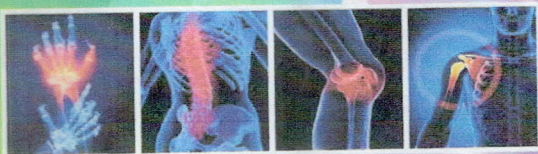




RHEUMATOLOGY & PAIN UPDATE

Indonesian Rheumatology Association (IRA)

OPTIMIZING RHEUMATOLOGY CARE : FROM TRIALS TO CLINICAL PRACTICE



Hotel Santika Malang, 31 Agustus - 2 September 2018

Editor :

Handono Kalim

C. Singgih Wahono

B. P. Putra Suryana

Perdana Aditya Rahman

Rheumatology and Pain Update

Indonesian Rheumatology Association (IRA)

Optimizing Rheumatology Care: From trials to clinical practice

© Media Sutra Atiga Publishing, 2018

Editor

Handono Kalim

C. Singgih Wahono

B. P. Putra Suryana

Perdana Aditya Rahman

Cetakan 1, Agustus 2018

ISBN : 978-602-61453-7-6

Diterbitkan pertama kali oleh



Media Sutra Atiga

CV Media Sutra Atiga

Email: mediasutraatiga@gmail.com

All rights reserved

Hak cipta dilindungi oleh undang-undang.

Dilarang mengutip atau memperbanyak sebagian
atau seluruh isi buku ini tanpa izin tertulis dari penerbit

MODERATOR	dr. Awalia, SpPD, KR	
09.25 – 09.45	DMARD in RA: Available options and how to fit to patients?	dr. Andri Reza Rahmadi, SpPD, KR
09.45 – 10.05	Osteoporosis Risks in Rheumatoid Arthritis: Clinical assessment and management	dr. Radiyati Umi Partan, SpPD-KR
10.05 – 10.20	Diskusi	
10.20 – 11.15	Simposium 8 Pain in Arthritis	
MODERATOR	Dr.dr.C.Singgih Wahono, SpPD-KR	
10.20 – 10.40	Current Challenges and How to Minimalize Inadequate Pain Relief in Pain Management	Prof.DR.dr.Handono Kalim, SpPD-KR
10.40 – 11.00	The role of Etoricoxib in Pain Management	dr. BP Putra Suryana SpPD-KR
11.00 – 11.15	Diskusi	
11.15 – 12.10	Simposium 9 New Kids on The (Rheumatology) Block	
MODERATOR	dr. Ayu Paramaiswari, SpPD-KR	
11.15 – 11.35	Tacrolimus in the Management of Lupus Nephritis	Dr. dr. Radiyati Umi Partan, SpPD, KR
11.35 – 11.55	Hyperuricemia and Gout Treatment: When to use febuxostat	Dr. dr. Arief Nurudhin, SpPD, KR
11.55 – 12.10	Diskusi	
12.10 – 12.40	Makan Siang	

Risiko osteoporosis pada Rheumatoid Arthritis: Assesment Klinis dan Penatalaksanaannya

Dr.dr. Radiyah Umi Partan, SpPD, K-R, M.Kes
Staf divisi Reumatologi bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK Universitas Sriwijaya/RS Moh.Hoesin Palembang

PENDAHULUAN

Arthritis Reumatoid adalah penyakit autoimmune yang ditandai oleh inflamasi sistemik kronik dan progresif, dimana sendi merupakan target utama.^{1,2} Manifestasi klinik klasik arthritis reumatoid adalah poliarthritis simetris yang terutama mengenai sendi-sendi kecil pada tangan dan kaki, selain itu bisa juga mengenai organ tubuh lain seperti kulit, jantung, paru-paru, dan mata. Prevalensi dan insidensi penyakit arthritis reumatoid berbeda-beda antara populasi satu dengan lainnya, pada kebanyakan populasi di dunia prevalensi arthritis reumatoid relatif konstan yaitu berkisar antara 0,5-2%. Di Indonesia prevalensi terjadinya arthritis reumatoid kurang dari 0,4%. Pemahaman bahwa arthritis reumatoid berkaitan dengan komorbiditas lain dan mortalitas dini membuat penatalaksanaan arthritis reumatoid harus dilakukan secara agresif dan sedini mungkin yang akan meningkatkan hasil jangka pendek dan jangka panjang yang lebih baik.^{2,3}

