

TELAAH PUSTAKA

PERANAN IL-6 PADA PATOFISIOLOGI DAN TATA LAKSANA  
ARTRITIS REUMATOID

(THE ROLE OF IL-6 IN PATHOPHYSIOLOGY AND TREATMENT OF  
RHEUMATOID ARTHRITIS)

Hasbi Abdul Rozak<sup>1</sup>, Najirman<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Departemen Ilmu Penyakit Dalam, RSUP Dr. M Djamil Padang, Fakultas Kedokteran  
Universitas Andalas, Padang, Sumatera Barat, Indonesia

<sup>2</sup> Departemen Ilmu Penyakit Dalam Divisi Reumatologi RSUP Dr. M Djamil Padang,  
Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang, Sumatera Barat, Indonesia

Email korespondensi: [hasbirzk@gmail.com](mailto:hasbirzk@gmail.com)

**ABSTRAK**

Artritis Reumatoid (AR) merupakan penyakit autoimun progresif yang disebabkan oleh inflamasi kronik pada berbagai macam sistem dan organ di seluruh tubuh. Tujuan tinjauan Pustaka ini untuk mengetahui peran IL-6 dalam tata laksana dan patofisiologi dalam AR. Penyakit autoimun ini mampu meningkatkan tingkat mortalitas hingga 3 kali lebih tinggi daripada populasi umum. Patofisiologi terjadinya progresifitas penyakit melibatkan berbagai macam sitokin diantaranya yaitu IL-1, IL-6, dan TNF- $\alpha$  memiliki peran utama untuk memicu sel pannus yang dapat merusak tulang rawan secara lokal dan menghambat pembentukan molekul matrik baru melalui zat kolagen dan enzim proteolitik. Kerusakan sendi berkaitan dengan adanya IL-6 yang dihasilkan secara berlebihan pada serum dan fibroblas sinovium. IL-6 juga meningkatkan produksi ligand (RANKL), *receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B* (RANK) yang menginduksi ekspresi mRNA, dan meningkatkan resorpsi melalui interaksi RANK/RANKL/osteoprotegerin. Tinjauan pustaka yang ada membuktikan bahwa tocilizumab yang berperan sebagai anti IL-6R memiliki efektivitas yang paling tinggi, serta memiliki risiko efek samping yang paling rendah dibandingkan DMRAD biologi yang lain.

**Kata kunci** : artritis reumatoid, tata laksana, patofisiologi

**ABSTRACT**

*Rheumatoid Arthritis (AR) is a progressive autoimmune disease caused by chronic inflammation in various systems and organs throughout the body. The aim of this literature review is to determine the role of IL-6 in the management and pathophysiology of AR. This autoimmune disease can increase the mortality rate up to 3 times higher than the general population. The pathophysiology of disease progression involves various types of cytokines, including IL-1, IL-6, and TNF- $\alpha$ , which have a major role in triggering pannus cells which can damage cartilage locally and inhibit the formation of new matrix molecules through collagen substances and proteolytic enzymes. Joint damage is associated with excessive IL-6*

*production in serum and synovial fibroblasts. IL-6 also increases the production of ligand (RANKL), receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B (RANK) which induces mRNA expression, and increases resorption through RANK/RANKL/osteoprotegerin interactions. Literature review that exist has proven that tocilizumab, which acts as an anti-IL-6R, has the highest effectiveness, and has the lowest risk of side effects compared to other biological DMARDs.*

*Keywords: management, pathophysiology, rheumatoid arthritis*

## PENDAHULUAN

Arthritis reumatoid (AR) adalah kondisi autoimun progresif yang berkaitan dengan pembengkakan, nyeri tekan, dan kerusakan sendi sinovial kerusakan deformitas berat yang menyebabkan disabilitas berat. Arthritis reumatoid mampu meningkatkan mortalitas hingga tiga kali lebih tinggi daripada populasi umum. Mortalitas ini umumnya berhubungan dengan meningkatnya kardiovaskular aterosklerotik dan risiko keganasan. Progresifitas dari arthritis rheumatoid dapat menyebabkan kerusakan sendi yang irreversible hingga berdampak pada deformitas, disabilitas, dan kematian.<sup>1,2</sup>

