

## Hubungan Penurunan Nilai Densitas Mineral Tulang dengan Kepatuhan Terapi Metilprednisolon Pasien Artritis Reumatoид dan Lupus Eritematosus Sistemik

Anisyah Achmad<sup>1</sup>, Bagus P. P. Suryana<sup>2</sup>, Niela R. Amalia<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departemen Farmasi Klinis, Jurusan Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia, <sup>2</sup>Departemen Reumatologi, Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia/RSUD dr. Saiful Anwar, Malang, Indonesia

### Abstrak

Metilprednisolon merupakan glukokortikoid yang memiliki efek samping penurunan densitas mineral tulang (DMT). Tingkat kepatuhan berhubungan dengan terjadinya efek. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan penurunan nilai DMT dengan kepatuhan terapi metilprednisolon pada pasien artritis reumatoид dan lupus eritematosus sistemik. Penelitian ini dilakukan pada 43 pasien di Poliklinik Rheumatologi RSUD dr. Saiful Anwar Malang pada bulan Desember 2016–Januari 2017 dan termasuk penelitian deskriptif noneksperimental dengan analisis kualitatif dan kuantitatif menggunakan metode *cross-sectional*. Data diambil dari rekam medis pasien dan wawancara. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah perempuan berusia 31–50 tahun, menggunakan terapi metilprednisolon minimal selama 3 bulan serta memiliki data DMT. Kriteria eksklusi adalah *menopause*, riwayat fraktur tulang, merokok, mengonsumsi alkohol, sindrom *cushing*, hipertiroidisme, hiperparatiroidisme, gangguan kelenjar pituitari, dan osteoarthritis serta mengonsumsi obat bisfosfonat, heparin, anti-konvulsan, dan thiazid. Analisis data menggunakan uji korelasi *Pearson* dan regresi linier. Terdapat hubungan antara kepatuhan dengan area DMT *Spine-L1* ( $r = -0,313$ ;  $p=0,041$ ), *Spine-L2* ( $r = -0,349$ ;  $p=0,022$ ), *Spine-L3* ( $r = -0,375$ ;  $p=0,013$ ), dan total *spine* ( $r = -0,380$ ;  $p = 0,012$ ). Metilprednisolon sensitif pada jaringan tulang trabekular yang menyusun area *lumbar spine* dibandingkan tulang kortikal. Hubungan rendah ( $r$ ) antara tingkat kepatuhan dan DMT disebabkan sosial ekonomi, perawatan kesehatan, karakteristik penyakit, dan genetik. Kepatuhan terapi metilprednisolon menurunkan nilai DMT (*lumbar spine*) yang berakibat meningkatkan osteoporosis.

**Kata kunci:** Artritis reumatoид, densitas mineral tulang, eritematosus sistemik, kepatuhan, lupus metilprednisolon

### The Relationship of Lowering the Values of Bone Mineral Density in Methylprednisolone Medication Adherence on Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus Patients

### Abstract

Methylprednisolone is a glucocorticoid which has a side effect of decreasing bone mineral density (DMT). The degree of compliance relates to the occurrence of effects. The objective of this study was to investigate the association of DMT impairment with adherence to methylprednisolone therapy in patients with rheumatoid arthritis (AR) and systemic lupus erythematosus (LES). The research was conducted to 43 patients in Rheumatology Polyclinic of dr. Saiful Anwar (RSSA) Malang. The study was conducted in December 2016–January 2017 and included nonexperimental description with qualitative and quantitative analysis using cross sectional method. The data were taken from the patient's medical record and interview. The inclusion criteria in this research were women, aged 31–50 years, using metilprednisolone therapy for at least three months and have mineral bone density data. Exclusion criteria were menopause, history of bone fracture, smoking, alcohol consumption, cushing syndrome, hyperthyroidism, hyperparathyroidism, pituitary gland disorders, and osteoarthritis and taking drugs bisphosphonates, heparin, anti-convulsants, and thiazid. Data analysis used person correlation and linear regression. There was a significant correlation between adherence to the Spine-L1 DMT area ( $r = -0.313$ ;  $p=0.041$ ), Spine-L2 ( $r = -0.349$ ;  $p=0.022$ ), Spine-L3 ( $r = -0.375$ ;  $p=0.013$ ), and total spine ( $r = -0.380$ ;  $p=0.012$ ). Methylprednisolone is sensitive to trabecular bone tissue that makes up the lumbar spine area compared to cortical bone. The low association ( $r$ ) between adherence and DMT is due to socioeconomic, health care, disease characteristics, and genetics. Compliance of methylprednisolone therapy decreases the value of DMT (lumbar spine) which increased in osteoporosis.

