

TINJAUAN SISTEMATIS: PENGARUH TOCILIZUMAB TERHADAP FUNGSI LIPOPROTEIN PADA PASIEN RHEUMATOID ARTRITIS DENGAN RESIKO KARDIOVASKULAR

¹Ni Wayan Antika Sri Devi, ²I Nyoman Arya Nugraha Wicaksana, ³Made Ary ⁴Sarasmita, Eka Indra Setyawan

^{1,2,3,4}Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Udayana
Email: devi.2208551031@student.unud.ac.id, wicaksana.2208551055@student.unud.ac.id,
arysarasmita@unud.ac.id dan ekaindrasetyawan@unud.ac.id

Abstract: Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune disease that can increase cardiovascular risk and treatment with Tocilizumab has shown potential in modulating lipoprotein function. This study aims to evaluate the effect of Tocilizumab on lipoprotein function in RA patients with cardiovascular risk. This systematic review was conducted following the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines. The research process includes identification, selection, and analysis of data from various relevant studies. The results indicate that Tocilizumab may contribute to the improvement of lipoprotein profiles and reduce inflammatory parameters in RA patients and potentially lowering cardiovascular risk. Tocilizumab shows a positive effect on lipoprotein function in patients with rheumatoid arthritis at cardiovascular risk. These findings support the use of Tocilizumab as a therapy that not only addresses RA symptoms but also contributes to the management of cardiovascular risk. Further research is needed to understand the underlying mechanisms of this effect and to explore its clinical implications

Keywords: Tocilizumab, lipoprotein function, rheumatoid arthritis, cardiovascular risk, systematic review

Abstrak: Rheumatoid arthritis (RA) merupakan penyakit autoimun yang dapat meningkatkan risiko kardiovaskular dan pengobatan dengan Tocilizumab telah menunjukkan potensi dalam memodulasi fungsi lipoprotein. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi pengaruh Tocilizumab terhadap fungsi lipoprotein pada pasien RA dengan risiko kardiovaskular. Tinjauan sistematis ini dilakukan dengan mengikuti pedoman pelaporan sistematis untuk tinjauan dan meta-analisis (PRISMA). Proses penelitian meliputi identifikasi, seleksi, dan analisis data dari berbagai studi yang relevan. Hasil analisis menunjukkan bahwa Tocilizumab dapat berkontribusi dalam perbaikan profil lipoprotein dan mengurangi parameter inflamasi pada pasien RA yang berpotensi menurunkan risiko kardiovaskular. Tocilizumab menunjukkan efek positif terhadap fungsi lipoprotein pada pasien dengan rheumatoid arthritis yang berisiko kardiovaskular. Temuan ini mendukung penggunaan Tocilizumab sebagai terapi yang tidak hanya mengatasi gejala RA, tetapi juga berkontribusi pada pengelolaan risiko kardiovaskular. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk memahami mekanisme yang mendasari efek ini dan untuk mengeksplorasi implikasi klinisnya

Kata kunci: Tocilizumab, fungsi lipoprotein, rheumatoid arthritis, risiko kardiovaskular, tinjauan sistematis.

PENDAHULUAN

Rheumatoid arthritis (RA) merupakan penyakit autoimun yang ditandai dengan peradangan kronis pada sendi. RA dapat berujung pada kerusakan sendi dan disabilitas, selain itu, RA juga berhubungan dengan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular (CVD) yang menjadi salah satu penyebab utama kematian pada pasien RA (Giles et al., 2019; Singh et al., 2020). Proses inflamasi yang terjadi pada RA berkontribusi terhadap disfungsi endotel dan dislipidemia yang



keduanya merupakan faktor resiko utama untuk pengembangan penyakit kardiovaskular (Kong et al., 2022; Rakočević et al., 2023).