Pada kondisi radang kronis seperti arthritis reumatoid, pemakaian glukokortikoid sering diberikan dalam jangka waktu yang lama dengan dosis yang bervariasi. Pemakaian glukokortikoid bermanfaat untuk menekan proses radang dan autoimmune. Akan tetapi, berbagai efek samping glukokortikoid dapat timbul, terutama



Sertifikat

Diberikan kepada :

Dr.dr.Radiyah Umi P.,SpPD,K-R

sebagai PEMBICARA

pada acara:

SIMPOSIUM **Rheumatology & Pain Update**

Indonesian Rheumatology Association (IRA)

Hotel Santika - Malang, 1 September - 2 September 2018

DR. dr. C. Singgih Wahono,SpPD-KR

Ketua



dr. Perdana Aditya Rahman,SpPD

Sekretaris

Akreditasi IDI No. 432 / PKB / IDI-WJ / 2018 : Peserta 12 SKP, Pembicara 8 SKP, Moderator 2 SKP, Panitia 1 SKP

Risiko osteoporosis pada Rheumatoid Arthritis : Assesment Klinis dan Penatalaksanaannya

Dr.dr.Radiyah Umi Partan, SpPD,K-R, M.Kes

Staf divisi Reumatologi bagian Ilmu Penyakit Dalam, FK Universitas Sriwijaya/RS

Moeh.Hoesin Palembang

Pendahuluan

Arthritis Reumatoid adalah penyakit autoimmune yang ditandai oleh inflamasi sistemik kronik dan progresif, dimana sendi merupakan target utama.^{1,2} Manifestasi klinik klasik arthritis reumatoid adalah poliartritis simetris yang terutama mengenai sendi-sendi kecil pada tangan dan kaki, selain itu bisa juga mengenai organ tubuh lain seperti kulit, jantung, paru-paru, dan mata. Prevalensi dan insidensi penyakit arthritis reumatoid berbeda-beda antara populasi satu dengan lainnya, pada kebanyakan populasi di dunia prevalensi arthritis reumatoid relatif konstan yaitu berkisar antara 0,5-1%. Di Indonesia prevalensi terjadinya arthritis reumatoid kurang dari 0,4%. Pemahaman bahwa arthritis reumatoid berkaitan dengan komorbiditas lain dan mortalitas dini membuat penatalaksanaan arthritis reumatoid harus dilakukan secara agresif dan sedini mungkin yang akan meningkatkan hasil jangka pendek dan jangka panjang yang lebih baik.^{2,3}

Pada kondisi radang kronis seperti arthritis reumatoid, pemakaian glukokortikoid sering diberikan dalam jangka waktu yang lama dengan dosis yang bervariasi. Pemakaian glukokortikoid bermanfaat untuk menekan proses radang dan autoimmune.⁴ Akan tetapi, berbagai efek samping glukokortikoid dapat timbul, terutama pada penggunaan dosis yang tinggi dan pemberian dalam waktu yang lama. Salah satu efek samping akibat glukokortikoid adalah osteoporosis dan peningkatan risiko patah tulang tulang. Osteoporosis akibat glukokortikoid mempunyai beberapa karakteristik khusus yang membedakannya dengan osteoporosis post-menopause yaitu kehilangan massa tulang yang cepat pada tahap awal terapi glukokortikoid, disertai dengan peningkatan risiko patah tulang pada periode awal tersebut. Kehilangan massa tulang tercepat terjadi pada tahun pertama penggunaan steroid yang dapat mencapai 20% dalam 1 tahun. Insiden fraktur akibat osteoporosis pada pengguna steroid tidak diketahui secara pasti. Dari berbagai penelitian, diketahui bahwa penggunaan prednison lebih dari 7,5 mg/hari akan menyebabkan osteoporosis pada banyak penderita.⁴