**Keywords:** Bone mineral density, medication adherence, methylprednisolone, reumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus

**Korespondensi:** Anisyah Achmad, S.Si., Apt., Sp.FRS, Departemen Farmasi Klinis, Jurusan Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Malang, Jawa Tengah 65145, Indonesia, email: anisyah.achmadmasduki@gmail.com

Naskah diterima: 24 Oktober 2017, Diterima untuk diterbitkan: 4 Februari 2018, Diterbitkan: 1 Juni 2018

## Pendahuluan

Artritis reumatoid (AR) merupakan penyakit autoimun yang ditandai peradangan kronis pada sendi simetris.<sup>1</sup> Prevalensi terjadinya AR di Indonesia khususnya daerah Malang yaitu sekitar 0,5% di daerah kotamadya dan 0,6% di daerah kabupaten.<sup>2</sup>

Lupus eritematosus sistemik (LES) adalah penyakit rematik autoimun kronis yang ditandai dengan adanya inflamasi yang tersebar luas dan dapat memengaruhi setiap organ atau sistem di dalam tubuh.<sup>3</sup> Prevalensi terjadinya LES di RSUP Cipto Mangunkusumo Jakarta yaitu sekitar 1,4%, sedangkan di RS Hasan Sadikin Bandung yaitu sekitar 10,5%. Hingga saat ini belum ada data epidemiologi LES di daerah Malang.<sup>4</sup>

Metilprednisolon (MP) adalah salah satu terapi imunosupresan yang dapat digunakan untuk terapi AR dan LES.<sup>1</sup> Salah satu efek samping dari terapi ini adalah penurunan nilai densitas mineral tulang (DMT) yang dapat diketahui melalui pengecekan *Dual Energy X-Ray Absorptiometry* (DEXA).<sup>5,6</sup>

DMT merupakan cara pengukuran kalsium (mineral tulang) di dalam jaringan biologis dengan satuan g/cm<sup>2</sup>, dan berhubungan dengan kekuatan tulang, kapasitas beban tulang, serta risiko patah tulang. Penilaian DMT dapat dinyatakan dengan T-skor, dengan nilai T-skor -1 sampai dengan -2,5 tergolong ke dalam ostopenia, sedangkan nilai lebih dari -2,5 tergolong osteoporosis. Beberapa penelitian menyebutkan bahwa terdapat hubungan terapi glukokortikoid jenis prednisolon dengan nilai DMT. Penelitian yang dilakukan oleh Alele *et al.* (2010) menunjukkan adanya hubungan lemah hingga sedang antara dosis total dengan penurunan nilai DMT dan terdapat hubungan yang lemah antara durasi penggunaan steroid dengan penurunan nilai DMT. Penurunan DMT akibat dari penggunaan glukokortikoid sebagai menjadi faktor risiko osteoporosis.<sup>7</sup> Gregorio *et al.* (2006) menyebutkan bahwa

terdapat hubungan yang sangat kuat antara dosis kumulatif terapi prednisolon dengan penurunan nilai DMT.<sup>8</sup>

Tingkat kepatuhan pasien dalam terapi dapat memengaruhi jumlah total dosis yang dikonsumsi. Hal ini dapat berpengaruh pula terhadap efek samping yang dapat ditimbulkan. Kepatuhan adalah ukuran sejauh mana pasien mengikuti intruksi medis, dan hal ini berkaitan dengan faktor psikologi pasien, terapi, sistem kesehatan, pendidikan, lingkungan dan sosial ekonomi.<sup>9</sup> Berdasarkan paparan di atas, maka dilakukan penelitian ini dengan tujuan untuk mengetahui hubungan penurunan nilai DMT dengan kepatuhan terapi metilprednisolon pada pasien AR dan LES.

