

Evaluasi Kejadian Efek Samping pada Pasien *Rheumatoid Arthritis* yang Menggunakan DMARDs di Rumah Sakit di Banjarmasin

Valentina Meta Srikartika^{1*}, Khoerul Anwar², Amalia²

¹Program Studi Pendidikan Profesi Apoteker, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Lambung Mangkurat, Banjarbaru, Kalimantan Selatan, Indonesia

²Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Lambung Mangkurat, Banjarbaru, Kalimantan Selatan, Indonesia

Email: valentinameta@ulm.ac.id

ABSTRAK

Rheumatoid Arthritis merupakan penyakit inflamasi kronis dengan pembengkakan, nyeri, dan kerusakan sendi. Obat yang digunakan pasien *rheumatoid arthritis* (RA) termasuk dalam *Disease Modifying Anti-Rheumatoid Drugs* (DMARDs) yang dilaporkan menyebabkan berbagai efek samping. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi kejadian efek samping dalam penggunaan DMARDs serta hubungan karakteristik pasien dan pola penggunaan DMARDs terhadap kejadian efek samping. Desain penelitian ini adalah *cross sectional* dengan pengambilan data secara *retrospektive*. Populasi penelitian adalah seluruh pasien RA yang memenuhi kriteria yang berobat rawat jalan di poli sub spesialis *Rheumatology* pada salah satu Rumah Sakit di Banjarmasin. Pasien RA yang mengalami efek samping pada penggunaan DMARDs berjumlah 45 pasien (80,36%). Efek samping yang terbanyak pada pasien RA ialah alopesia yaitu sebesar 26 kejadian (23,21%) serta yang terkecil ialah diare 6 kejadian (5,36%) dan retinopati sebesar 6 kejadian (5,36%). Terdapat hubungan bermakna antara jenis kelamin dengan kejadian alopesia ($p\text{-value} = 0,004$), jenis obat dengan kejadian diare ($p\text{-value} = 0,003$), dan lama pengobatan dengan kejadian ruam ($p\text{-value} = 0,038$). Berdasarkan penelitian dapat disimpulkan bahwa mayoritas pasien rawat jalan RA yang menggunakan DMARDs mengalami berbagai efek samping dan terdapat hubungan antara karakteristik dengan kejadian efek samping tertentu.

Kata Kunci: *Rheumatoid Arthritis* (RA), *Disease Modifying Anti-Rheumatoid Drugs* (DMARDs), Efek samping, Karakteristik pasien, Alopesia, Diare, Retinopati

ABSTRACT

Rheumatoid Arthritis (RA) is a chronic inflammatory-disease characterized by joint's swelling, pain, and damage. The drug used to treat patients with RA is categorised as Disease Modifying Anti-Rheumatoid Drugs (DMARDs) that has been reported has various side-effects. This study aimed to evaluate the profile of side-effect DMARDs use and the relationship of patient characteristics and DMARDs use to the incidence of adverse events. This study used cross sectional study design with retrospective data collection. The population were all RA outpatients that met the criteria treated in the poly sub-specialist Rheumatology Hospital in Banjarmasin. RA patients experienced adverse events on the use of DMARDs were 45 patients (80,36%). Most adverse events in RA patients were alopecia 26 events (23,21%) and the smallest was diarrhea 6 events (5,36%) and retinopathy of 6 events (5,36%). There was significant relation between sex and alopecia occurrence (p-value = 0,004), drug type and diarrhea occurrence (p-value = 0,003), and duration of treatment and rash occurrence (p-value = 0,038). It can be concluded that the majority of RA outpatients who use DMARDs experienced various side-effects and there was significant relationship between patient characteristics and particular side-effects.