Prevalensi arthritis rheumatoid saat ini yaitu 0,5-1% dari seluruh populasi umum di dunia. Insidensi dan prevalensi AR bervariasi berdasarkan lokasi geografis dan diantara berbagai grup etnik dalam suatu negara. Misalnya, masyarakat asli Amerika, Yakima, Pima, dan suku-suku Chippewa di Amerika Utara dilaporkan memiliki rasio prevalensi dari berbagai studi sebesar 7%. Beda halnya, dengan studi pada populasi di Afrika dan Asia yang menunjukkan prevalensi lebih

rendah sekitar 0,2%-0,4%. Arthritis reumatoid memiliki prevalensi 0,5% sampai 0,8% pada populasi dewasa. Insidensi arthritis reumatoid meningkat seiring usia.<sup>1,3-5</sup>

Telah banyak berkembang pemberian terapi target *Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs* (DMARD) ada pasien AR, salah satunya dengan mekanisme anti *Interleukin-6* (IL-6) mekanisme obat ini bekerja dengan cara menghambat IL-6. Berdasarkan jurnal penelitian Teitsma dan timnya, obat IL-6 memiliki efek yang lebih baik dibandingkan methotrexate dalam mengurangi manifestasi klinis yang dialami oleh pasien, karena bekerja langsung menghambat dari IL-6, dan belum banyak digunakan terutama di Indonesia, Pentingnya tata laksana yang adekuat dan seiringnya berkembangnya kemajuan pengobatan pasien AR, berdasarkan hal tersebut penulis membuat artikel dengan judul peranan IL-6 pada arthritis reumatoid terkait tata laksana dan patofisiologi pada pasien.<sup>2,6</sup>

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Pilihan Terapi DMARD Biologis Pada Arthritis Reumatoid

Peran agen biologik saat ini sudah banyak terbukti memiliki efikasi yang cukup signifikan terhadap pengobatan arthritis reumatoid. Saat ini sudah tersedia berbagai macam agen biologik diantaranya yaitu Anti TNF- $\alpha$  (Etanercept, Infliximab, Golimumab), walaupun terdapat beberapa efek samping yang dapat ditimbulkan seperti pada Tabel 1. Mekanisme agen biologik yang berfungsi menghambat TNF- $\alpha$  sangat berguna secara klinis dalam pengobatan Arthritis reumatoid. Anti TNF- $\alpha$  berperan dalam menghambat TNF- $\alpha$  yang merupakan sitokin pro inflamasi yang diproduksi oleh makrofag dan limfosit dalam jumlah

Sel limfosit B telah diketahui memiliki peran penting pada proses inflamasi kronik yang terjadi dalam kasus rheumatoid arthritis. Terapi antibodi monoklonal terhadap marker sel B, CD 20, menyebabkan deplesi yang cepat dari limfosit B, sehingga terjadi penurunan titer serum faktor rheumatoid serta manifestasi klinis peradangan yang disebabkan oleh proses autoimun pada arthritis

reumatoid. Rekomendasi penggunaan DMARD sintetis dan biologik<sup>7, 20</sup> IL-6R (Tocilizumab). Sitokin IL-1, dan TNF sangat berperan dalam memicu produksi kolagen dan enzim proteolitik oleh sel pannus yang berperan terhadap kerusakan tulang rawan dan menghambat pembentukan matriks yang baru. Peran IL-6 dalam patofisiologi terjadinya kerusakan pada tulang rawan juga cukup signifikan, hal ini dapat terjadi melalui mekanisme peningkatan aktivasi osteoklast yang selanjutnya dapat menyebabkan peningkatan resorpsi tulang, oleh karena itu hambatan terhadap IL-6 juga berperan penting dalam menghambat progresifitas dari arthritis reumatoid. Pada dasarnya terdapat beberapa obat yang dapat berperan dalam menurunkan progresifitas dari arthritis reumatoid, namun beberapa obat tersebut belum beredar di Indonesia seperti anti CTLA-4 (abatacept), anti TNF- $\alpha$  (adalimumab, certolizumab), anti IL-1(anakinra) dan tofacitinib.<sup>7,10</sup>