Sindrom Cushing menggambarkan suatu sindrom yang ditandai khas oleh obesitas tubuh, hipertensi, kelemahan dan keletihan, amenore, hirsutisme, striae abdominal keunguan, edema, glukosuria, osteoporosis, dan tumor basofilik hipofisis.⁵ Sindrom Cushing dapat terjadi secara primer maupun sekunder. Penyebab primer sindrom Cushing adalah akibat kelebihan produksi hormon glukokortikoid tubuh (baik disebabkan oleh stimulasi Adrenocorticotropin hormone (ACTH) atau tidak), sedangkan penyebab sekunder dari sindrom ini adalah asupan eksogen hormon glukokortikoid yang berlebihan secara kronis atau yang lebih dikenal dengan istilah sindrom Cushing Iatrogenik.⁶ Sindrom Cushing iatrogenik memiliki angka kejadian yang lebih tinggi dibanding sindrom Cushing dengan penyebab yang lain. Yang dapat menjadi pembeda sindrom Cushing iatrogenik dengan penyebab lainnya adalah pada proses perjalanan penyakitnya, dimana manifestasi gejala-gejala klinis dapat terbentuk lebih cepat pada Cushing iatrogenik, sedangkan pada sindrom Cushing penyebab lainnya biasanya terjadi secara lebih gradual.⁶

Diagnosis Rheumatoid Arthritis

Manifestasi klinis yang dapat ditimbulkan dari arthritis rheumatoid diantaranya; Radang sendi (merah, bengkak, nyeri) yang umumnya menyerang sendi-sendi kecil, lebih dari empat sendi (poliartrikular) dan simetris, kaku pada pagi hari yang berlangsung lebih dari 1 jam atau membaik dengan beraktivitas^{2,3}. Terdapat gejala konstitusional seperti kelemahan, kelelahan, anoreksia, dan demam ringan. Penderita arthritis rheumatoid pada umumnya datang dengan keluhan nyeri dan kaku pada banyak sendi, walaupun ada sepertiga penderita mengalami gejala awal pada satu atau beberapa sendi saja. Walaupun tanda kardinal inflamasi (nyeri, bengkak, kemerahan, dan teraba hangat) mungkin ditemukan pada awal penyakit atau selama kekambuhan (flare), namun kemerahan dan perabaan hangat mungkin tidak dijumpai pada arthritis rheumatoid yang kronik.^{2,3}

Saat ini diagnosis arthritis rheumatoid mengacu pada kriteria diagnosis menurut American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism 2010, diagnosis arthritis rheumatoid ditegakkan jika pasien memiliki skor 6 atau lebih.⁶ yaitu;

Tabel 1: Kriteria klasifikasi arthritis rheumatoid ACR/EULAR 2010

		Skor
A	Keterlibatan sendi	
	1 Sendi besar	0
	2-10 sendi besar	1
	1-3 sendi kecil (dengan/tanpa keterlibatan sendi besar)	2
	4-10 sendi kecil (dengan/tanpa keterlibatan sendi besar)	3
	5	
	Lebih besar dari 10 sendi (minimal 1 sendi kecil)	
B	Serologi (minimal 1 hasil lab diperlukan untuk klasifikasi)	
	RF dan ACPA negatif	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 dan CRP abnormal	1
D	Lamanya sakit	
	Kurang 6 minggu	0
	6 minggu atau lebih	1

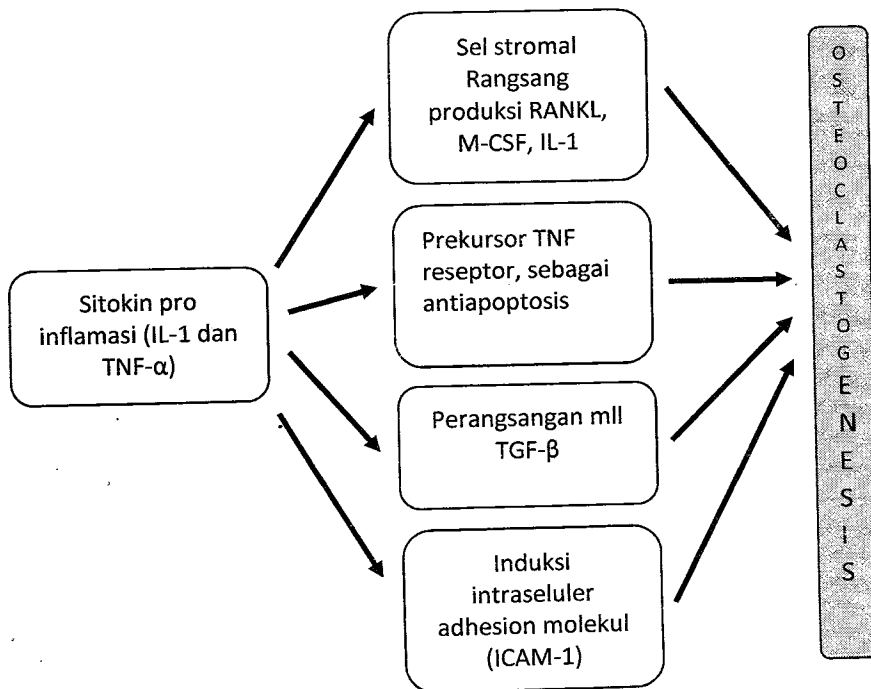
Patofisiologi Osteoporosis pada Rheumatoid Arthritis