## Metode

Penelitian ini telah disetujui oleh komisi etik RSUD dr. Saiful Anwar (RSSA) Kota Malang dengan nomor laik etik 400/152/K.3/302/2016. Rancangan penelitian yang digunakan adalah eksperimental deskriptif dengan analisis data kualitatif dan kuantitatif menggunakan metode *cross-sectional*. Peneliti melakukan wawancara untuk mengetahui kepatuhan terapi metilprednisolon pada pasien pada periode Desember 2016 sampai dengan Januari 2017 di Poliklinik Reumatologi RSSA. Instrumen yang digunakan untuk mengukur kepatuhan yaitu kuesioner *Morisky Medication Adherence Scale-8* (MMAS-8). Kuesioner diuji dengan validitas korelasi *product moment Pearson*.

Sampel diambil dengan metode *purposive sampling* melalui pengambilan data rekam medik dan wawancara langsung. Pemberian metilprednisolon dilakukan oleh klinisi secara rutin setiap satu bulan dan masuk ke dalam Formularium Nasional 2017. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah pasien berjenis kelamin perempuan yang bersedia mengikuti penelitian dengan menandatangani lembar persetujuan (*informed consent*), berusia 31–50 tahun, dan memiliki data DMT setelah

**Tabel 1 Karakteristik Sampel**

| Karakteristik sampel           | Jumlah pasien (n) |     | Percentase (%) |     |
|--------------------------------|-------------------|-----|----------------|-----|
|                                | AR                | LES | AR             | LES |
| <b>Jenis penyakit</b>          | 13                | 30  | 30%            | 70% |
| <b>Persebaran Usia (tahun)</b> |                   |     |                |     |
| 31–35                          | 2                 | 16  | 15%            | 53% |
| 36–40                          | 1                 | 5   | 8%             | 17% |
| 41–45                          | 6                 | 6   | 46%            | 20% |
| 46–50                          | 4                 | 3   | 31%            | 10% |
| <b>Densitas Mineral Tulang</b> |                   |     |                |     |
| Normal                         | 1                 | 0   | 8%             | 0%  |
| Osteopenia                     | 7                 | 23  | 54%            | 77% |
| Osteoporosis                   | 5                 | 7   | 38%            | 23% |

Keterangan: AR=Artritis reumatoid, LES=Lupus eritematosus sistemik

penggunaan metilprednisolon minimal tiga bulan. Kriteria eksklusinya antara lain pasien *menopause*, memiliki riwayat fraktur (patah tulang), merokok dan/atau mengonsumsi alkohol, memiliki penyakit lain seperti sindrom *cushing*, hipertiroidisme, hiperparatiroidisme, gangguan kelenjar pituitari, dan osteoarthritis yang dapat mengganggu nilai DMT, serta mengonsumsi obat-obatan lainnya (bifosfonat, heparin, anti-konvulsan dan obat thiazid). Data demografi pasien yang diambil dalam penelitian ini yaitu usia. Pada penelitian ini juga dihitung persentase kejadian osteopenia dan osteoporosis melalui sebaran dosis total, durasi dan kepatuhan terapi metilprednisolon.

Data dianalisis dengan korelasi Pearson ( $p < 0,05$  dengan koefisien korelasi  $r > 0,6$ ) dan dilanjutkan dengan regresi linier. Variabel terikat yaitu area pengecekan DMT (*Spine-L1*, *Spine-L2*, *Spine-L3*, *Spine-L4*, total *spine*, *femoral neck*, *wards triangle*, *trochanter*), dan variabel bebas yaitu tingkat kepatuhan. Nilai DMT berupa data numerik dengan skala interval-rasio sedangkan nilai kepatuhan merupakan

data numerik dengan skala ordinal.

## Hasil

Pada penelitian ini didapatkan 43 pasien AR dan LES yang sesuai dengan kriteria inklusi. Hasil penelitian seperti tercantum pada Tabel 1 menunjukkan jumlah pasien pada kelompok LES lebih banyak dibandingkan AR dengan rata-rata usia 36 tahun (LES) dan 42 tahun (AR). Pada kelompok LES dan AR, kejadian osteopenia menempati jumlah persentase tertinggi, yaitu 77% (LES) dan 54% (AR).

Berdasarkan Tabel 2, pasien dengan DMT osteoporosis memiliki durasi dan dosis total penggunaan metilprednisolon paling tinggi dibandingkan kelompok DMT osteopenia dan normal. Persentase tingkat kepatuhan tertinggi pada kelompok osteopenia adalah kategori sedang, begitu juga pada kelompok osteoporosis dan normal.