Tabel 1 DMARD biologik untuk pengobatan Arthritis Reumatoid.<sup>11</sup>

Obat	Mekanisme	Dosis	Waktu Respon	Efek samping	Pemantauan
Etanercept	Anti TNF- $\alpha$	25 mg sc 2x/minggu atau 50 mg sc/minggu	2-12 Minggu	Infeksi,TB, demielinisasi saraf	TB, jamur, infeksi lain; TT, DPL, TFH saat awal lalu tiap 2-3 bulan
Infliximab	Anti TNF- $\alpha$	3 mg/kg iv pada minggu 0,2 &4, kemudian tiap 8 minggu	2-12 Minggu	Infeksi,TB, demielinisasi saraf	TB, demielinisasi saraf TB, jamur, infeksi lain; TT, DPL, TFH saat awal lalu tiap 2-3 bulan
Golimumab	Anti TNF- $\alpha$	50 mg im tiap 4 minggu	2-12 Minggu	Infeksi, TB, demielinisasi saraf	TB, jamur, infeksi lain; TT, DPL, TFH saat awal lalu tiap 2-3 bulan
Rituximab	Anti CD 20	1000 mg iv pada hari 0-15	12 minggu	Reaksi infus, aritmia, HT, infeksi,reaktivasi hepatitis B	TB, jamur, infeksi lain; TT, DPL, TFH saat awal lalu tiap 2-3 bulan
Tocilizumab	Anti Il-6R	8 mg/kg iv tiap 4 minggu	2 minggu	Infeksi, TB, HT, gangguan fungsi hati	TB, jamur, infeksi lain; TT, DPL, TFH, profil lipid saat awal lalu tiap 2-3 bulan

TB = tuberkulosis, TT= tes tuberkulin, DPL =darah perifer lengkap, TFH=tes fungsi hati, HT=hipertensi

Terapi IL-6 Pada Arthritis Reumatoid

Berdasarkan rekomendasi EULAR untuk tata laksana RA dengan *disease-modifying antirheumatic drugs* (DMARD) sintesis atau biologis yang diperbarui pada tahun 2022, penggunaan DMARD biologis (bDMARD) dapat ditambahkan jika target terapi tidak dapat dicapai dengan strategi pengobatan DMARD *conventional synthetic* (cDMARD) atau jika ditemukan faktor prognosis yang buruk. bDMARD yang dapat digunakan pada pengobatan RA berupa *tumor necrosis factor* (TNF)- $\alpha$

*inhibitors*, IL-6 *inhibitors*, blokade kostimulasi sel T dan deplesi sel B (anti CD-20). Sebelum pemberian bDMARD diperlukan pemeriksaan tambahan *tuberculin skin test* dan *interferon-gamma release assays* IGRA untuk menyingkirkan adanya suatu infeksi tuberkulosis.<sup>4,11</sup>

Pasien yang mendapat terapi bDMARD. Apabila sudah tercapai remisi minimal selama 12 bulan, maka disarankan untuk melakukan pemberhentian atau pengurangan. Penurunan dosis secara perlahan telah terbukti lebih baik daripada

penghentian terapi secara mendadak, hal ini dikaitkan dengan risiko flare yang lebih besar pada penghentian bDMARD, sehingga penghentian mendadak terhadap terapi bDMARD dapat berdampak pada progresi kerusakan sendi.<sup>4</sup>

IL-6 sebagai target terapi merupakan salah satu pemilihan pengobatan RA. Efek positif inhibisi IL-6 pada pasien RA sedang hingga berat telah ditemukan pada beberapa studi klinis.<sup>2</sup> Studi preklinis menemukan IL-6 berhubungan dengan demarginasi neutrofil sehingga dapat terjadi efek sebaliknya dengan menghambat pensinyalan IL-6 reseptor. Penurunan kadar IL-6 merupakan marker prognostik yang lebih baik dibandingkan dengan sitokin lain dalam perbaikan hasil luaran klinis pasien RA. Beberapa contoh IL-6 inhibitors yaitu Tocilizumab, sarilumab, clazakizumab, olokizumab, dan sirumab. Tocilizumab dan sarilumab merupakan *inhibitor membrane-bound* atau bentuk soluble IL-6 receptor  $\alpha$  (IL-6R $\alpha$ ) yang telah terbukti dalam pengobatan RA di berbagai negara.<sup>6,12</sup>

Tocilizumab menunjukkan penurunan aktivitas penyakit dan peningkatan skor ACR, meningkatkan kualitas hidup, memperbaiki marker respon fase akut seperti ESR, CRP, dan hemoglobin serta memperbaiki gejala dan tanda RA.<sup>2</sup> Dalam 3 penelitian yang menghentikan tocilizumab terjadi tingkat

flare sebesar 41% setelah 6 bulan, 55% setelah 1 tahun (kombinasi tocilizumab dan metotrekzat), dan 87% pada 1 tahun (monoterapi tocilizumab).<sup>2,4</sup>