Keywords: Rheumatoid Arthritis (RA), Disease Modifying Anti-Rheumatoid Drugs (DMARDs), Side effects, Patient characteristics, Alopecia, Diarrhea, Retinopathy

I. PENDAHULUAN

Rheumatoid Arthritis (RA) adalah penyakit inflamasi kronis (Aletaha, 2010). Penyakit arthritis, yang meliputi osteoarthritis, arthritis gout, rheumatoid arthritis, dan fibromyalgia, menduduki peringkat keempat dari 10 penyakit terbanyak di kota Banjarmasin yaitu sebesar 29.653 kasus (BINFAR, 2006; BPS, 2013). Terapi yang banyak diberikan pada pasien RA di RSUD Ulin Banjarmasin ialah DMARDs (*Disease Modifying Anti-Rheumatoid Drugs*) non biologi. Penggunaan obat tersebut dalam jangka waktu yang lama dapat mengakibatkan efek samping ringan sampai berat. Efek samping ringan misalnya gejala somatitis, sakit kepala, ruam, dispepsia, mual dan muntah, diare, dan nyeri perut sedangkan efek

samping berat seperti gangguan penglihatan, gangguan fungsi hati, gangguan ginjal, penurunan produksi sel darah merah dan mengalami kebotakan (Dipiro *et al.*, 2005). Efek samping tersebut dipengaruhi oleh karakteristik pasien seperti usia, jenis kelamin, suku dan BMI (*Body Mass Indexs*) dan pola penggunaan obat. seperti jenis DMARDs dan lama penggunaan obat (Martin *et al.*, 2013; Nestoriuc, 2010).

Laporan penelitian farmakovigilans mengenai efek samping penggunaan DMARDs di beberapa negara sudah dilakukan tetapi di Indonesia masih terbatas. Penggunaan DMARDs di Malaysia menyebabkan efek samping seperti peningkatan transaminase hati (AST/ALT) (40,9%), ruam (31,8%),

leukopenia (13,6%), mual dan muntah (9,1%) serta nyeri perut (4,5%). Efek samping obat tersebut perlu dimonitoring untuk meningkatkan efikasi dan keamanan obat (Sulaiman *et al.*, 2009). Pemantauan efek samping perlu dilakukan untuk mempertimbangkan pilihan terapi DMARDs yang sesuai dengan kondisi penyakit. Terapi DMARDs yang sesuai dapat meminimalisir risiko efek samping dan meningkatkan kualitas hidup pasien (Indonesia Rheumatoid Association, 2014).

Tujuan dari penelitian ini adalah mengevaluasi kejadian efek samping penggunaan DMARDs serta hubungan karakteristik pasien dan pola penggunaan DMARDs dengan kejadian efek samping di Rumah Sakit di Banjarmasin Provinsi Kalimantan Selatan.

II. METODE

A. Desain Penelitian

Penelitian ini adalah penelitian non-eksperimental atau observasional, dengan desain secara *cross sectional* dan pengambilan data secara *retrospective*. Penelitian dilaksanakan pada bulan Februari-April 2017 di bagian unit rawat jalan di sub spesialis *Rheumatology* RSUD Ulin Banjarmasin. Data diambil dari hasil wawancara pasien, lembar pengumpul data, hasil pemeriksaan laboratorium, dan rekam medik. Penelitian ini telah lolos kelayakan etik oleh Instalasi Riset RSUD Ulin

Banjarmasin (Nomor: 002/II-REGRiset/RSUDU/17)

B. Populasi Penelitian

Populasi penelitian adalah pasien rawat jalan *rheumatoid arthritis* di poli sub spesialis *Rheumatology* pada salah satu Rumah Sakit di Banjarmasin yang berobat pada bulan Februari-April 2017. Kriteria inklusi penelitian adalah pasien rawat jalan yang berusia minimal 17 tahun, pasien rawat jalan yang telah menjalani pengobatan minimal 1 kali selama 2 minggu, pasien rawat jalan yang menerima pengobatan DMARDs, dan pasien rawat jalan yang bersedia menjadi responden penelitian. Kriteria eksklusi adalah pasien yang memiliki kesulitan berkomunikasi.

