

Review Rheumatoid Arthritis: Terapi Farmakologi, Potensi Kurkumin dan Analognya, serta Pengembangan Sistem Nanopartikel

*Lutfi Chabib^{1,2}, Zullies Ikawati², Ronny Martien², Hilda Ismail^{2,3}

¹ Program Studi Farmasi FMIPA Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta

²Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

³Curcumin Research Centre, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

*Email : lutfi.chabib@gmail.com

ABSTRAK

Rheumatoid arthritis (RA) adalah penyakit autoimun yang menyebabkan peradangan kronis pada sendi. Penatalaksanaan RA harus agresif dan sedini mungkin sehingga mampu meningkatkan hasil jangka pendek maupun panjang penderita. Rheumatoid arthritis akibat reaksi autoimun dalam jaringan sinovial yang melibatkan proses fagositosis. Tujuan dari pengobatan rheumatoid arthritis tidak hanya mengontrol gejala penyakit, tetapi juga penekanan aktivitas penyakit untuk mencegah kerusakan permanen. Penderita RA memulai pengobatan mereka dengan DMARDs (*Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs*) seperti metotreksat, sulfasalazin dan leflunomid. Alternatif pengobatan yang dapat dijadikan salah satu pilihan dalam penanganan RA yaitu senyawa kurkumin dan analognya. Sistem nanopartikel mampu meningkatkan efektifitas dalam pengobatan terutama keadaan RA.

Kata kunci : rheumatoid arthritis, Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs, kurkumin, nanopartikel.

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune disease that causes chronic inflammation of the joints. Management of RA must be aggressive and as early as possible so as to increase the yield of short and long term patients. Rheumatoid arthritis due to an autoimmune reaction in the synovial tissue that involves the process of phagocytosis. The purpose of the treatment of rheumatoid arthritis not only control the symptoms of the disease, but also suppressed disease activity to prevent permanent damage. RA patients begin their treatment with DMARDs (*Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs*) such as methotrexate, sulfasalazine and leflunomid. Alternative treatments that can be used as an option in the treatment of RA are compounds curcumin and its analogs. Nanoparticle systems is able to increase the effectiveness in the treatment of RA, especially state.

Keywords: rheumatoid arthritis, Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs, curcumin, nanoparticles.

I. PENDAHULUAN

Penyakit rheumatoid arthritis (RA) merupakan salah satu penyakit autoimun berupa inflamasi arthritis pada pasien dewasa (Singh *et al.*, 2015). Rasa nyeri pada penderita RA pada bagian sinovial sendi, sarung tendo, dan bursa akan mengalami penebalan akibat radang yang diikuti oleh erosi tulang dan destruksi tulang disekitar sendi (Syamsuhidajat, 2010) hingga dapat menyebabkan kecacatan (Yazici & Simsek, 2010). Namun demikian, kebanyakan penyakit rematik berlangsung kronis, yaitu sembuh dan kambuh kembali secara berulang-ulang sehingga menyebabkan kerusakan sendi secara menetap pada penderita RA (Muchid, 2006).

Menurut Arthritis Foundation (2015), sebanyak 22% atau lebih dari 50 juta orang dewasa di Amerika Serikat berusia 18 tahun atau lebih didiagnosa arthritis. Dari data tersebut, sekitar 3% atau 1,5 juta orang dewasa mengalami RA (Arthritis Foundation, 2015). RA terjadi pada 0,5-1% populasi orang dewasa di negara maju (Choy, 2012). Prevalensi RA di Indonesia menurut hasil penelitian yang dilakukan oleh Nainggolan (2010), jumlah penderita RA di Indonesia tahun 2009 adalah 23,6% sampai 31,3%.

Pemahaman terhadap RA berkaitan dengan komorbiditas dan mortalitas dini

(Sokka *et al.*, 2008), membuat penatalaksanaan RA harus agresif dan sedini mungkin sehingga mampu meningkatkan hasil jangka pendek maupun panjang penderita (Yazici *et al.*, 2005). Hal ini dapat diakibatkan oleh stres, merokok, faktor lingkungan dan dapat pula terjadi pada anak karena faktor keturunan (Brooke, 2014).