Tocilizumab merupakan sebuah antibodi monoklonal yang menghambat reseptor interleukin-6 (IL-6) dan telah terbukti efektif dalam mengurangi gejala Rheumatoid arthritis (RA) dan memperbaiki fungsi sendi (Ahmadzadeh et al., 2015; Rubbert-Roth et al., 2018). Namun, terdapat kekhawatiran mengenai efek sampingnya terhadap profil lipid dan resiko kardiovaskular. Beberapa studi menunjukkan bahwa pengobatan dengan Tocilizumab dapat menyebabkan peningkatan kadar kolesterol LDL yang berpotensi meningkatkan resiko CVD (Singh et al., 2020; Zhang et al., 2016; Rao et al., 2015). Penelitian terbaru menunjukkan bahwa Tocilizumab juga dapat memodifikasi fungsi lipoprotein dan mengurangi faktor proatherogenik terkait dengan LDL yang menunjukkan adanya efek anti-aterogenik (Greco et al., 2020; Gabay et al., 2016). Hal ini menciptakan pertanyaan dalam literatur yang ada, di mana efek Tocilizumab terhadap fungsi lipoprotein dan resiko kardiovaskular pada pasien RA masih menjadi perdebatan.

Berdasarkan kajian literatur terdahulu terdapat beberapa penelitian telah mengeksplorasi hubungan antara pengobatan Tocilizumab dan perubahan dalam profil lipid serta resiko kardiovaskular, seperti studi oleh Greco et al. (2020) menunjukkan bahwa pengobatan dengan Tocilizumab dapat mengurangi proatherogenicity LDL, meskipun ada peningkatan kadar LDL-C (Greco et al., 2020). Selain itu, penelitian oleh Welsh et al. (2016), menemukan bahwa pengobatan dengan Tocilizumab dapat menurunkan biomarker kardiovaskular seperti troponin T dan NT-proBNP yang menunjukkan potensi untuk mengurangi resiko kardiovaskular (Welsh et al., 2016). Namun, hasil-hasil ini masih memerlukan klarifikasi lebih lanjut terutama pada pasien RA yang memiliki resiko kardiovaskular yang tinggi.

Pernyataan kebaruan ilmiah dari artikel ini terletak pada fokusnya untuk menganalisis pengaruh Tocilizumab terhadap fungsi lipoprotein pada pasien RA dengan resiko kardiovaskular. Meskipun banyak penelitian telah dilakukan masih terdapat kekurangan dalam pemahaman tentang bagaimana Tocilizumab mempengaruhi karakteristik lipoprotein dan implikasinya terhadap resiko kardiovaskular. Oleh sebab itu, penelitian ini bertujuan untuk mengisi celah diantara penelitian-penelitian sebelumnya.

Permasalahan penelitian yang diangkat dalam kajian ini adalah bagaimana pengaruh Tocilizumab terhadap fungsi lipoprotein dan resiko kardiovaskular pada pasien rheumatoid arthritis (RA), hipotesis tersebut diajukan terkait pengobatan dengan Tocilizumab akan memodifikasi fungsi lipoprotein dan dapat berkontribusi pada penurunan resiko kardiovaskular, meskipun terdapat peningkatan kadar kolesterol LDL. Tujuan dari kajian artikel ini adalah untuk melakukan tinjauan sistematis mengenai pengaruh Tocilizumab terhadap fungsi lipoprotein pada pasien RA dengan resiko kardiovaskular, serta untuk mengevaluasi implikasi klinis dari temuan ini dalam pengelolaan pasien RA.