C. Analisis Data

Analisis data secara deskriptif dan analitik menggunakan SPSS untuk mendapatkan persentasi kejadian dan gambaran efek samping serta hubungan antara variabel bebas dengan variabel terikat (Yusuf, 2015). Uji *chi square* digunakan untuk mengevaluasi hubungan antara usia, jenis kelamin, BMI, suku, pekerjaan, penyakit penyerta, jenis DMARDs, dan lama penggunaan obat terhadap efek samping penggunaan DMARDs dengan tingkat signifikansi *p-value* < 0,05.

III. HASIL DAN PEMBAHASAN

Jumlah subjek penelitian yang memenuhi kriteria adalah sebanyak 56 pasien. Karakteristik pasien RA yang menggunakan DMARDs telah berobat di poli sub spesialis *Rheumatology* Rumah Sakit di Banjarmasin berdasarkan jenis kelamin, kategori usia, *Body Mass Index* (BMI), suku, pekerjaan, dan ada/tidak ada penyakit penyerta dapat dilihat pada Tabel I.

Berdasarkan Tabel I, diperoleh hasil bahwa perempuan lebih banyak menderita RA. Perempuan lebih berisiko mengalami RA disebabkan karena pengaruh hormon estrogen yang berperan dalam meningkatkan respon anti inflamasi dengan cara menghambat produksi *tumor necrosis factor* (TNF) dari sel T. Perempuan yang memasuki masa menopause justru akan mengalami penurunan estrogen sehingga lebih berisiko menderita RA (Bernardi, 2015).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa responden terbanyak adalah pasien berusia > 40 tahun. Penambahan usia mengakibatkan penurunan fungsi organ yang memproduksi sistem imun (Fatmah, 2006). Penurunan kekebalan tubuh menyebabkan tingginya tingkat peradangan, infeksi, dan penyakit kronis. Peradangan kronis menyebabkan apoptosis sel T yang berlebihan. Sel T yang mengalami apoptosis dapat mengakibatkan

kegagalan dalam menginduksi enzim telomerase (Weyand *et al.*, 2009). Kekurangan enzim telomerase dapat meningkatkan resiko pemendekan telomer yang erat kaitannya dengan kejadian RA (Buckland, 2009).

Tabel I. Karakteristik pasien RA

Karakteristik	Jumlah	Persentase (%)
Jenis Kelamin		
Laki-laki	8	14,29
Perempuan	48	85,71
Usia		
17-29 tahun	8	14,29
30-39 tahun	7	12,5
40-49 tahun	14	25
50-59 tahun	13	23,21
60-69 tahun	10	17,86
≥ 70 tahun	4	7,14
BMI		
Kurus	12	21,43
Normal	30	53,57
Gemuk	12	21,43
Obesitas	2	3,57
Suku		
Banjar	35	62,5
Jawa	11	19,64
Dayak	5	8,93
Lainnya	5	8,93
Pekerjaan		
Pegawai Negeri	15	26,79
Pegawai Swasta	3	5,36
Wiraswasta	5	8,93
Pensiunan PNS	7	12,5
Ibu rumah tangga	20	35,71
Lainnya	6	10,71
Penyakit Penyerta		
Tidak ada	26	46,43
Ada	30	53,57

Body Mass Index pasien RA yang menggunakan DMARDs terbanyak dalam penelitian ini ialah kategori BMI normal yaitu sebesar 30 pasien (53,57%). Pasien dengan BMI gemuk berdasarkan teori sangat berpotensi mengalami RA karena memiliki kadar leptin yang besar. Leptin merupakan hormon pleiotropik yang berperan dalam sistem imun sama seperti sitokin yaitu sebagai proinflamasi. Ketidakseimbangan sitokin pro-inflamasi merupakan salah satu mekanisme terjadinya RA (Ljung & Rantapaa-Dahlqvist, 2016; Otero *et al.*, 2004).