Paling tidak ada dua mekanisme penting terjadinya osteoporosis karena Rheumatoid Arthritis : adanya proses inflamasi yang mempengaruhi peningkatan sitokin proinflamasi dan adanya pemakaian glukokortikoid pada pasien rheumatoid Arthritis.

Inflamasi sistemik ini dikatakan ada hubungannya dengan penurunan massa tulang, yang sering berhubungan dengan penyakit kronik (Varboom, L.G. *et al.* 2009). Sitokin proinflamasi yang diaktivasi oleh leukosit dapat menginduksi dan aktivasi osteoclast. Sitokin proinflamasi diproduksi oleh makrofag dan limfosit, beberapa sitokin tersebut adalah TNF- α , IL-6, IL-11, IL-15 dan IL-17. Inflamasi sistemik ini khususnya berhubungan dengan proses

osteoclastogenesis oleh sistem OPG/RANK/RANKL (McLean, R.R. 2009 and Bai, P. et al. 2011).

Kemampuan osteoclast untuk diferensiasi, aktivasi, dan kemampuan survive dari osteoclast yang diregulasi oleh keseimbangan antara RANKL dan osteoprotegrin meningkat. Sitokin proinflamasi yang penting adalah TNF- α dan IL-1. Mekanisme aktivasi TNF- α untuk mengaktifasi osteoclast paling tidak melalui dua jalur yaitu melalui sel stromal dan perkusor osteoclast yang mengekspresikan reseptor TNF (Moore, J.C. et al. 2010). Proses penting adalah ketika sel stromal di ekspos oleh TNF- α maka akan memproduksi RANKL, M-CSF dan IL-1 yang merangsang formasi dan aktivasi osteoclast. TNF- α juga memiliki sifat antiapoptosis sehingga dapat memperpanjang masa hidup osteoclast. Mekanisme lainnya adalah dengan perangsangan osteoclast secara langsung melalui perkusornya melalui aktivasi transforming growth factor (TGF- β) (Locativa, P.G.S. De Farias, M.L.F. 2010).



Gambar 5.1. Mekanisme inflamasi sebagai penyebab osteoporosis (modifikasi dari Locativa, P.G.S and De Farias, M.L.S, 2010)

Mekanisme lain adalah terjadinya inflamasi jaringan yang menginduksi intraselular adhesion molekul (ICAM-1) pada sel endothel. Molekul ini dapat mengikat leukosit pada pembuluh darah, yang menghasilkan akumulasi leukosit pada pembuluh darah yang dapat memproduksi TNF- α . Aktivasi sel T ini disamping dapat mengekspresikan RANKL juga dapat

menginduksi maturasi osteoclast (gambar 11) (Théoleyre, S.et al. 2004 and Locativa, P.G.S. De Farias, M.L.F. 2010)