METODE

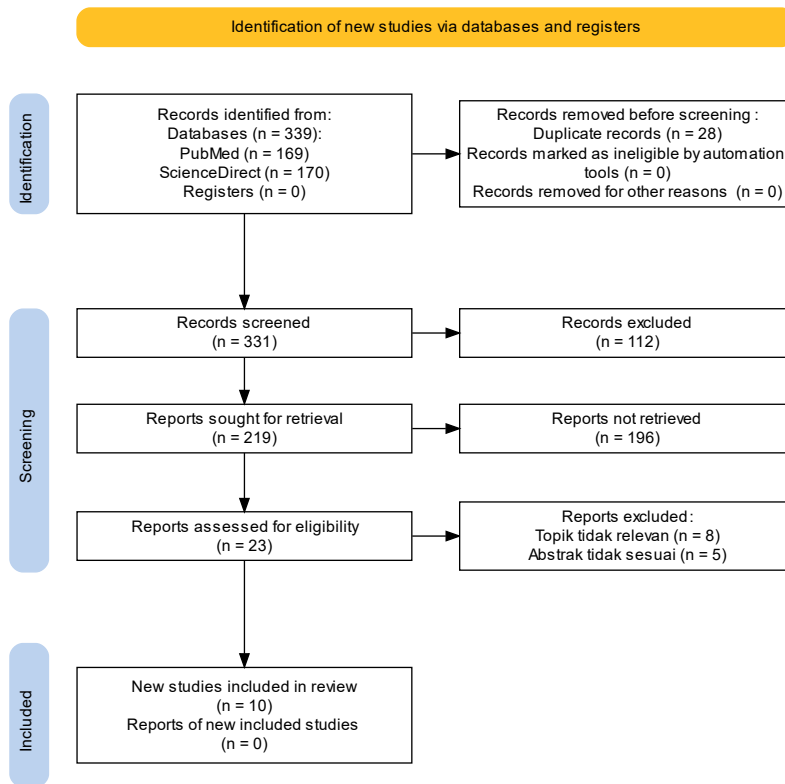
Desain penelitian ini merupakan tinjauan sistematis dari beberapa studi desain yang meneliti pengaruh dari Tocilizumab terhadap fungsi lipoprotein pada pasien dengan rheumatoid

arthritis (RA) yang memiliki resiko kardiovaskular. Proses pencarian literatur, seleksi studi, hingga analisis data untuk penelitian ini dilakukan menggunakan pedoman diagram alir *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-analysis* (PRISMA). Pencarian artikel secara dilakukan melalui dua basis data elektronik yaitu PubMed dan ScienceDirect untuk menemukan artikel yang relevan dari tahun 2015 hingga tahun 2025 dengan menggunakan operator Boolean. Pencarian literatur dilakukan untuk mengidentifikasi studi mengenai pengaruh dari obat Tocilizumab terhadap fungsi lipoprotein pada pasien RA dengan resiko kardiovaskular. Pencarian awal didasarkan pada kerangka PICO (*population, intervention, comparison* dan *outcome*) dengan kata kunci yang digunakan adalah ((Tocilizumab[Title/Abstract]) AND (cardiovascular risk[Title/Abstract])) OR (cardiovascular event[Title/Abstract]) pada PubMed, kata kunci “Tocilizumab AND Effect AND Lipoprotein Function AND Cardiovascular Risk” pada ScienceDirect. Penyaringan dilakukan berdasarkan judul dan abstrak untuk menilai relevansinya terhadap topik penelitian.

Penyaringan studi dilakukan sesuai kriteria inklusi yaitu studi yang melaporkan hasil terkait perubahan fungsi lipoprotein, parameter inflamasi lipid, atau penanda resiko kardiovaskular, efek Tocilizumab terhadap fungsi lipoprotein, populasi sampel yakni pasien dengan diagnosis RA (usia ≥ 18 tahun), nama obat spesifik (Tocilizumab). Artikel akan dikeluarkan jika pasien dengan penyakit autoimun lain selain RA, pasien RA yang menerima terapi biologis selain Tocilizumab, kecuali jika digunakan untuk perbandingan langsung, serta studi yang tidak memuat *outcome* tentang pasien RA dengan terapi Tocilizumab atau pasien dengan penyakit autoimun lain selain RA. Informasi yang diekstraksi disusun dalam tabel untuk mempermudah perbandingan antar-studi. Tabel memuat informasi menurut format standar dan mencakup informasi dasar yakni penulis pertama, tahun publikasi, asal/negara, parameter uji, hasil penelitian, dan lain-lain.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil penelusuran pustaka pada dua basis data elektronik, sebanyak 169 artikel diperoleh dari basis data PubMed dan sebanyak 170 artikel dari ScienceDirect. Selanjutnya dari 339 artikel tersebut disortir pada software Mendeley untuk menghilangkan duplikasi artikel yakni sebanyak 28 duplikat dan menghasilkan 311 artikel yang akan diskruining kembali berdasarkan judul/abstrak, kriteria inklusi, dan kriteria eksklusi. Sebanyak 10 artikel yang lolos atau memenuhi syarat, seperti yang dapat dilihat pada Tabel 1. Proses dari penelusuran literatur hingga ekstraksi data dilakukan sesuai pedoman *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-analysis* (PRISMA) 2020. Gambar 1 menunjukkan diagram alur proses penelusuran literatur berdasarkan pedoman PRISMA 2020.