Suku banjar pada penelitian ini lebih banyak mengalami penyakit RA yaitu sebesar 35 pasien (62,5%) dibanding suku lain. Perbedaan suku dari suatu wilayah belum diketahui dapat mempengaruhi terjadinya penyakit RA. Namun, ras dari suatu suku dapat mempengaruhi penyakit tersebut. Perbedaan ras merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi jumlah total dan konten melanin dalam tubuh. Melanin berguna dalam sintesis vitamin D. Vitamin D berperan dalam memodulasi sistem kekebalan tubuh, sehingga jika terjadi defisiensi vitamin D maka akan mengakibatkan penyakit autoimun seperti RA (Ruliani *et al.*, 2014; Shoenfeld *et al.*, 2009; Yosephin *et al.*, 2014). Faktor genetik juga mempengaruhi terjadinya penyakit RA (Kallberg *et al.*, 2007).

Kategori pekerjaan yang paling banyak menderita RA ialah kategori ibu rumah tangga yaitu sebesar 20 pasien (35,71%). Beberapa penelitian lain melaporkan proporsi yang lebih besar pasien RA yang merupakan ibu rumah tangga (Hart *et al.*, 2013; Tedampa *et al.*, 2016), namun belum bisa dipastikan bahwa ibu rumah tangga berisiko tinggi menderita RA. Beban pekerjaan yang berat kemungkinan dapat menyebabkan seseorang mengalami stres. Stres merupakan salah satu penyebab peningkatan sitokin yang mempengaruhi terjadinya penyakit autoimun.

Pasien RA yang menggunakan DMARDs dengan adanya penyakit penyerta lebih banyak jumlahnya. Penyakit penyerta yang paling banyak terjadi ialah osteoarthritis genu bilateral, hipertensi, dan osteoporosis. Penyakit penyerta seperti osteoarthritis genu bilateral merupakan penyakit penyerta yang belum diketahui kaitannya dengan RA dan penggunaan obat, hipertensi kemungkinan terjadi akibat penggunaan kortikosteroid, dan osteoporosis sebesar 10 pasien (15,38%) kemungkinan terjadi akibat patofisiologi dari RA dan penggunaan kortikosteroid.

Pola penggunaan DMARDs pada pasien RA di poli sub spesialis *Rheumatology* RSUD Ulin Banjarmasin dapat dilihat pada Tabel II. Obat yang digunakan pasien RA merupakan

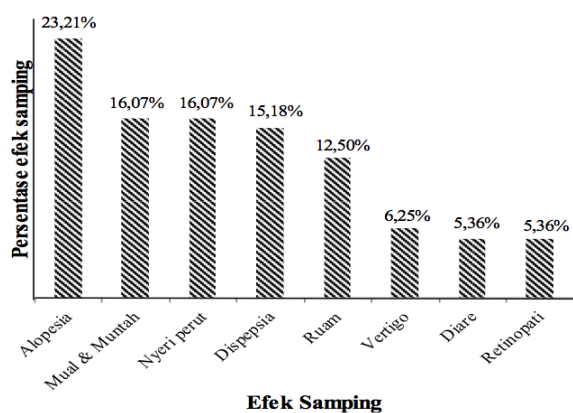
DMARDs non biologi. *Disease Modifying Anti-Rheumatoid Drugs* non biologi terbanyak pertama ialah kombinasi sulfasalazin dengan leflunomid sebesar 36 (64,29%) pada Rumah Sakit di Banjarmasin ialah monoterapi sulfasalazin

sebesar 12 pasien (21,43%). Penggunaan kombinasi tersebut berdasarkan penelitian membuktikan penggunaan kombinasi obat tersebut dapat meningkatkan kualitas hidup pasien (Dougados *et al.*, 2005).