Mekanisme aktivasi sel T melalui RANKL sebagai perkursor osteoklas. Prekursor osteoklas ini, seperti anggota lain dari/monosit keluarga makrofag, keduanya merupakan sumber dan target dari aktifitas sitokin. Dengan demikian, kedua sitokin penting yang merangsang osteoklas adalah reseptor NF- κ B ligan (RANKL) dan macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) (juga dikenal sebagai CSF-1), masing-masing yang diproduksi oleh sel stroma. RANKL adalah anggota homotrimeric dari superfamili TNF merupakan sitokin osteoclastogenic yang penting. Perkursor ini merupakan suatu protein transmembran pada osteoblas dan produksinya ditingkatkan oleh osteoklas-stimulating agen seperti hormon paratiroid dan TNF- α . Dalam keadaan fisiologis RANKL berinteraksi dengan reseptornya, RANK, pada osteoklas, hal ini menjelaskan proses hubungan antara dua sel tersebut selama osteoklastogenesis. Dalam kondisi patologis, seperti kondisi inflamasi, RANKL juga dipresentasikan oleh limfosit T. Bahkan, sel T yang memproduksi RANKL merupakan penyumbang utama untuk peradangan untuk dimulainya proses resorpsi tulang (Teitelbaum,S.L. 2006).

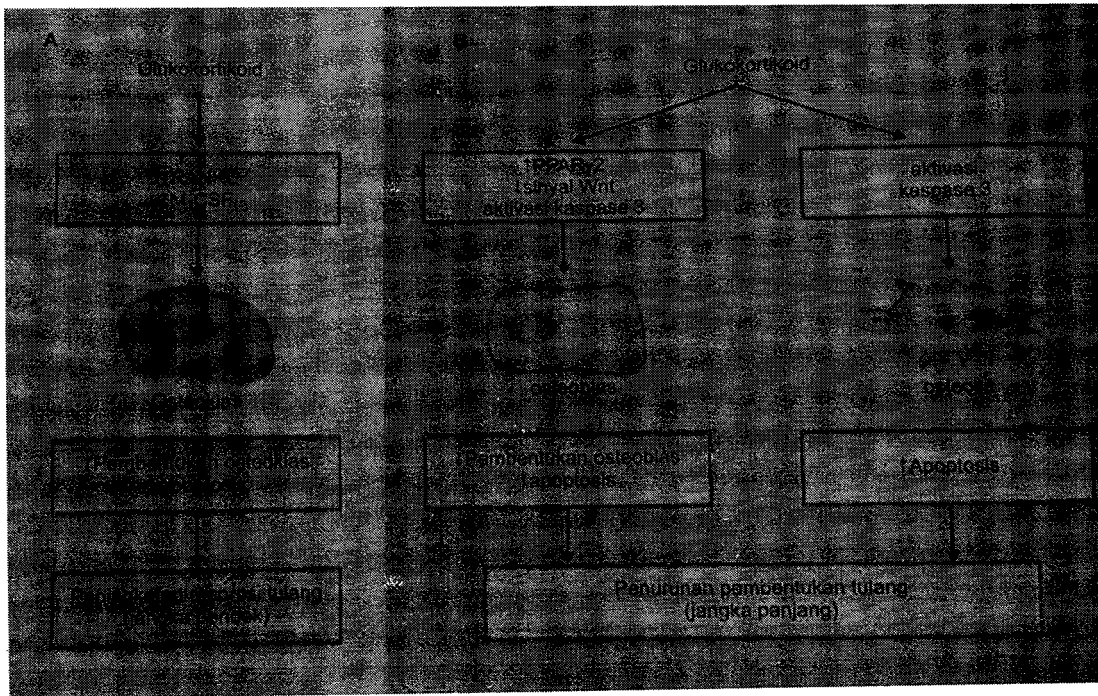
Sifat unik dari osteoclastogenic RANKL adalah karena gambaran struktural spesifik dari domain komponen loop eksternal yang memungkinkannya untuk dikenali melalui reseptornya. Aktivasi RANK, melibatkan *TNF-reseptor associated protein* (TRAFs). Aktivitas osteoklas dan fungsinya juga diatur oleh LIM domain-hanya protein, FHL2, yang mengikat TRAF6 dan dengan demikian menghambat hubungannya dengan RANK. FHL2 tidak terdeteksi dalam osteoklas naif in vivo tetapi muncul di bawah pengaruh RANKL atau pada hewan dengan inflamasi (Teitelbaum,S.L. 2006).