Pengobatan saat ini menunjukkan kurang efesiennya terapi, menghasilkan efek samping yang cukup besar, dan biaya cenderung mahal (Aggarwal & Harikumar, 2009). Perlu alternatif pengobatan yang dapat dijadikan salah satu pilihan dalam penanganan RA. Alternatif pengobatan dapat bersumber dari bahan alam, maupun turunan dari senyawa bahan alam, salah satunya tanaman yang banyak diteliti yaitu kunyit yang mengandung senyawa kurkumin.

Obat yang digunakan tidak hanya berfokus pada kemampuan kimiawi obat tersebut, tetapi secara fisik mampu mencapai target terapi. Sistem nanopartikel banyak digunakan dalam memodifikasi sifat fisik suatu senyawa. Nanopartikel juga mampu meningkatkan efektifitas dalam pengobatan, terutama RA.

II. METODE REVIEW

Metode penulisan review yang digunakan yaitu studi pustaka dengan

teknik menganalisis isi dari pustaka yang berkaitan dengan rheumatoid arthritis. Pencarian fakta yang mendukung data yang ditulis dan bahan untuk referensi lainnya melalui sarana internet. Penyusun mengambil bahan dari berbagai jurnal dan artikel dari berbagai situs website terpercaya.

III. HASIL DAN PEMBAHASAN

Rheumatoid arthritis (RA) adalah penyakit autoimun yang menyebabkan peradangan kronis pada sendi. Penyakit autoimun adalah penyakit yang terjadi ketika jaringan-jaringan tubuh diserang oleh sistem imunnya sendiri yang keliru (Aletaha *et al.*, 2010).

A. Patofisiologi

Rheumatoid arthritis akibat reaksi autoimun dalam jaringan sinovial yang melibatkan proses fagositosis. Dalam prosesnya, dihasilkan enzim-enzim dalam sendi. Enzim-enzim tersebut selanjutnya akan memecah kolagen sehingga terjadi edema, proliferasi membran sinovial dan akhirnya terjadi pembentukan pannus. Pannus akan menghancurkan tulang rawan dan menimbulkan erosi tulang. Akibatnya adalah hilangnya permukaan sendi yang akan mengganggu gerak sendi. Otot akan merasakan nyeri akibat serabut otot mengalami perubahan degeneratif dengan hilangnya kemampuan elastisitas

pada otot dan kekuatan kontraksi otot (Smeltzer & Bare, 2002).

B. Manifestasi Klinis

RA pada umumnya sering di tangan, sendi siku, kaki, pergelangan kaki dan lutut. Nyeri dan bengkak pada sendi dapat berlangsung dalam waktu terus-menerus dan semakin lama gejala keluhannya akan semakin berat. Keadaan tertentu, gejala hanya berlangsung selama beberapa hari dan kemudian sembuh dengan melakukan pengobatan (Tobon *et al.*, 2010)

Rasa nyeri pada persendian berupa pembengkakan, panas, eritema dan gangguan fungsi merupakan gambaran klinis yang klasik untuk rheumatoid arthritis. Persendian dapat teraba hangat, bengkak, kaku pada pagi hari berlangsung selama lebih dari 30 menit. (Smeltzer & Bare, 2002). Pola karakteristik dari persendian yang terkena adalah : mulai pada persendian kecil di tangan, pergelangan, dan kaki. Secara progresif mengenai persendian, lutut, bahu, pinggul, siku, pergelangan kaki, tulang belakang serviks, dan temporomandibular.

Adapun tanda dan gejala yang umum ditemukan atau sangat serius terjadi pada lanjut usia menurut Buffer (2010), yaitu: sendi terasa kaku pada pagi hari dan kekakuan pada daerah lutut, bahu, siku, pergelangan tangan dan kaki, juga pada jari-jari, mulai terlihat bengkak setelah

beberapa bulan, bila diraba akan terasa hangat, terjadi kemerahan dan terasa sakit/nyeri, bila sudah tidak tertahan dapat menyebabkan demam dan terjadi berulang dapat terjadi berulang.