Gambar 1
Diagram Alir Identifikasi dan Skrining Artikel

Sebanyak 10 artikel disajikan dalam bentuk tabel karakteristik studi (Tabel 1) yang bertujuan untuk merangkum informasi utama dari artikel atau studi yang termasuk dalam penulisan ini sehingga memudahkan dalam membandingkan studi, memahami pola temuan, dan mengevaluasi relevansi serta kualitas metodologi masing-masing penelitian (Vinci et al., 2022). Tabel 2 merupakan hasil uji dari 10 artikel terpilih yang digunakan sebagai acuan dalam penulisan artikel ini.

Tabel 1 Karakteristik Studi

Informasi	N sampel	Jenis	Dosis	Lama Penelitian
McInnes et al., 2015 Inggris	132 pasien	Studi MEASURE, randomized, plasebo-kontrol	8 mg/kg secara intravena setiap 4 minggu.	104 minggu
Gabay et al., 2016 Swiss, Inggris, Amerika Serikat	324 pasien (162 dengan Tocilizumab)	Post-hoc analysis (ADACTA Trial)	8 mg/kg secara intravena setiap 4 minggu.	24 minggu

Mastroianni et al., 2020 Italia	12 pasien	Studi kohort observasional retrospektif	162 mg secara subkutan.	7-10 hari
Greco et al., 2020) Italia	8 pasien	Studi pilot	8 mg/kg secara intravena setiap 4 minggu.	12 minggu
Giles et al., 2020) Amerika Serikat	3080 pasien	Studi RCT	8 mg/kg setiap empat minggu secara intravena.	3,2 tahun
Broch et al., 2021 Norwegia	200 pasien	RCT (fase II, multicenter)	280 mg secara intravena.	6 bulan
Reyes-Soffer et al., 2021 Amerika Serikat dan Belanda	Ukuran sampel populasi tidak ditentukan dalam konteks.	Tinjauan naratif	Tidak dilaporkan.	Tidak dilaporkan.
Alsulaim et al., 2021 Arab Saudi	71 pasien	Studi retrospektif kohort	4-8 mg/kg IV setiap 4 minggu	3-5 tahun (follow-up)
Pierini et al., 2021) Argentina	28 pasien	Studi observasional	4 mg/kg setiap 4 minggu secara intravena, ditingkatkan menjadi 8 mg/kg sesuai respon klinis, atau 162 mg injeksi subkutan sekali seminggu.	3 bulan
Ferraz-Amaro et al., 2023 Spanyol	27 pasien	Studi prospektif (TOCRIVAR)	8 mg/kg secara intravena setiap 4 minggu.	12 bulan