Ketersediaan DMARD yang sulit untuk terpenuhi sesuai kebutuhan, seringkali berdampak pada rendahnya angka remisi pada reumatoid arthritis.<sup>4</sup>

Penggunaan DMARD yang paling banyak yaitu sintetik konvensional, sedangkan penggunaan bDMARD hanya 0,3% dan kombinasi DMARD sebanyak 32%. Kelompok bDMARD dengan peran anti IL-6 hingga saat ini yang dapat diberikan secara monoterapi yaitu hanya tocilizumab.<sup>4</sup>

Tocilizumab memiliki efek yang cukup signifikan terhadap pasien reumatoid arthritis yang dominan dengan peran IL-6 seperti pasien dengan amyloidosis AA dan penyakit lainnya. Pemberian tocilizumab menunjukkan angka remisi RA sebesar 35,1% dengan continuation rute selama 3 tahun 68,2%. rekomendasi dosis yang telah terbukti efektif yaitu 4 mg/kgBB setiap 4 minggu secara intravena, kemudian ditingkatkan menjadi 8 mg/kgBB atau 162 mg setiap 2 minggu secara subkutan.<sup>4</sup>

Efek samping yang ditimbulkan dapat berupa infeksi, tuberkulosis, hipertensi, dan gangguan fungsi hati. Sehingga diperlukan pemantauan lipid, SGOT/SGPT dan DPL secara berkala

dalam waktu 4-8 minggu dan 3 bulan setelahnya.<sup>4,13,14</sup>

Nitiyoso pada paparannya yang membandingkan beberapa pilihan pengobatan yaitu DMARD, agen biologi, Janus Kinase Inhibitor, Kortikosteroid dan NSAID dengan hasil luaran berupa remisi dan dilihat adanya perbaikan skor ACR mulai dari 20%, 50% hingga 70%. Penggunaan tocilizumab mendapatkan remisi yang paling tinggi yaitu sebesar RR (ranking relative) 0,89 dengan skor ACR20, ACR50, dan ACR70 berturut-turut 0,532; 0,609; dan 0,470. Efek samping yang terjadi didapatkan 0,352 dan efek saamping yang serius sebesar 0,456.<sup>15</sup>

Setyohadi dkk melakukan penelitian untuk menilai efikasi dan keamanan penggunaan tocilizumab bersamaan dengan metotreksat pada pasien Indonesia yang menderita RA sedang hingga berat yang tidak respon dengan nonbiologis DMARD. Pada penelitian ini menunjukkan bahwa pengobatan dengan tocilizumab baik tunggal maupun kombinasi menggunakan metotreksat berhubungan signifikan dengan perbaikan gejala RA dibandingkan dengan penggunaan DMARD nonbiologis yang digunakan subjek sebelumnya. Selain itu, penggunaannya dinilai aman. Data ini dapat digunakan sebagai dasar rekomendasi praktik klinis dokter Indonesia dalam tata laksana pasien yang mendapatkan pengobatan tocilizumab.<sup>16,17</sup>

### **Perbandingan Terapi Anti IL-6 Dengan DMARD Biologis Lain**

Beberapa penelitian telah dikembangkan untuk mencari efektivitas pengobatan pasien dengan arttrits rematoid dengan didapatkan hasil dari penelitian beberapa senter yang dijelaskan pada Tabel 1 dari penelitian Kirsten (2023) di Jerman.<sup>18</sup>

Pada Penelitian Kirsten tersebut juga didapatkan data bahwa remisi pada pasien dengan arthritis reumatoid didapatkan obat yang dapat mengontrol nyeri dengan baik pada pasien dengan AR adalah Tocilzumab yang merupakan anti IL-6 dengan nilai -0,71 yang dimana dari statistic penelitian ini khusus nyeri  $<-0,2$  semakin signifikan, untuk remisi penyakitnya lebih baik Tocilzumab dengan 4,69.<sup>18</sup>