Mekanisme osteoklastogenesis yang diinduksi oleh faktor nekrosis tumor (TNF) - α /IL-1. TNF- α berinteraksi dengan reseptor P55 nya (TNFR) baik pada stroma dan sel-sel prekursor osteoklas dalam bentuk makrofag sumsum tulang. Aktivasi TNFR merangsang ekspresi makrofag colony-stimulating factor (M-CSF) oleh sel stroma, yang menempati reseptornya, c-Fms, pada prekursor osteoklas. Sinyal melalui p38 mitogen activator protein kinase, TNF- α juga menginduksi sintesis IL-1 melalui sel stroma, yang meningkatkan fungsi regulasi reseptornya sendiri, IL-1RI. Adanya IL 1RI dapat mengaktifkan p38, yang merangsang produksi RANKL. Dalam makrofag, TNF- α meningkatkan ekspresi RANK dan sintesis IL-1, yang fungsional reseptornya diregulasi oleh tiga sitokin yang sama, juga dengan cara p38 dependent. Induksi sel-sel ini merupakan faktor yang menentukan fenotip osteoklas (gambar.12) (Teitelbaum,S.L. 2006).

Dalam keadaan inflamasi, terjadi resorpsi yang agresif, hal ini mencerminkan kapasitas RANKL untuk mengaktifkan osteoklas menjadi matur karena proses perangsangan osteoklas untuk berdiferensiasi. Peran penting RANKL dalam proses osteoclastogenesis sebenarnya diikuti juga adanya sekresi protein lainnya, yaitu osteoprotegerin (OPG). OPG, seperti RANKL, yang disintesis oleh osteoblas dan prekursor mereka, juga merupakan anggota dari superfamili TNF. OPG bekerjasama dengan RANKL dan berfungsi sebagai penghambat reseptor, bersaing dengan RANK untuk menempati ligan. Overekspresi OPG menghasilkan pendudukan osteoklast dan menyebabkan osteopetrosi. Pada percobaan tikus dengan penghilangan gen OPG, *Tnfrsf11b*, hasilnya adalah osteoporosis parah karena jumlah dan aktivitas osteoklas meningkat. Beberapa agen resorptive yang sama yang akan meningkatkan sekresi RANKL dan menekan produksi OPG, rasio dari dua molekul menentukan tingkat resorpsi tulang pada berbagai kondisi patologis (Locativa, P.G.S. De Farias, M.L.F. 2010 and Mundy, G.R. 2007).

Faktor lain adalah pemakaian Glukokortikoid. Glukokortikoid dapat mempengaruhi sel-sel tulang secara langsung melalui berbagai mekanisme yaitu stimulasi osteoklastogenesis, menurunkan fungsi dan umur osteoblast, meningkatkan apoptosis osteoblast dan mengganggu pembentukan proosteoblast.⁷ Kehilangan massa tulang akibat glukokortikoid paling besar terjadi pada 6 sampai 12 bulan pertama terapi. Kehilangan massa tulang trabekular 20% sampai 30% terjadi pada tahun pertama pemakaian glukokortikoid. Pemakaian glukokortikoid juga terbukti meningkatkan risiko fraktur, walaupun dengan dosis rendah⁸

Glucocorticoid induced osteoporosis akibat glukokortikoid terjadi akibat peningkatan resorpsi tulang yang menyebabkan peningkatan kecepatan remodeling tulang, disertai dengan penurunan pembentukan tulang yang terjadi selama terapi glukokortikoid. Proses tersebut meliputi peningkatan produksi *macrophage stimulating factor* dan *receptor activator of nuclear factor κ B ligand* (RANKL) oleh sel-sel osteoblast, dan *downregulation* osteoprotegerin (OPG) sehingga terjadi peningkatan osteoklastogenesis dan bertambah panjangnya umur osteoklast. Selain itu terbukti bahwa pemakaian glukokortikoid jangka panjang berkaitan dengan menurunnya osteoblastogenesis dan meningkatnya apoptosis osteoblast.¹⁰ Absorpsi kalsium menurun akibat pengaruh steroid, disertai dengan penurunan reabsorpsi kalsium pada tubulus ginjal. Selain itu juga terjadi gangguan pada sekresi *hypothalamic gonadotropin-releasing hormone* yang menyebabkan penurunan kadar testosteron dan estradiol serum¹¹



Gambar 2. Efek langsung glukokortikoid terhadap osteoklast dan osteoblast pada osteoporosis akibat glukokortikoid.¹⁰