Tabel 2 Hasil Uji

Informasi	Parameter Uji	Hasil Uji
-----------	---------------	-----------

McInnes et al., 2015 Inggris	LDL, HDL, ApoB/ApoA1, Perubahan dari Baseline dalam PWV (<i>Pulse Wave Velocity</i>).	LDL meningkat (28%), HDL stabil, ApoB/ApoA1 ratio tidak berubah; PWV menurun lebih rendah dibanding placebo.
Gabay et al., 2016 Swiss, Inggris, Amerika Serikat	LDL-C, HDL-C, TC, Triglicerida, Lp(a), HDL-SAA (<i>High-Density Lipoprotein Serum Amyloid A</i>), sPLA2 IIA (<i>Secretory Phospholipase A2 IIA</i>).	LDL-C meningkat 0,46 mmol/L; HDL-C 0,07 mmol/L; Lp(a) menurun -7,12 mg/dL; hasil signifikan untuk semua ($p < 0,05$), penurunan HDL-SAA, dan sPLA2 IIA dalam 8 minggu pertama pengobatan.
Mastroianni et al., 2020 Italia	Parameter CRS, <i>inflammatory markers</i> .	• Tidak ada CRS grade 4 dalam 7 hari; perbaikan fungsi paru pada CT scan 7-10 hari setelah pengobatan. • <i>Inflammatory markers</i> meningkat di atas tingkat normal, termasuk CRP (median, 150 mg/L), fibrinogen (median, 850 mg/dl), D-dimer (median, 18,4 mg/L), dan interleukin-6 (150 pg/ml).
Greco et al., 2020) Italia	<i>C-reactive protein</i> (CRP), <i>erythro-sedimentation rate</i> (ESR), profil lipid (total kolesterol, HDL-C, LDL-C, triglicerida), <i>serum cholesterol loading capacity</i> (CLC), <i>cholesterol efflux capacity</i> (CEC).	• Terjadi penurunan aktivitas penyakit yang diukur dari penurunan skor DAS28, CRP, dan ESR setelah empat minggu. • Terjadi peningkatan pada kadar LDL-C dari median 132 mg/dL (IQR 125–146) pada <i>baseline</i> menjadi 161 mg/dL (IQR 144–179) setelah 12 minggu pengobatan ($p = 0.028$). • Tidak terjadi peningkatan dalam serum CLC setelah 12 minggu pengobatan. • Peningkatan CEC untuk jalur SR-BI dan ABCG1 setelah pengobatan Tocilizumab.
Giles et al., 2020) Amerika Serikat	<i>C-reactive protein</i> (CRP), profil lipid, kejadian kardiovaskular merugikan utama (MACE), termasuk kematian kardiovaskular, infark miokard nonfatal, dan stroke nonfatal.	• Terjadi penurunan skor CRP. • Kadar LDL-C yang lebih tinggi sebesar 11,1%, HDL-C sebesar 5,7%, dan triglicerida sebesar 13,6%. • Sebanyak 83 MACE terjadi pada kelompok Tocilizumab.

Broch et al., 2021 Norwegia	<i>Myocardial Salvage Index</i> (MSI).	MSI lebih tinggi di kelompok Tocilizumab dibanding placebo; obstruksi mikrovaskular lebih rendah.
Reyes-Soffer et al., 2021 Amerika Serikat dan Belanda	Lp(a), inflamasi, lipid.	Lp(a) menurun 30-40% setelah terapi; LDL meningkat, tidak ada perubahan signifikan pada HDL.
Alsulaim et al., 2021 Arab Saudi	Kolesterol Total, LDL-C, HDL-C.	50% pasien mencapai LDL $\geq 3,37$ mmol/L dalam 36 bulan; HDL meningkat signifikan dalam 3 bulan pertama ($p < 0,05$).
Pierini et al., 2021) Argentina	Skor <i>Health Assessment Questionnaire</i> (HAQ), kadar plasma kolesterol total (TC), trigliserida (TG), LDL-C, HDL-C, dan protein C-reaktif sensitivitas tinggi (hsCRP), kadar LDL teroksidasi (oxLDL), konsentrasi apolipoprotein (apo) A-I dan apo B, aktivitas paraoxonase 1 (PON 1), aktivitas protein transfer kolesterol ester (CETP), komposisi kimia HDL total dan subpopulasi HDL3c yang kecil dan padat.	• Terjadi penurunan pada biomarker inflamasi yang dilihat dari skor HAQ menurun 23%, skor DAS28 menurun 49%, dan kadar protein C-reaktif sensitivitas tinggi (hsCRP) turun 94%. • Terjadi peningkatan kolesterol total (7%), LDL-C (10,4%), non-HDL-C (9,9%), dan apolipoprotein B (apo B) (9,6%). Kadar trigliserida tetap stabil. • Kadar Lipoprotein (a) [Lp (a)] menurun 50%, dan kadar LDL teroksidasi (oxLDL) berkurang 5,4% yang menunjukkan potensi pengurangan resiko kardiovaskular. • Tidak ada perubahan signifikan yang diamati pada kadar HDL-C atau apo A-I. • Terjadi peningkatan Aktivitas enzim antioksidan PON 1. • Aktivitas CETP tetap tidak berubah. • Terjadi penurunan kolesterol bebas dan peningkatan trigliserida.
Ferraz-Amaro et al., 2023 Spanyol	Trigliserida, HDL, ApoC-III, ANGPTL4	HDL meningkat signifikan di minggu ke-24; ApoC-III dan ANGPTL4 menurun signifikan di akhir studi ($p < 0,05$).