C. Diagnosis

Dagnosis RA di Indonesia mengacu pada kriteria diagnosis menurut *American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism* 2010 yaitu

Tabel 1. Kriteria RA ACR/EULAR 2010

	Skor
A. Keterlibatan Sendi	
1 sendi besar	0
2- 10 sendi besar	1
1-3 sendi kecil (dengan atau tanpa keterlibatan sendi besar)	2
4-10 sendi kecil (dengan atau tanpa keterlibatan sendi besar)	3
Lebih dari 10 sendi (minimal 1 sendi kecil)	5
B. Serologi (minimal 1 hasil lab diperlukan untuk klasifikasi)	
RF dan ACPA negative	0
RF atau ACPA positif rendah	2
RF atau ACPA positif tinggi	3
C. Reaktan Fase Akut (minimal 1 hasil lab diperlukan untuk klasifikasi)	
LED dan CRP normal	0
LED atau CRP abnormal	1
D. Lamanya Sakit	
Kurang 6 minggu	0
6 minggu atau lebih	1

(Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2014).

Pada pasien dengan skor kurang dari 6 dan tidak diklasifikasikan sebagai RA kondisinya dapat dinilai kembali dan mungkin kriterianya dapat terpenuhi.

D. Terapi Farmakologi

Tujuan dari pengobatan rheumatoid arthritis tidak hanya mengontrol gejala penyakit, tetapi juga penekanan aktivitas penyakit untuk mencegah kerusakan permanen (Nikolas, 2012). Pemberian terapi rheumatoid arthritis dilakukan untuk

mengurangi nyeri sendi dan bengkak, serta meringankan kekakuan dan mencegah kerusakan sendi sehingga dapat meningkatkan kualitas hidup pasien meringankan gejala tetapi juga memperlambat kemajuan penyakit. Penderita RA memulai pengobatan mereka dengan DMARDs (*Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs*) seperti metotreksat, sulfasalazin dan leflunomid (American College of Rheumatology Subcommittee, 2012).

Terapi pengobatan di mulai dengan pendidikan pasien mengenai penyakitnya dan penatalaksanaan yang akan dilakukan sehingga terjalin hubungan baik antara pasien dan keluarganya dengan dokter atau tim pengobatan yang merawatnya. Tanpa hubungan yang baik akan sukar untuk dapat memelihara ketaatan pasien untuk tetap berobat dalam suatu jangka waktu yang lama (Schwinghammer & Koehler, 2009).

1. *Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs (DMARDs)*

Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs (DMARDs) memiliki potensi untuk mengurangi kerusakan pada sendi, mempertahankan integritas dan fungsi sendi dan pada akhirnya mengurangi biaya perawatan dan meningkatkan produktivitas pasien RA. Obat-obat DMARDs yang sering digunakan pada pengobatan RA

adalah metotreksat (MTX), sulfasalazin, leflunomide, klorokuin, siklosporin dan azatioprin (Saag *et al.*, 2008).

Semua DMARDs memiliki beberapa ciri yang sama yaitu bersifat relatif *slow acting* yang memberikan efek setelah 1-6 bulan pengobatan kecuali agen biologic yang efeknya lebih awal. Setiap DMARDs mempunyai toksisitas masing masing yang memerlukan persiapan dan monitor dengan cermat. Keputusan untuk memulai pemberian DMARDs harus dibicarakan terlebih dahulu kepada penderita tentang risiko dan manfaat dari pemberian obat DMARDs ini (Kremer, *et al.*, 1994).

Pemberian DMARDs bisa diberikan tunggal atau kombinasi. Pada penderita yang tidak merespon pengobatan DMARDs dengan dosis dan waktu yang optimal, diberikan pengobatan DMARDs tambahan atau diganti dengan DMARDs jenis yang lain. Berikut adalah tabel DMARDs yang digunakan pada pengobatan RA (Saag *et al.*, 2008).