Berdasarkan Tabel 3, terdapat hubungan signifikan antara dosis total dengan *Spine-L2* dan *Spine-L3*, yaitu semakin tinggi dosis total

**Tabel 2 Data Persebaran Dosis Total, Durasi Penggunaan Metilprednisolon, dan Tingkat Kepatuhan**

| Kategori DMT | Jumlah Pasien (n = 43) | Dosis Total (mg) | Durasi (hari) | Tingkat Kepatuhan |        |        |
|--------------|------------------------|------------------|---------------|-------------------|--------|--------|
|              |                        |                  |               | Rendah            | Sedang | Tinggi |
| Osteopenia   | 30                     | 7167             | 1033          | 27%               | 50%    | 23%    |
| Osteoporosis | 12                     | 11464            | 1729          | 0%                | 50%    | 50%    |
| Normal       | 1                      | 1092             | 205           | 0%                | 100%   | 0%     |

**Tabel 3 Hubungan Dosis Total dan Durasi dengan DMT**

| Lokasi Pemeriksaan | Dosis Total |   | Durasi |        |       |
|--------------------|-------------|---|--------|--------|-------|
|                    | DMT         | r | p      | r      | p     |
| Spine-L1           | -0,268      |   | 0,083  | -0,309 | 0,043 |
| Spine-L2           | -0,315      |   | 0,040  | -0,372 | 0,014 |
| Spine-L3           | -0,310      |   | 0,043  | -0,339 | 0,026 |
| Spine-L4           | -0,159      |   | 0,307  | -0,174 | 0,264 |
| Total Spine        | -0,284      |   | 0,065  | -0,325 | 0,034 |
| Femoral Neck       | -0,081      |   | 0,604  | -0,168 | 0,281 |
| Ward's Triangle    | 0,097       |   | 0,536  | 0,002  | 0,991 |
| Trochanter         | -0,043      |   | 0,782  | -0,123 | 0,433 |

dapat menurunkan nilai DMT, sedangkan hubungan signifikan antara durasi dengan nilai DMT ditunjukkan pada *Spine-L1*, *Spine-L2*, *Spine-L3* dan total *spine*. Semakin lama durasi penggunaan terapi metilprednisolon dapat menurunkan nilai DMT. Hasil tingkat kepatuhan berdasarkan pada Tabel 4 diperoleh hasil kepatuhan tertinggi pada kelompok AR (46%) dan LES (53%) yaitu sedang.

Berdasarkan analisis statistik menggunakan uji korelasi Pearson (Tabel 5), terdapat aktivitas penurunan nilai DMT pada area *lumbar spine* (L1–L2, L3 dan total *spine*). Penurunan nilai ini menunjukkan peningkatan pada kepatuhan penggunaan terapi metilprednisolon, sehingga semakin tinggi tingkat kepatuhan maka akan semakin rendah nilai DMT. Hubungan antara penurunan DMT dengan kepatuhan terjadi dalam kategori rendah yang dapat dilihat dari nilai koefisien korelasi (r).

## Pembahasan

Kepatuhan terapi metilprednisolon dapat dilihat berdasarkan hasil kuesioner *Morisky Medication Adherence Scale-8* (MMAS-8). Selain itu,

kepatuhan juga dihitung dari jumlah dosis total dan durasi penggunaan obat. Pada penelitian ini, terapi metilprednisolon diberikan dengan dosis yang berbeda pada pasien AR dan LES (4 mg, 8 mg, 16 mg) dengan durasi pemberian satu, dua atau pun tiga kali sehari, namun peneliti tidak menggolongkan tiap dosis atau durasi karena semuanya dihitung secara total (penggunaan metilprednisolon dalam waktu 4 bulan).

