. *Sci Rep.* 2019;9:12409.
5. Cham B, Scholes S, Fat LN, Badjie O, Mindell JS. Burden of Hypertension in the Gambia: Evidence from a National World Health Organization (WHO) STEP Survey. *Int J Epidemiol.* 2018;47(3):860-71.
6. Hidayati S. Kajian Sistematis terhadap Faktor Risiko Hipertensi di Indonesia. *Journal of Health Science and Prevention.* 2018; 2(1):48-56
7. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al. Heart Disease and Stroke Statistics'2017 Update: a Report from the American Heart Association. Vol. 135, *Circulation.* 2017. 146-603 p.
8. Goma SH, Razek MRA, Abdelbary NM. Impact of Rheumatoid Arthritis on the Quality of Life and its Relation to Disease Activity. *Egypt Rheumatol Rehabil.* 2019;46:304-12.
9. Mulumba C, Lebughe P, Mbuyi-Muamba J-M, Makulo J-R, Lepira F, Mukaya J, et al. Prevalence and Associated Factors of Subclinical Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis at the University Hospital of Kinshasa. *BMC Rheumatol.* 2019;3(1):1-8.
10. Taylor EB, Wolf VL, Dent E, Ryan MJ. Mechanisms of Hypertension in Autoimmune Rheumatic Diseases. *Br J Pharmacol.* 2019;176(12):1897-913.
11. Mahmoudi M, Aslani S, Fadaei R, Jamshidi AR. New Insights to the Mechanisms Underlying Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis. *Int J Rheum Dis.* 2017; 20(3):287-97.
12. Urman A, Taklalsingh N, Sorrento C, McFarlane IM. Inflammation Beyond the Joints: Rheumatoid Arthritis and Cardiovascular Disease. *SciFed J Cardiol.* 2018;2(3):1-36.

13. Safiri S, Kolahi AA, Hoy D, Smith E, Bettampadi D, Mansournia MA, et al. Global, Regional and National Burden of Rheumatoid Arthritis 1990-2017: a Systematic Analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(11):1463–71.
14. Center for Disease Control and Prevention. Rheumatoid Arthritis. Center for Disease Control and Prevention [Internet]. 2019 [cited 2020 Feb 8]. Available from: <https://www.cdc.gov/arthritis/basics/rheumatoid-arthritis.html>
15. Masyeni KAM. Rheumatoid Arthritis. *E-Journal Med Udayana*. 2018;
16. Hidayat R. Risiko Kardiovaskuler pada Pasien Arthritis Reumatoid. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*. 2017; 4(2):55.
17. Devi R, Parmin, Nadira. Asuhan Keperawatan Keluarga pada Kasus Arthritis Reumatoid untuk Mengurangi Nyeri Kronis melalui Pemberian Terapi Kompres Hangat Serei. *Kesehat Tadulako*. 2019;5(2):1–71.
18. Blom A, Warwick D, Whitehouse MR. *Apley & Salomon's System of Orthopaedics and Trauma*. 10th ed. London: CRC Press; 2018.
19. Indah SN, Putri GT, Rahman YA. A 55 Years Old Woman with Rheumatoid Arthritis. *Majority*. 2019;8(1):152–7.
20. Guo Q, Wang Y, Xu D, Nossent J, Pavlos NJ, Xu J. Rheumatoid Arthritis: Pathological Mechanisms and Modern Pharmacologic Therapies. *Bone Res*. 2018; 6(1):18.
21. Barrett KE, Barman SM, Brooks HL, Yuan JXJ. *Ganong's Review of Medical Physiology*. 26th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2019.
22. Feng X, Xu X, Shi Y, Liu X, Liu H, Hou H, et al. Body Mass Index and the Risk of Rheumatoid Arthritis: An Updated Dose-Response Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2019;(3579081):1–12.
23. Benowitz NL, Helen GS, Nardone N, Addo N, Zhang J, Harvanko AM, et al. Twenty-Four-Hour Cardiovascular Effects of Electronic Cigarette Smoking in Dual Users. *Journal of the American Heart Association*. 2020;9:e017317.
24. Haig C, Carrick D, Carberry J, Mangion K, Maznyczka A, Wetherall K, et al. Current Smoking and Prognosis After Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: New Pathophysiological Insights. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(6):993–1003.
25. Fauzan DR, Irawati NAV, Fadli MY. Hipertensi dan Inflamasi: Sebuah Perspektif ke Depan untuk Target Terapi Baru. *Hypertension*. JK Unila. 2020;4(2):135.