Tabel II. Pola penggunaan DMARDs

Pola Penggunaan Obat	Jumlah	Persen (%)
Jenis DMARDs		
Leflunomid	3	5,36
Sulfasalazin	12	21,43
Kloroquin+ Leflunomid	1	1,78
Metotreksat+ Leflunomid	1	1,78
Sulfasalazin+ Leflunomid	36	64,29
Sulfasalazin+ Kloroquin+ Leflunomid	3	5,36
Lama penggunaan obat		
1 bulan	18	32,14
2 bulan	14	25
3 bulan	16	28,57
4 bulan	5	8,93
5 bulan	3	5,36

Berdasarkan hasil penelitian, dari 56 pasien RA, 45 pasien (80.36%) mengalami kejadian efek samping. Jumlah kejadian efek samping penggunaan DMARDs pada pasien RA berjumlah 112 kejadian dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Persentase (%) kejadian efek samping penggunaan DMARDs

Kejadian efek samping penggunaan DMARDs berjumlah 112 kejadian dengan yang paling besar terjadi ialah kejadian efek samping alopecia berjumlah 26 kejadian (23,21%). Semua pasien yang mengalami efek samping alopecia pada penelitian ini berjenis kelamin perempuan dengan rentang usia 20 sampai 89 tahun. Mekanisme aksi leflunomid terhadap RA yaitu menghambat enzim dehidrogenase yang berperan dalam sintesis pirimidin dan proliferasi sel T dan B mengakibatkan penghambatan faktor nekrosis tumor alfa (TNF- α) yang dapat mengubah faktor pertumbuhan beta-1 (TGF- β 1) (Nishimura *et al.*, 2010).

Hubungan karakteristik pasien (jenis kelamin, usia BMI, suku, pekerjaan, ada/tidak ada penyakit penyerta) dengan

efek samping DMARDs yang dianalisis menggunakan uji *Chi-square* dapat dilihat pada Tabel III.

Tabel III. Hasil analisis Chi-Square hubungan karakteristik pasien dengan efek samping obat

Efek Samping	Nilai <i>p-value</i> karakteristik Pasien					
	Jenis Kelamin	Usia	BMI	Suku	Pekerjaan	Penyakit penyerta
Alopesia	0,004*	0,274	0,132	0,488	0,678	0,969
Mual & Muntah	0,199	0,356	0,330	0,754	0,993	0,712
Nyeri Perut	0,199	0,602	0,433	0,387	0,750	0,176
Dispepsia	0,235	0,865	0,695	0,846	0,789	0,270
Ruam	0,078	0,062	0,680	0,814	0,365	0,353
Vertigo	1,000	0,953	0,373	0,357	0,698	0,068
Retinopati	0,158	0,676	0,336	0,638	0,217	0,496
Diare	0,860	0,818	0,856	0,258	0,460	0,293

Keterangan : * = adanya hubungan bermakna antara karakteristik pasien dengan efek samping

Penelitian ini menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan bermakna antara jenis kelamin dengan efek samping obat, kecuali pada kejadian efek samping alopesia yaitu terdapat hubungan yang bermakna antara jenis kelamin dengan kejadian alopesia. Proporsi kejadian alopesia pada perempuan di penelitian lebih besar jumlahnya dibandingkan laki-laki yaitu sebanyak 26 kejadian (54, 17%). Hubungan pola penggunaan DMARDs dengan efek samping DMARDs yang dianalisis menggunakan uji *Chi-square* dapat dilihat pada Tabel IV.

Tabel IV. Hasil analisis Chi-Square hubungan pola penggunaan DMARDs dengan efek samping

Efek Samping	Nilai <i>p-value</i> Pola Penggunaan DMARDs	
	Jenis DMARDs	Lama Pengobatan
Alopesia	0.588	0.940
Nyeri Perut	0.179	0.163
Mual & Muntah	0.717	0.731
Dispepsia	0.773	0.427
Ruam	0.859	0.038*
Vertigo	0.522	0.230
Retinopati	0.721	0.856
Diare	0.003*	0.709

Keterangan : * = adanya hubungan bermakna antara pola penggunaan DMARDs dengan efek samping

Hasil penelitian menunjukkan terdapat hubungan bermakna antara jenis DMARDS dengan kejadian diare. Kejadian diare terbesar terjadi pada penggunaan kombinasi obat sulfasalazin dengan leflunomid yaitu 3 pasien (8,33%). Sulfasalazin mengandung asam salisilat (mesalazin) bekerja menghambat siklooksigenase sehingga menurunkan sekresi prostaglandin, akibatnya dapat terjadi peningkatan absorpsi air dan elektrolit dalam usus menimbulkan diare (Jones & Bartlett, 2011; Tjay & Rahardja, 2007).