Pada salah satu penelitian terkait efek samping didapatkan data risiko untuk terjadinya risiko infeksi pada pengobatan pasien arthritis rematoid penggunaan Tocilzumab lebih sedikit jika dibandingkan dengan Golimumab, dan Certolizumab jika dibandingkan dengan pengobatan yang sama dengan menggunakan Infliximab dengan rasio 4,67. Sementara untuk pemutusan obat secara tiba-tiba penggunaan Tocilizumab lebih sedikit risiko terjadi efek sampingnya jika dibandingkan dengan penggunaan Anakinra jika penggunaannya

dibandingkan dengan Abatacept yaitu sekitar 2,46.<sup>18,19</sup>

Pada Tabel 2 Didapatkan data penggunaan anti IL-6 yaitu Tocilizumab lebih baik jika dipertimbangkan dari efek samping maupun efektivitasnya. Didapatkan dari Penelitian lain jika Tocilizumab menunjukkan penurunan aktivitas penyakit dan peningkatan skor ACR, meningkatkan kualitas hidup, memperbaiki marker respon fase akut seperti ESR, CRP, dan hemoglobin serta memperbaiki gejala dan tanda RA.2 Dalam tiga penelitian yang menghentikan tocilizumab terjadi tingkat flare sebesar 41% setelah enam

bulan, 55% setelah satu tahun (kombinasi tocilizumab dan metotrekzat), dan 87% pada satu tahun baik dengan penggunaan monoterapi maupun kombinasi.<sup>18,20</sup>

Berdasarkan Hasil Penelitian Stephanie Hennigan di California pada tahun 2021 Efektivitas dan keamanan Anti IL-6 yang ekstensif selama lebih dari satu tahun dibandingkan inhibitor TNF telah menjadi agen biologis pilihan bagi pasien RA, serta pasien dengan penyakit inflamasi sistemik lainnya terutama remisi yang dicapai pada pasien AR.<sup>18</sup>

**Tabel 2** Perbandingan pengobatan Tocilizumab dengan DMARD Biologik lain<sup>20</sup>

Comparisons (treatments in combination with methotrexate)	Remisi (CDAI ≤2,8)	Penurunan aktivitas penyakit (CDAI ≤10; risk ratio (95% CI))	Nyeri (VAS, mm standardised mean difference (95%CI))*	HRQoL
Abatacept v anakinra	—	1,46 (1,01 to 2,09)	- 0,50 (-0,65 to 0,34)	—
Adalimumab v Anakinra	3,60 (1,16 to 11,22)	1,55 (1,08 to 2,21)	—	—
Certolizumab pegol v Anakinra	3,99 (1,26 to 12,63)	—	—	—
Golimubab v anakinra	4,68 (1,24 to 17,66)	—	—	0,56 (0,33 to 0,78)
Infliximab v anakinra	—	2,87 (1,17 to 7,06)	—	—
Tocilizumab v anakinra	4,69 (1,24 to 17,66)	—	- 0,71 (-1,14 to 0,27)	—

## KESIMPULAN

1. Arthritis reumatoid (AR) merupakan penyakit inflamasi kronis yang ditandai dengan pembengkakan sendi, nyeri tekan pada sendi, dan kerusakan sendi synovial kerusakan deformitas berat yang menyebabkan disabilitas berat
2. Tata laksana pada arthritis rematoid harus dilakukan secara komprehensif untuk mendapatkan remisi dan juga *low activity* dari penilaian DASS 28
3. Interleukin-6 merupakan mediator yang memiliki efek pada proses inflamasi khususnya pada arthritis rematoid
4. Tata laksana pada pasien Arthritis Rematoid bisa menjadi pilihan yang baik menggunakan anti IL-6 sebagai DMARD biologi untuk pengobatan arthritis rematoid dilihat dari efektivitas dan efek samping yang ditimbulkan, Tocilizumab menjadi pilihan bDMARD dengan efek yang dapat menurunkan remisi dan nyeri lebih baik dibandingkan bDMARD lain.

## KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak terdapat konflik kepentingan dalam penulisan artikel ilmiah ini.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur penulis ucapkan kepada Allah SWT karena dengan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan penulisan tinjauan kepustakaan dengan judul

“Peranan Interleukin-6 Pada Patofisiologi dan Tata laksana Arthritis Reumatoid”.