Tabel 2. DMARDs yang digunakan pada pengobatan rheumatoid arthritis

DMARDs	Mekanisme	Dosis	Efek/ Efek samping	Preparat / Preparasi
Metotreksat	Antimetabolit (MTX) dan menghambat sintesis DNA	2,5 – 25 mg/ minggu	Efek samping: anemia, trombositopenia, leukopenia, diare, hepatitis, nefropati, sindrom paru, toksikitas janin	Asid. Gluk. Biotin, SBL, SBL, SBL, Salsiprin, SBL, dan 100 mg/ tablet
Sulfasalazin	Metabolit 5-amino salisilat dan 5-aminosalisilat	1-3 gram/ hari	Diare, mual, muntah, sakit kepala, toksikitas janin	Asid. Gluk. Biotin, SBL, SBL, SBL, Salsiprin, SBL, dan 100 mg/ tablet
Klorokuin	Antimalaria	400 mg/ hari	Diare, mual, muntah, sakit kepala, toksikitas janin	Asid. Gluk. Biotin, SBL, SBL, SBL, Salsiprin, SBL, dan 100 mg/ tablet
Leflunomide	Inhibitor enzim dihidropiroliptase	24 mg/ hari	Diare, mual, muntah, sakit kepala, toksikitas janin	Asid. Gluk. Biotin, SBL, SBL, SBL, Salsiprin, SBL, dan 100 mg/ tablet
Azatioprin	Antimetabolit purin	2-3 mg/ kg/ hari	Diare, mual, muntah, sakit kepala, toksikitas janin	Asid. Gluk. Biotin, SBL, SBL, SBL, Salsiprin, SBL, dan 100 mg/ tablet

(Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2014).

Penanganan medik kombinasi DMARDs dengan pemberian salsilat atau Obat Anti-Inflamasi Non-Steroid (OAINS) dalam dosis terapeutik. Pemberian dalam dosis terapeutik yang penuh, obat-obat tersebut akan memberikan efek anti-inflamasi maupun analgesik. Namun pasien perlu diberitahukan untuk menggunakan obat menurut resep dokter agar kadar obat yang konsisten dalam darah bisa dipertahankan sehingga keefektifan obat anti-inflamasi tersebut dapat mencapai tingkat yang optimal (Smeltzer & Bare, 2002).

2. Agen Biologik

Beberapa DMARDs biologik dapat diberikan dengan infeksi bakterial yang serius aktif seperti aktivasi hepatitis B dan aktivasi TB. Berikut adalah pengobatan farmakologi RA dengan agen biologik dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. DMARDs Biologik yang dipergunakan untuk pengobatan Arthritis Rheumatoid

Obat	Mekanisme	Dosis	Waktu Tindakan / Momen	Efek/ Efek samping	Marketing
Etanercept	Anti TNF-α	50 mg/ minggu	0-12 minggu	Infeksi TB, demam, sakit kepala	TS, Janssen, Abbott, SBL, TT, SBL, 100 mg/ ampul
Infliximab	Anti TNF-α	5 mg/ kg/ minggu	0-12 minggu	Infeksi TB, demam, sakit kepala	TS, Janssen, Abbott, SBL, TT, SBL, 100 mg/ ampul
Adalimumab	Anti TNF-α	40 mg/ 2 minggu	0-12 minggu	Infeksi TB, demam, sakit kepala	TS, Janssen, Abbott, SBL, TT, SBL, 100 mg/ ampul
Rituximab	Anti CD20	1000 mg/ 2 minggu	0-12 minggu	Infeksi TB, demam, sakit kepala	TS, Janssen, Abbott, SBL, TT, SBL, 100 mg/ ampul
Tocilizumab	Anti IL-6	8 mg/ kg/ 4 minggu	0-12 minggu	Infeksi TB, demam, sakit kepala	TS, Janssen, Abbott, SBL, TT, SBL, 100 mg/ ampul

(Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2014).