Berdasarkan Tabel IV, lama penggunaan obat juga memiliki hubungan bermakna dengan kejadian ruam. Kejadian ruam paling banyak terjadi pada penggunaan DMARDS selama 2 bulan yaitu sebesar 4 kejadian (28,57%). Ruam merupakan reaksi alergi yang melibatkan sistem imunologi yang dapat disebabkan oleh paparan zat asing berulang kali. Salah satu DMARDS yang memiliki resiko efek samping ruam adalah Sulfasalazin. Sulfasalazin dalam bentuk metabolit reaktif yang dapat bersifat toksik sehingga menimbulkan respon imunologi. Respon imunologi tersebut mengakibatkan terjadinya reaksi hipersensitif terhadap obat sulfasalazin (Brackett *et al.*, 2004; Jones & Bartlett, 2011; Pandapotan & Rengganis, 2016).

IV. KESIMPULAN

Pasien RA yang mengalami efek samping pada penggunaan DMARDS berjumlah 45 pasien (80,36%) dari 56 pasien, dengan kejadian efek samping terbanyak ialah alopesia sebesar 26 kejadian (23,21%). Adanya hubungan yang bermakna antara jenis kelamin dengan kejadian alopesia, jenis DMARDS dengan kejadian diare, dan lama penggunaan DMARDS dengan kejadian ruam dengan nilai *p-value* berturut-turut sebesar 0,004; 0,003; dan 0,038.

DAFTAR PUSTAKA

- Aletaha, D., T. Neogi, A. J. Silman, J. Funovits, D. T. Felson, C. O. Bingham, N. S. Birnbaum, G. R. Burmester, V. P. Byeker, M. D. Cohen, B. Combe, K. H. Costenbader, M. Dougados, P. Emery, G. Ferraccioli, J. M. W. Hazes, K. Hobbs, T. W. J. Huizinga, A. Kavanaugh, J. Kay, T. K. Kvien, T. Laing, P. Mease, H. A. Menard, L. W. Moreland, R. L. Naden, T. Pincus, J. S. Smolen, E. S. Biernat, D. Symmons, P. P. Tak, K. S. Upchurch, J. Vencovsky, F. Wolfe, & G. Hawker. 2010. Rheumatoid Arthritis Classification Criteria. *An Official Journal of the American College of Rheumatology*. 62: 2569–2581.
- Bernardi, A. (2015). Immune Regulation by Selective Estrogen Receptor Modulators. *Gothenburg University Publications Electronic Archive (GUPEA)*. Departement of Rheumatology and Inflammation Research Institute of Medicine Sahlgrenska academy at University of Gothenburg, Sweden.