Penulis mengucapkan terima kasih kepada seluruh staf pengajar di bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNAND/RSUP Dr. M. Djamil Padang, Dr. dr. Najirman, Sp.PD K-R selaku pembimbing dan dr. Eka Kurniawan, Sp.PD K-R yang telah membimbing penulis dalam menyusun artikel penelitian ini. Semoga beliau menerima ganjaran atas kebaikannya dari Allah SWT.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Pandolfi F FLCVASAGNE. Interleukin6 in Rheumatoid Arthritis. *Int J Mol Sci.* 2020;21(5238):1–13.
2. Sharma Y KNTD. Interleukin 6 in Patients with Rheumatoid Arthritis [Internet]. *Intech.* 2021 [cited 2024 Mar 5]. p. 1–12. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12559-021-09926-6><https://www.intechopen.com/books/advanced-biometric-technologies/liveness-detection-in-biometrics><http://dx.doi.org/10.1016/j.compmedimag.2012.07.003>
3. Favalli EG. Understanding the Role of Interleukin-6 (IL-6) in the Joint and Beyond: A Comprehensive Review of IL-6 Inhibition for the



- Management of Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol Ther* [Internet]. 2020 [cited 2024 Mar 5];7(3):473–516. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40744-020-00219-2>
4. Perhimpunan Reumatologi Indonesia. *Diagnosis dan Pengelolaan Arthritis Reumatoid*. 2021. 1–80 p.
  5. World Health Organization. 2016 Global Report On Rheumatoid arthritis. France: World Health Organization. World Health Organization. 2016.
  6. Yip RML YC. Role of Interleukin 6 Inhibitors in the Management of Rheumatoid Arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2021;27(8):516–24.
  7. Alamanos Y, & DAA. Epidemiology of Adult Rheumatoid Arthritis. *Autoimmun Rev*. 2013;4(3):130–6.
  8. Chen Y, SC, BL. Cyclooxygenase-2 Selective Non-steroidal Anti-Inflammatory Drugs (Etodolac, Meloxicam, Celecoxib, Rofecoxib, Etoricoxib, Valdecoxib and Lumiracoxib) For Osteoarthritis And Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Economic Evaluation. 2020;12(11).
  9. Alam J, Jantan I, Nasir S, Bukhari A: Recent advances on its etiology , role of cytokines and pharmacotherapy. *Biomed Pharmacother*. 2019;92:615–33
  10. Savitri SA, Kartidjo P, Rahmadi AR, Vikasari SN. Correlation between Drug Selection and Therapeutic Goals of Rheumatoid Arthritis Patients. *J Farm Klin Indones*. 2019;8(4).
  11. Smolen JS, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. 2022;82(1):3–18.
  12. Kumari P, Dhote V V, Malik JK. Pathophysiological and therapeutic effect of arthritis brief review. 2019;3(12):179–86.
  13. Deane KD, Demoruelle MK, Kelmenson LB, Kuhn KA, Norris JM, Holers VM. Best Practice & Research Clinical Rheumatology Genetic and environmental risk factors for rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2019;1–16.
  14. Shams S, Martinez JM, Dawson JRD, Flores J, Gabriel M, Garcia G, et al. The Therapeutic Landscape of Rheumatoid Arthritis: Current State and Future Directions. *Journal Pharmacology*. 2021;12:1–27.

15. Nitiyoso N. Pilihan Pengobatan Arthritis Rematoid. *Cermin Dunia Kedokteran* . 2020;47(4):251–5.
16. Setyohadi. The Use Of Tocilizumab In Combination With Methotrexate In Indonesian Rheumatoid Arthritis Patients (PICTURE INA Study). *Indones J Rheumatol*. 2018;10:1–12.
17. Lin X, Lin I, Fan S. Methodological issues in measuring health-related quality of life. *Tzu Chi Med J*. 2013;25(1):8–12.
18. Kirstin J HBSGCD et al. The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: checklist and explanations. . *Ann Intern Med*. 2015; vol 3 (12): 100-21
19. Kasper DL, HSL, JIL, FA, LDL, dan LJ. Harrison's Principles of Internal Medicine 19th Ed. United States of America: The Mc Grawhill Companies; vol 3 (1) 2018.
20. Russak SM, Sherbourne CD, Lubeck DP, Paulus HD, Chiou CF, Sengupta N, et al. Validation of a Rheumatoid Arthritis Health-Related Quality of Life Instrument. *Arthritis Care Res*. 2020;49(6):798–803.