3. Kortikosteroid

Pengobatan farmakologi dengan kortikosteroid oral dalam dosis rendah/sedang bisa menjadi bagian dari pengobatan RA, namun sebaiknya dihindari pemberian bersama OAINS selagi menunggu efek terapi dari DMARDs (Innes *et al.*, 2009). Kortikosteroid diberikan dalam jangka waktu sesingkat mungkin dan dosis rendah yang dapat mencapai efek klinis. Perlu diingatkan bahwa OAINS tidak mempengaruhi perjalanan penyakit ataupun mencegah kerusakan sendi. Pemilihan OAINS yang dipergunakan tergantung pada pencegahan efek samping. Kombinasi 2 atau lebih OAINS harus dihindari karena tidak menambah efektivitas tetapi meningkatkan efek samping (Petri, 2007).

Dikatakan dosis rendah jika diberikan kortikosteroid setara prednison < 7,5 mg sehari dan dosis sedang jika diberikan 7,5 mg-30 mg sehari (Dipiro, 2010). Selama penggunaan kortikosteroid harus diperhatikan efek samping yang dapat ditimbulkannya seperti hipertensi, retensi cairan, hiperglikemi, osteoporosis, katarak dan kemungkinan terjadinya aterosklerosis dini. (Alldredge, *et al.*, 2003).

E. Potensi Kurkumin dan Analognya dalam Penanganan Rheumatoid Arthritis

Sejumlah penelitian menunjukkan kurkumin memiliki potensi besar dalam penanganan RA. Pemberian kurkumin menyebabkan penurunan indeks peradangan pada hewan uji (Aggarwal & Harikumar, 2009). Pemberian kurkumin mampu menghambat perburukan keadaan RA. Kurkumin juga mampu meningkatkan respon kekebalan tubuh selama peradangan. Kurkumin mampu menekan TNF sehingga menurunkan kerusakan tulang rawan (Aggarwal & Harikumar, 2009). Pasien RA yang diberikan kurkumin selama 2 minggu menunjukkan perbaikan keadaan, dapat ditoleransi tubuh, dan tidak menimbulkan efek samping. Pada penelitian lain yang dilakukan pada 50 pasien menunjukkan pemberian kurkumin mampu menurunkan nilai IL-1 β , IL-6, CD40, dan laju endap darah. Efek samping yang terjadi dapat ditekan dibandingkan penggunaan OAINS (Gupta *et al.*, 2012)

Gamavuton-0 (GVT-0) merupakan analog kurkumin yang banyak dilaporkan memiliki aktivitas antiinflamasi termasuk dalam penanganan RA. Hasil penelitian yang dilakukan pada hewan uji dengan berbagai dosis selama 21 hari diketahui mampu menekan progres RA. Pasca pemberian GVT-0 terjadi penurunan

rematik indeks, peradangan pada kaki tikus, nilai TNF, dan IL-1 β . Kerusakan tulang rawan juga menurun secara signifikan. Pada uji toksisitas menunjukkan senyawa ini aman (Ikawati *et al.*, 2014).

F. Pendekatan Sistem Nanopartikel Pada Penghantaran Obat Rheumatoid Arthritis

Obat konvensional maupun senyawa bahan alam dan turunannya umumnya memiliki permasalahan dalam kelarutan. Sistem nanopartikel mampu memperbaiki kelarutan dari suatu senyawa, sehingga meningkatkan penetrasi untuk mencapai target aksi. Nanopartikel didefinisikan sebagai partikel terdispersi atau partikel padat dengan ukuran 10-1000 nm. Obat dilarutkan, terjebak, dikapsulasi atau dijerat dalam matriks nanopartikel (Mohanraj & Chen, 2006).

Sistem nanopartikel dirancang untuk mampu membuat obat mencapai target terapi, terutama pada keadaan RA. Hal tersebut dapat menurunkan kejadian efek samping karena kerja spesifik dari sistem nanopartikel (Pham, 2011).