Hasil penelitian ini menyatakan bahwa terdapat hubungan antara dosis total dengan *Spine-L2* dan *Spine-L3*, sedangkan durasi dengan nilai DMT ditunjukkan pada *Spine-L1*, *Spine-L2*, *Spine-L3* dan total *spine*. Penelitian yang dilakukan oleh Gilboe *et al.* (2000) pada 75 pasien AR dan 75 pasien LES dengan usia  $\leq 70$  tahun menunjukkan bahwa terdapat hubungan signifikan lemah hingga sedang antara dosis total glukokortikoid dengan DMT *lumbar spine* dan tidak berhubungan secara signifikan pada *femoral neck*, serta terdapat hubungan yang lemah antara durasi dengan DMT.<sup>7</sup> Begitu juga dengan penelitian meta-analisis Gregorio *et al.* (2006) menyebutkan bahwa terdapat hubungan yang sangat kuat

**Tabel 4 Persebaran Tingkat Kepatuhan Pasien**

| Tingkat Kepatuhan | Jumlah Pasien |            | Percentase |     |
|-------------------|---------------|------------|------------|-----|
|                   | AR (n=13)     | LES (n=30) | AR         | LES |
| Rendah            | 3             | 4          | 23%        | 13% |
| Sedang            | 6             | 16         | 46%        | 53% |
| Tinggi            | 4             | 10         | 31%        | 33% |

Keterangan: AR=Artritis reumatoid, LES=Lupus eritematosus sistemik

**Tabel 5 Aktivitas Penurunan Nilai DMT dengan Tingkat Kepatuhan Terapi Metilprednisolon**

| Lokasi Pemeriksaan DMT | Tingkat Kepatuhan |       |
|------------------------|-------------------|-------|
|                        | r                 | p     |
| Spine-L1               | -0,313            | 0,041 |
| Spine-L2               | -0,349            | 0,022 |
| Spine-L3               | -0,375            | 0,013 |
| Spine-L4               | -0,282            | 0,067 |
| Total Spine            | -0,380            | 0,012 |
| Femoral Neck           | -0,103            | 0,510 |
| Ward's Triangle        | -0,045            | 0,775 |
| Trochanter             | -0,043            | 0,782 |

antara dosis kumulatif dengan penurunan nilai DMT *lumbar spine*.<sup>8</sup> Pada penelitian ini juga disebutkan bahwa risiko patah tulang akan meningkat pada penggunaan glukokortikoid 3–6 bulan.

Metilprednisolon (MP) adalah salah satu obat golongan glukokortikoid yang memiliki mekanisme antara lain untuk menghambat penyerapan kalsium dalam sistem pencernaan, menekan respon *calcitonin*, meningkatkan reabsorbsi tulang, merangsang *osteoclasia*, serta menurunkan laju pembentukan tulang. Penggunaan MP tidak hanya menyebabkan banyak kehilangan tulang, akan tetapi juga mengumpulkan lemak di dalam sumsum tulang dalam jumlah yang besar, sehingga dapat menurunkan pembentukan osteoblas dari *mesenchymal stem cell* (MSC) melalui penurunan osteoprogenitor. Pemberian MP dalam dosis yang tinggi akan menginduksi kematian sel-sel osteoblas dan osteosit sehingga dapat meningkatkan kejadian patah tulang akibat banyaknya proses pemecahan sel tulang yang tidak diimbangi dengan pembentukan sel tulang yang baru.<sup>9–10</sup> Hal ini menyebabkan DMT akan menurun dan meningkatkan kejadian osteoporosis.

Dari hasil analisis statistik antara tingkat kepatuhan penggunaan MP dengan nilai DMT didapatkan hubungan signifikan pada area *lumbar spine* (L1, L2, L3 dan total *spine*),<sup>5</sup> walaupun hubungan tersebut dalam kategori rendah yang ditunjukkan dengan nilai r (r 0,20–0,399 = rendah). L4 memberikan hasil

yaitu tidak ada hubungan yang signifikan walaupun susunan jaringan tulang L1, L2, L3 dan L4 serupa. Hal ini dapat disebabkan oleh faktor individu seperti umur, efek samping penyakit, genetik, tingkat ekonomi, tingkat pengetahuan, sosial dan budaya.