Pengaruh glukokortikoid terhadap *bone mineral density* (BMD) dapat diukur dengan akurat menggunakan *dual energy X-ray absorptiometry* (DXA) pada tulang belakang lumbal, tulang femur proksimal dan lengan bawah distal. Perubahan dini penurunan massa tulang akibat glukokortikoid terjadi pada tulang belakang karena lebih banyak tersusun oleh tulang trabekular. Pemeriksaan BMD dan DXA dianjurkan segera dilakukan pada subjek yang mendapat terapi glukokortikoid.⁹

Kesimpulan:

Reumatoid arthritis merupakan salah satu penyakit peradangan yang menyebabkan adanya inflamasi sistemik. Adanya proses inflamasi sistemik dan pemakaian glukokortikoid dapat menyebabkan terjadinya osteoklastogenesis yang dapat memicu osteoporosis.

Daftar Pustaka:

1. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines. Guidelines for the management of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 39; 713-31
2. American college of rheumatology subcommittee on rheumatoid arthritis guidelines. Guidelines for the management of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 46; 328—16
3. Tubon GJ, Youinou P, Saraux A. The environment, geo-epidemiology, and autoimmune disease: rheumatoid arthritis. *J autoimmune* 2010; 35(1): 10-4

4. Lems WJ, Jacobs JWG, Bijlsma JWJ. Corticosteroid-induced osteoporosis. *Rheumatology in Europe*. 1995; 24 (supp; 2) : 76-9
5. William GH, Dluhy RG. Penyakit korteks adrenal. Dalam: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, et al. Prinsip-Prinsip Ilmu Penyakit Dalam Harrison, vol. 5, edisi ke-13. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran ECG; 2014: 2176
6. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits, Felson T, Bingham III CO et AL. 2010 rematoid arthritis classification criteria an american college of rheumatology/European League Againsts Rheumatism Collaborative Initiative. *Arthritis rheum* 2010; 62: 2569-81
7. Hopkins Rachel L, Leinung Matthew C. Exogenous Cushing's Syndrome and Glucocorticoid Withdrawal. In: *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* no 34; 2005: 371-84
8. Fitzpatrick LA. Secondary causes of osteoporosis. *Mayo Clin Proc* 2002;77;453-468
9. Yeap SS, Hosking DJ. Management of cortocosteroid-induced osteoporosis. *Rheumatology* 2002;41:1088-1094
10. Suryana PBP. Osteoporosis akibat glukokortikoid. Dalam: Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Jilid II, Edisi ke-6. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Penyakit Dalam FKUI; 2104: 3645
11. Sambrook PN. Glucocorticoid-induced osteoporosis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (Eds). *Rheumatology*, 4th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2008:1969-1975
12. Ringe JD, Dorst A, Faber H, Ibach K, Preuss J. Three monthly ibandronate bolus injection offers favourable tolerability and sustained efficacy advantage over two years in established corticosteroid-induce osteoporosis. *Rheumatology* 2003;42:743-749.
13. Buckley LM, Leib ES, Carturalo KS, Vacek PM, Cooper SM. Calcium and Vitamin D3 supplementation prevents bone loss in the spine secondary to low dose corticosteroids in patient with rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1996;125:961-968
14. Yeap SS, Hosking DJ. Management of cortocosteroid-induced osteoporosis. *Rheumatology* 2002;41:1088-1094
15. Compston J. Management of glucocorticoid induced osteoporosis. *J Nat Rev Rheumatol* 2010;6:82-88
16. Hopkins Rachel L, Leinung Matthew C. Exogenous Cushing's Syndrome and Glucocorticoid Withdrawal. In: *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* no 34; 2005: 371-84

17. Arlt W. Disorders of the Adrenal Cortex. In : Longo Dan L., Kasper Dennis L., Jameson J. Larry, Fauci Anthony S., Hauser Stephen L., Loscalzo Joseph , eds Harrison's Principles of Internal Medicine. Jilid II. 18th edition. McGraw Hill Medical, New York 2012 ; 2945-49.
18. Young W F. Cushing syndrom-clinical finding. In: The Netter Collection of Medical Illustration: Endocrine System, Vol 2, 2nd Ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011: 76
19. National collaborating center for chronic conditions. Rematoid arthriti national clinical guideline for management and treatment in adults. Royal College of Physicians. London. 2009