Tocilizumab sebagai inhibitor interleukin-6 (IL-6) telah menunjukkan efektivitas dalam mengurangi gejala Rheumatoid arthritis (RA) dan menurunkan biomarker inflamasi. Tocilizumab membantu mengurangi peradangan sistemik dengan memblokir reseptor IL-6 yang berperan dalam patogenesis RA (Roh, 2024). Pengurangan peradangan tidak hanya berdampak pada gejala sendi, tetapi juga dapat memengaruhi berbagai aspek kesehatan pasien termasuk profil lipid dan risiko kardiovaskular. Lipoprotein dalam tubuh bertanggung jawab untuk transportasi lipid dalam sirkulasi darah. Profil lipid yang sehat mencakup kadar kolesterol total, LDL-C, HDL-C, dan trigliserida dapat berkontribusi pada kesehatan kardiovaskular (Saito et al., 2020). Dislipidemia yang ditandai dengan ketidakseimbangan dalam kadar lipid sering terjadi pada pasien RA dan dapat meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular (Garbers et al., 2018).

Berdasarkan hasil yang disajikan pada Tabel 1 dan Tabel 2 mengenai hasil analisis 10 studi, sebagian besar penelitian menunjukkan bahwa terdapat konsistensi dalam penurunan biomarker inflamasi dan perubahan profil lipid setelah terapi dengan Tocilizumab. Penurunan inflamasi sistemik dapat memengaruhi metabolisme lipid termasuk pengurangan aktivitas *C-reactive* protein (CRP) dan sPLA2 yang berperan dalam pengolahan lipoprotein oleh hati. Penurunan pada CRP seperti yang dicatat oleh Greco et al. (2020) dan Giles et al. (2020), mengindikasikan bahwa Tocilizumab tidak hanya mengurangi gejala rheumatoid arthritis (RA) tetapi juga berpotensi mengurangi inflamasi vaskular yang dapat menurunkan resiko komplikasi kardiovaskular pada pasien RA.

Penurunan inflamasi dapat menurunkan kadar LDL yang teroksidasi, tetapi dapat memperpanjang waktu paruh LDL dalam sirkulasi. Meskipun LDL-C meningkat, kualitas lipoprotein terutama *high-density lipoprotein* (HDL-C) menunjukkan perbaikan fungsi antioksidan, seperti yang terlihat pada peningkatan aktivitas enzim *para-oxonase* 1 (PON 1). Hal tersebut dalam proses *reverse cholesterol transport* dalam membantu mengeluarkan kolesterol dari dinding pembuluh darah dan mencegah pembentukan plak aterosklerotik. Namun, kenaikan LDL-C memerlukan perhatian khusus karena dapat meningkatkan resiko kardiovaskular.

Efek Tocilizumab terlihat pada penurunan kadar lipoprotein (a) Lp(a) yang dilaporkan pada penelitian Gabay et al. (2016) dan Reyes-Soffer et al. (2021). Lp(a) diketahui berperan pembentukan plak aterosklerotik dan resiko kardiovaskular. Penurunan kadar Lp(a) dapat disebabkan oleh penekanan jalur interleukin-6 (IL-6) yang berperan dalam regulasi biosintesis Lp(a) di hati. Selain itu, kapasitas HDL untuk mengangkut kolesterol yang diukur melalui kapasitas *efflux* kolesterol juga meningkat pada beberapa penelitian. Hal ini menunjukkan bahwa meskipun kadar HDL-C tidak meningkat, peningkatan kemampuan fungsional HDL dalam mengangkut kolesterol dapat memberikan indikasi positif terhadap kesehatan kardiovaskular.