- BINFAR. (2006). *Pharmaceutical Care*. Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik & Ditjen Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan, Jakarta.
- BPS kota Banjarmasin. (2013). *Jumlah Kasus 10 Penyakit Terbanyak di Kota Banjarmasin*. Badan Pusat Statistik.
<https://banjarmasinkota.bps.go.id/linkTabelStatis/view/id/389>
 (diakses tanggal 12 November 2016)
- Brackett, C. C., H. Singh, & J. H. Block. (2004). Likelihood and Mechanims of Cross-Allergenicity Between Sulfonamide Antibiotics and Other Drugs Containing a Sulfonamide functional Group. *Journal Pharmacotherapy*. 24: 856-870.
- Dougados, M., P. *et.al* . (2005). When a DMARD fails, should Patients switch to Sulfasalazine or add Sulfasalazine to continuing Leflunomid?. *Ann Rheum Dis*. 64: 44-51.
- Fatmah. (2006). Respon Imunitas yang Rendah pada Tubuh Manusia Lanjut Usia. *Jurnal Kesehatan MAKARA*. 10: 47-53.
- Hart, J. E., *et.al* . (2013). Ambient Air Pollution Exposures and Risk of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care & Reseaarch*. 65: 1190-1196.
- Indonesia Rheumatoid Association. (2014). *Diagnosis dan Pengelolaan Arthritis Reumatoid*. Perhimpunan Reumatologi Indonesia, Jakarta.
- Jones & Bartlett. (2011). *Nurse's Drug Handbook*. Edisi ke-10. Jones and Bartlett Learning, Kanada.
- Kallberg, H., L. *et.al* . (2007). Gen-Gen and Gene-Environment Interactions Involving HLA-DRB1, *PTPN22*, and Smoking in Two Subsets of Rheumatoid arthritis. *The American Journal of Human Genetics*. 80: 867-875.
- Ljung, L. & S. Rantapaa-Dahlqvist. (2016). Abdominal Obesity, Gender, and Risk of Rheumatoid arthritis – a Nested Case – Control Study. *Arthritis Research & Therapy*. 18: 1-8.
- Martin, R. W., K. McCallops, A. J. Head, A. T. Eggebeen, J. D. Birmingham, & D. J. Tellinghuisen. 2013. Influence of Patient Characteristics on Perceived Risks and Willingness to take a Proposed Anti-Rheumatic Drug. *BMC Informatics and Decision Making*. 13: 1-9.
- Nestoriuc, Y., E. J. Orav, M. H. Liang, & A. J. Barsky. 2010. Prediction of Nonspecific Side Effects in Rheumatoid Arthritis Patients by Beliefs About Medicines. *Arthritis Care & Research*. 62: 791-799.
- Nishimura, E. K., M. *et.al* (2010). Key Roles for Transforming Growth Factor β in Melanocyte Stem Cell Maintenance. *Journal Cell Stem Cell*. 6: 130-140.
- Otero, M., R. *et.al* . (2004). Leptin, from Fat to Inflammation: Old Questions and New Insights. *Journal FEBs Letter*. 579: 295-301.
- Pandapotan, R. A. & I. Rengganis. (2010). Pendekatan Diagnosis dan Tata Laksana Alergi Obat. *Jurnal Penyakit Dalam*. 3: 46-53.
- Ruliani, H., H. Kalim, BP. P. Suryana, & K. Handono. (2014). Korelasi Kadar Vitamin D, dengan TNF- α dan Manifestasi Klinis pada Pasien Arthritis Rematoid. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*. 28: 30-34.
- Shoenfeld, N., H. Amital, & Y. Shoenfeld. (2009). The Effect Melanism and Vitamin D Synthesis on the Incidence of Autoimmune Disease. *Journal Nature Review Rheumatology*. 5: 99-105.
- Tedampa, R. G. P. T., Mulyadi, & Y. B. Bataha. (2016). Hubungan Indeks Massa Tubuh (IMT) dengan Arthritis Rheumatoid di Puskesmas Kambung Baru Kecamatan Luwuk Kabupaten Banggai. *Journal Keperawatan*. 4: 1-5.

- Tjay, T. H. & K. Rahardja. (2007). *Obat-Obat Penting, Khasiat, Penggunaan dan Efek-efek Sampingnya*. Edisi ke-6. PT. Elex Media Komputindo, Jakarta.
- Weyand, C. M., H. Fujii, L. Shao, & J. J. Goronzy. (2009). Rejuvenating The Immune System in Rheumatoid Arthritis. *Nature Reviews Rheumatology*. 5: 583-588.
- Yosephin, B., A. Khomsan, D. Briawan, & Rimbawan. (2014). Peranan Ultraviolet B Sinar Matahari terhadap Status Kesehatan Vitamin D dan Tekanan Darah pada Wanita Usia Subur. *Jurnal Kesehatan Masyarakat Nasional*. 8: 256-260.