Salah satu sistem nanopartikel yang banyak dikembangkan yaitu *Self-Nano Emulsifying Drug Delivery Systems* (SNEDDs) didefinisikan sebagai campuran isotropik minyak, surfaktan dan kosurfaktan yang dengan cepat

membentuk nanoemulsi pada pencampuran dengan air. Proses self-nano-emulsifikasi terjadi secara spontan karena tidak memerlukan tambahan perlakuan atau energy dari luar (Villar *et al.*, 2012).

Sistem penghantaran yang berdasar nanoemulsi memiliki potensi untuk memperbaiki kestabilan obat, meningkatkan durasi efek terapi dan memungkinkan pemberian *enteral* dan *parenteral*, yang dapat mencegah, atau meminimalkan degradasi dan metabolisme obat dan juga *efflux* seluler (Mohanraj & Chen, 2006).

SNEDDs mampu meningkatkan penyerapan dan bioavailabilitas oral nya dari senyawa aktif. Sebagai tujuan akhir, formulasi SNEDDs mampu meningkatkan efektivitas sebagai pengobatan anti RA (Patel *et al.*, 2011).

IV. KESIMPULAN

Penderita rheumatoid arthritis memulai pengobatan mereka dengan DMARDs (*Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs*) seperti metotreksat, sulfasalazin dan leflunomid. Alternatif pengobatan yang dapat dijadikan salah satu pilihan dalam penanganan rheumatoid arthritis yaitu senyawa kurkumin dan analognya. Sistem nanopartikel mampu meningkatkan efektifitas dalam pengobatan terutama keadaan rheumatoid arthritis.

DAFTAR PUSTAKA

- Aggarwal, B., and Harikumar, K., 2009, Potential Therapeutic Effects of Curcumin, the Anti-inflammatory Agent, Against Neurodegenerative, Cardiovascular, Pulmonary, Metabolic, Autoimmune and Neoplastic Diseases, *Int J Biochem Cell Biol.* 2009 ; 41(1): 40–59
- Aletaha D, Neogi, Silman J, Funovits, Felson T. 2010. Rheumatoid Arthritis Collaborative Initiative. *Arthritis Rheum.* 62: 2569 – 2581
- Allredge, B.K., Corelli, R.L, Ernst, M.E, Guglielmo, B.J, Jacobson, P.A, & Kradjan, W.A. 2013, *Koda-Kimble & Young's Applied Therapeutics The Clinical Use of Drugs.* Lippincott Williams & Wilkins Pennsylvania, United States of America.
- American College of Rheumatology Subcommittee Rheumatoid Arthritis. 2012. *Guidelines for the Management of Rematoid Arthritis.* 46: 328-46
- Arthritis Foundation, 2015, *Arthritis Foundation Scientific Strategy 2015-2020*, <http://www.arthritis.org/Documents/arthritis-foundation-scientific-strategy.pdf>
- Brooke MP. 2014. Rheumatology. *Med J Australia.* 160: 374-377.
- Choy, E., 2012, Understanding the dynamics: pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis, *Rheumatology*, 2012 ;51:v3-v11. doi:10.1093/rheumatology/kes113
- Darmawan J.1988. *Rheumatic condition in the northern part of Central Java.* An epidemiological survey. 97-111.
- DiPiro, Robert L. Talbert, Gary, C. Yee, Gary, R. Matzke, Barbara G. Wells, Michael, P. 2010. *Pharmacotherapy : A Pathophysiologic Approach.* The Mc. Graw Hill Company. USA.
- Gupta, S., Patchva, S., Aggarwal, B., 2012, Therapeutic Roles of Curcumin: Lessons Learned from Clinical Trials, *The AAPS Journal*, Vol. 15, No. 1.
- Ikawati, Z., Yuniarti, N., Marnono, A., 2014, Acute Toxicity and Suppressive Effects of a Curcumin Analogue Gamavuton-0 (Gvt-0) On CFA-Induced Arthritis in rats, *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, Vol. 4 (11), pp. 019-023.
- Innes I.B., Jacobs J.W.G, Woodnurn J, van Laar J.M. Treatment of Rematoid Arthritis 2009. Dalam: Bijlsma JWJ, Buermester GR, da Silva JAP. *Eular Coompedium on Rheumatic Diseases.* London. 20: 81-91.
- Kim J. M & Weian MH. 2007. When does Rheumatoid Arthritis Begin and Why Do We Need to Know ?. *Arthtritis Rheum.* 23: 143-156.
- Kremer J.M., Alarcon GS, Lightfoot RW. 1994. Methotrexate for Rematoid Arthritis: Suggested Guidelines for Monitoring Liver Toxicity. *Arthritis Rheum* 37:316-328
- Mohanraj, V.J., and Y. Chen. 2006. Nanoparticles-A Review. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research* 5 (1): 561-573.
- Muchid A. 2006. *Pharmaceutical Care untuk Pasien Penyakit Arthrititis Rematik. Izkafiz.* Direkloral Bina Farmasi Komunitas dan Klinik, Ditjen Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan, Jakarta.
- Nainggolan, O. 2009. Prevalensi dan Determinan Penyakit Rheumatik di Indonesia. *Majalah Kedokteran Indonesia* 59: 587-594.
- Nikolas, S. 2012. *Fatigue in Rheumatoid Arthritis: from Patient Experience to Measurement.* Thesis, University of Twente.
- Pham, C., 2011, Nanotherapeutic approaches for the treatment of rheumatoid arthritis, *Wiley Interdiscip Rev Nanomed*