Tren variabel yang diamati dalam penelitian ini dapat dijelaskan melalui mekanisme biologis yang mendasari RA dan pengaruh Tocilizumab. RA ditandai oleh aktivasi sistem imun yang berlebihan dan peradangan kronis yang berkontribusi pada disfungsi lipid dan peningkatan resiko kardiovaskular. Tocilizumab sebagai antagonis interleukin-6 (IL-6), berfungsi untuk menekan jalur inflamasi yang dapat memodulasi metabolisme lipid. Penurunan skor *Health Assessment Questionnaire* (HAQ) dan penurunan kadar hsCRP yang dilaporkan dalam studi oleh

Pierini et al. (2021) menunjukkan perbaikan dalam kondisi klinis pasien yang berhubungan dengan pengurangan resiko kardiovaskular.

Perbandingan dengan penelitian lain yang sejalan seperti yang dilakukan oleh Broch et al. (2021), menunjukkan bahwa peningkatan *Myocardial Salvage Index* (MSI) pada kelompok yang menerima Tocilizumab berbanding terbalik dengan obstruksi mikrovaskular yang lebih rendah. Hal ini menegaskan bahwa pengurangan inflamasi dapat memiliki dampak pada kesehatan kardiovaskular.

KESIMPULAN

Tocilizumab memiliki efek positif dalam mengurangi parameter inflamasi pada pasien rheumatoid arthritis (RA) yang berpotensi menurunkan resiko komplikasi kardiovaskular. Penurunan pada *C-reactive* protein (CRP) dan parameter inflamasi lainnya mengindikasikan bahwa Tocilizumab efektif dalam menekan respons inflamasi sistemik. Meskipun terdapat peningkatan kadar LDL-C dan HDL-C dalam jangka pendek yang dapat menimbulkan resiko kardiovaskular. Peningkatan kapasitas *efflux* kolesterol pada HDL menunjukkan bahwa fungsi HDL dapat diperbaiki meskipun kadar totalnya tidak meningkat.

Hasil ini mendukung hipotesis bahwa Tocilizumab tidak hanya berperan dalam mengelola gejala RA, tetapi juga dapat memberikan manfaat kardioprotektif melalui pengurangan inflamasi. Namun, perhatian khusus diperlukan untuk memantau perubahan profil lipid, terutama pada pasien dengan resiko kardiovaskular tinggi guna mengelola potensi efek samping dari terapi ini. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengeksplorasi mekanisme di balik perubahan profil lipid yang terjadi selama terapi Tocilizumab dan untuk mengidentifikasi strategi manajemen yang optimal bagi pasien RA terutama yang memiliki resiko kardiovaskular.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahmadzadeh, A., Farahmand, A. N., & Gachkar, L. (2017). Evaluation of safety, efficacy and post-cessation efficacy durability of tocilizumab in patients with active rheumatoid arthritis. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 20(2), 231-237.
- Alsulaim, T., Alhassan, N., Khalil, H., & Almutlaq, A. (2021). Tocilizumab effect on lipid profile in correlation to cardiovascular events: a retrospective cohort study. *International Journal of Rheumatology*, 2021(1), 1-8.
- Broch, K., Anstensrud, A. K., Woxholt, S., Sharma, K., Tøllefsen, I. M., Bendz, B., ... & Gullestad, L. (2021). Randomized trial of interleukin-6 receptor inhibition in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*, 77(15), 1845-1855.
- Ferraz-Amaro, I., Santos-Concepción, S., Castro, J., Hernández-Hernández, M. V., Tejera-Segura, B., Luna, C., ... & Díaz-González, F. (2023). Tocilizumab-related hypertriglyceridemia is independent of key molecules regulating lipid metabolism. *European Journal of Clinical Investigation*, 53(9), 1-9.