Adanya hubungan yang signifikan antara kepatuhan penggunaan MP dengan DMT *lumbar spine* disebabkan glukokortikoid lebih sensitif pada jaringan tulang trabekular yang banyak menyusun area *lumbar spine* dibandingkan jaringan tulang kortikal yang banyak tersusun pada area tulang *hip*.<sup>6</sup> Hal ini disebabkan jaringan tulang trabekular secara makroskopis terlihat berlubang-lubang (spons), namun terlihat lebih besar dan mengandung lebih sedikit lamel apabila dilihat secara mikroskopis.<sup>11</sup> Jaringan tulang kortikal terlihat padat secara makroskopis, namun jika dilihat dengan mikroskop terdiri dari sistem *Havers*. Sistem *Havers* terdiri dari kanal *Havers*. Sebuah kanal *Havers* mengandung pembuluh darah, saraf, dan pembuluh limfe, lamela (lempengan tulang yang mengelilingi kanal sentral), kanula (ruang di antara lamela yang mengandung sel-sel tulang atau osteosit dan saluran limfe), dan kanakuli (saluran kecil yang menghubungkan kanula dan kanal sentral, saluran ini mengandung pembuluh limfe yang membawa nutrien dan oksigen ke osteosit).<sup>12</sup> Semua hal di atas menyebabkan penurunan nilai DMT pada bagian-bagian tersebut.

Penggunaan obat secara tidak rutin dapat

meningkatkan progresivitas penyakit AR dan LES dengan gejala-gejala klinik yang beragam seperti nyeri pada tulang, nyeri pada kepala, mual, muntah bahkan pasien menjadi lemah sehingga dapat mengganggu aktivitas sehari-hari, walaupun kepatuhan meminum obat juga akan menimbulkan efek osteopenia sebanyak 54% dan osteoporosis 38% pada pasien AR, serta osteopenia 77% dan osteoporosis 23% pada pasien LES. Keterbatasan dari penelitian ini adalah desain penelitian *cross-sectional* yang digunakan sehingga peneliti tidak dapat menjelaskan dinamika variabel bebas dan terikat dalam waktu yang berbeda.

### Simpulan

Terdapat penurunan nilai DMT *lumbar spine* (L1–L3 dan total *spine*) pada peningkatan kepatuhan terapi metilprednisolon. Tingkat kepatuhan terapi metilprednisolon dapat meningkatkan risiko osteoporosis.

### Pendanaan

Penelitian ini tidak didanai oleh sumber hibah manapun.

### Konflik Kepentingan

Seluruh penulis menyatakan tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan penelitian, kepenulisan (*authorship*), dan atau publikasi artikel ini.

### Daftar Pustaka

1. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res.* 2012;64(6):797–808. doi: 10.1002/acr.21664
2. Indonesian Rheumatology Association. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis (RA). Jakarta: Indonesian Rheumatology Association; 2014
3. Davey P. At a glance medicine. Jakarta: Erlangga Publisher; 2006.
4. Indonesian Rheumatology Association. Diagnosis and management of lupus erythematosus. Jakarta: Indonesian Rheumatology Association; 2011.
5. Zemel BS, Leonard MB, Kelly A, Lappe JM, Gilsanz V, Oberfield S, et al. Height adjustment in assessing dual energy x-ray absorptiometry measurements of bone mass and density in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(3):1265–73. doi: 10.1210/jc.2009-2057
6. Boot AM, de Ridder MA, van der Sluis IM, van Slobbe I, Krenning EP, Keizer-Schrama SM. Peak bone mineral density, lean body mass and fractures. *Bone J.* 2010;46(2):336–41. doi: 10.1016/j.bone.2009.10.003.
7. Alele JD, Kamen DL. The importance of inflammation and vitamin D status in SLE-associated osteoporosis. *Autoimmun Rev.* 2010;9(3):137–9. doi: 10.1016/j.autrev.2009.05.001.
8. de Gregório LH, Lacativa PGS, Melazzi ACC, Russo LAT. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2006;50(4):793–801. doi: 10.1590/S0004-27302006000400024
9. Shi XM, Chutkan N, Hamrick MW, Isales CM. Mechanism of glucocorticoid-induced osteoporosis: An update. *In Tech Open.* 2012;3:41–60 doi: 10.5772/53978
10. Marcus R, Feldman D, Nelson D, Rosen C. Osteoporosis, 3<sup>rd</sup> Edition. London: Elsevier Academic Press; 2007.
11. Cross M, Smith E, Hoy D, Carmona L, Wolfe F, Vos T, et al. The global burden of rheumatoid arthritis: Estimate from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(7):1316–22. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204627.
12. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation

and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus

erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8):2677–86. doi: 10.1002/art.34473.