- Nanobiotechnol.* 2011 ; 3(6): 607–619
- Schwinghammer, T.L., & Koehler, J.M. 2009. *Pharmacotherapy Casebook : A Patient-Focused Approach*. The Mc. Graw Hill Company. USA.
- Singh, J., Saag, K., Bridges, L., Aki, E., Bannuru, R., 2015, 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis, *Arthritis Care & Research*, DOI 10.1002/acr.22783, VC 2015, American College of Rheumatology.
- Sokka T, B. Abelson, & T. Pincus. 2008. Mortality in Rematoid Arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 26: 35-36
- Tobon G.J., P. Youinou, A. Saraux. 2010, The Environment, Geo-Epidemiology, and Autoimmune Disease: Rematoid arthritis. *J Autoimmun* 35: 10-4
- Patel J, Patel A, Raval M, and Sheth N, 2011, Formulation and development of a self-nanoemulsifying drug delivery system of irbesartan, *J Adv Pharm Techno Res*, 2(1): 9-16
- Perhimpunan Rematologi Indonesia, 2014. *Diagnosis dan Pengelolaan Artritis Reumatoid*. Perhimpunan Reumaologi Indonesia, Bandung.
- Petri M. 2007. Hopkins Lupus Pregnancy Centre: Ten Key Issues in Management. *Rheum Dis Clin North Am.* 33: 227-34
- Saag K.G., Teng G.G, Patkar N.M, Anuntiyo J, Finney C, & Curtis. 2008. American College of Rheumatology Recommendations for the Use of Nonbiologic and Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Rematoid Arthritis. *Arthritis Rheum.* 59: 762-784.
- Smeltzer, *Suzanne*. dan Bare, Brenda, 2002. *Buku Ajar Keperawatan Medikal Bedah Brunner dan Suddarth* Ed.8. EGC, Jakarta.
- Villar, A. M., Naveros, B. C., Campmany, A. C., Trenchs, M. A., Rocabert, C. B. & bellowa, L. H. 2012. Design and optimization of self nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDs) for enhanced dissolution of gemfibrozil. *Int J Pharm.*
- Yazici, Y & Simsek I. 2005. Traetment Options for Rhematoid Arthritis Beyond TNF-Alpha Inhibitors. *Expert Rev Clin Phamrcol.* 3: 663-666.
- Yazici Y., T. Sokka, H. Kautiainen, Swearingen, I. Kulman, Pincus. 2005. Longterm Safety of Methotrexate in Routine Clinical Care: Discontinuation Is Unusual and Rarely Due to Laboratory Abnormalities. *Ann Rheum Dis.* 64: 207-211