26. Taylor EB, Ryan MJ. Immunosuppression with Mycophenolate Mofetil Attenuates Hypertension in an Experimental Model of Autoimmune Disease. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(3):1–12.
27. Taylor EB, Barati MT, Powell DW, Turbeville HR, Ryan MJ. Plasma Cell Depletion Attenuates Hypertension in an Experimental Model of Autoimmune Disease. *Hypertension*. 2018;71(4):719–28.
28. Aronow WS. Drug-induced Causes of Secondary Hypertension. *Ann Transl Med*. 2017;5(17):5–7.
29. Nikiphorou E, Norton S, Carpenter L, Dixey J, Andrew Walsh D, Kiely P, et al. Secular Changes in Clinical Features at Presentation of Rheumatoid Arthritis: Increase in Comorbidity But Improved Inflammatory States. *Arthritis Care Res*. 2017;69(1):21–7.
30. Hidayati S. Kajian Sistematis Terhadap Faktor Risiko Hipertensi di Indonesia. 2018; 2(1):48–56.
31. Kosasih A, Lukito AA, Soenarta AA, Tiksnadi A, Kuncoro BA, Antaria C, et al. *Konsensus Penatalaksanaan Hipertensi 2019*. Jakarta : Perhimpunan Dokter Hipertensi Indonesia; 2019.
32. Rihacek I, Namec P, Rihacek M, Kianicka B, Beruksits A, Caprnda M. Ambulatory Blood Pressure Monitoring and Hypertension Related Cardiovascular Risk in Patents with Rheumatoid Arthritis. *Int. J. Clin. Rheumatol*. 2017;12(6):142–150
33. Jagpal A, Navarro-Millán I. Cardiovascular Co-morbidity in Patients with Rheumatoid Arthritis: a Narrative Review of Risk Factors, Cardiovascular Risk Assessment and Treatment. *BMC Rheumatol*. 2018;2(1):1–14.
34. Yu Z, Kim SC, Vanni K, Huang J, Desai R, Murphy SN, et al. Association between Inflammation and Systolic Blood Pressure in RA Compared to Patients without RA. *Arthritis Res Ther*. 2018; 20(1):1–8.
35. Bordy R, Totoston P, Prati C, Marie C, Wendling D, Demougeot C. Microvascular Endothelial Dysfunction in Rheumatoid Arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2018; 14(7):404–20.

36. Murphy D, Hutchinson D. Is Male Rheumatoid Arthritis an Occupational Disease? A Review. *Open Rheumatol J.* 2017;11(1):88–105.
37. Mehri F, Jenabi E, Bashirian S, Shahna FG, Khazaei S. The Association Between Occupational Exposure to Silica and Risk of Developing Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis. *Saf Health Work.* 2020;11(2):136–42.
38. Hedström AK, Klareskog L, Alfredsson L. Exposure to Passive Smoking and Rheumatoid Arthritis Risk: Results from the Swedish EIRA Study. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(7):970–2.
39. Hannawi S, Hannawi H, Al Salmi I. Cardiovascular Disease and Subclinical Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis. *Hypertens Res.* 2020;4–6.
40. Targońska-Stepniak B, Biskup M, Biskup W, Majdan M. Gender Differences in Cardiovascular Risk Profile in Rheumatoid Arthritis Patients with Low Disease Activity. *Biomed Res Int.* 2019;1–7.
41. Krougly L, Fomicheva O, Karpov Y, Popkova T, Nasonov E. Rheumatoid Arthritis Patients with Arterial Hypertension Have High Prevalence of Cardiovascular Risk Factors. *J Hypertens.* 2017;35.
42. De Resende Guimarães MFB, Rodrigues CEM, Gomes KWP, MacHado CJ, Brenol CV, Krampe SF, et al. High Prevalence of Obesity in Rheumatoid Arthritis Patients: Association with Disease Activity, Hypertension, Dyslipidemia and Diabetes, a Multi-center Study. *Adv Rheumatol.* 2019;59(1):1–9.
43. Ahmed H, Saeed M, Kokab F. Hypertension, Diabetes, and Obesity in Patient with Rheumatoid Arthritis and Their Association with Disease Activity. *Biomedica.* 2017;33(3):179–186.
44. Shaumi NR, Achmad EK. Kajian Literatur : Faktor Risiko Hipertensi pada Remaja di Indonesia. *Media Penelitian dan Pengembangan Kesehatan.* 2019;29(2): 115–122.
45. Hall JE, Do armo JM, Da Silva AA, Wang Z, Hall ME. Obesity, Kidney Dysfunction and Hypertension : Mechanistic Links. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15(6):367–385.