- Gabay, C., McInnes, I. B., Kavanaugh, A., Tuckwell, K., Klearman, M., Pulley, J., & Sattar, N. (2016). Comparison of lipid and lipid-associated cardiovascular risk marker changes after treatment with tocilizumab or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of The Rheumatic Diseases*, 75(10), 1806-1812.
- Garbers, C., Heink, S., Korn, T., & Rose-John, S. (2018). Interleukin-6: designing specific therapeutics for a complex cytokine. *Nature reviews Drug discovery*, 17(6), 395-412.
- Giles, J. T., Sattar, N., Gabriel, S., Ridker, P. M., Gay, S., Warne, C., ... & Fleming, T. R. (2020). Cardiovascular safety of tocilizumab versus etanercept in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Arthritis & rheumatology*, 72(1), 31-40.
- Greco, D., Gualtierotti, R., Agosti, P., Adorni, M. P., Ingegnoli, F., Rota, M., ... & Ronda, N. (2020). Anti-atherogenic modification of serum lipoprotein function in patients with rheumatoid arthritis after tocilizumab treatment, a pilot study. *Journal of Clinical Medicine*, 9(7), 1-9.
- Kong, P., Cui, Z. Y., Huang, X. F., Zhang, D. D., Guo, R. J., & Han, M. (2022). Inflammation and atherosclerosis: signaling pathways and therapeutic intervention. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 7(131), 1-24.
- Mastroianni, A., Greco, S., Apuzzo, G., De Santis, S., Oriolo, C., Zanolini, A., ... & Vangeli, V. (2020). Subcutaneous tocilizumab treatment in patients with severe COVID-19–related cytokine release syndrome: an observational cohort study. *EClinicalMedicine*, 24(1), 1-6.
- McInnes, I. B., Thompson, L., Giles, J. T., Bathon, J. M., Salmon, J. E., Beaulieu, A. D., ... & Sattar, N. (2015). Effect of interleukin-6 receptor blockade on surrogates of vascular risk in rheumatoid arthritis: MEASURE, a randomised, placebo-controlled study. *Annals of The Rheumatic Diseases*, 74(4), 694-702.
- Pierini, F. S., Botta, E., Soriano, E. R., Martin, M., Boero, L., Meroño, T., ... & Brites, F. (2021). Effect of tocilizumab on LDL and HDL characteristics in patients with rheumatoid arthritis. An observational study. *Rheumatology and Therapy*, 8(1), 803-815.
- Rakocevic, J., Dobric, M., Borovic, M. L., Milutinovic, K., Milenkovic, S., & Tomasevic, M. (2023). Anti-inflammatory therapy in coronary artery disease: where do we stand?. *Reviews in Cardiovascular Medicine*, 24(1), 1-12.
- Rao, V. U., Pavlov, A., Klearman, M., Musselman, D., Giles, J. T., Bathon, J. M., ... & Lee, J. S. (2015). An evaluation of risk factors for major adverse cardiovascular events during tocilizumab therapy. *Arthritis & Rheumatology*, 67(2), 372-380.
- Reyes-Soffer, G., & Westerterp, M. (2021). Beyond Lipoprotein (a) plasma measurements: Lipoprotein (a) and inflammation. *Pharmacological Research*, 169(1), 1-8.
- Roh, T., Jo, H., & Kim, J. Y. (2024). Maxillary Bone Necrosis in Post-COVID-19 Patients: Possibility of Medication-Related Osteonecrosis of Jaws (MRONJ) Induced by Tocilizumab. *Journal of Craniofacial Surgery*, 35(5), e454-e457.
- Rubbert-Roth, A., Furst, D. E., Nebesky, J. M., Jin, A., & Berber, E. (2018). A review of recent advances using tocilizumab in the treatment of rheumatic diseases. *Rheumatology and Therapy*, 5(1), 21-42.

- Saito, J., Yakuwa, N., Kaneko, K., Goto, M., Kawasaki, H., Hamamachi, Y., ... & Murashima, A. (2021). Tocilizumab drug levels during pregnancy and lactation: A woman who discontinued tocilizumab therapy until the end of the first trimester and resumed it after birth. *Obstetric Medicine*, 14(4), 260-262.
- Singh, S., Fumery, M., Singh, A. G., Singh, N., Prokop, L. J., Dulai, P. S., ... & Curtis, J. R. (2020). Comparative risk of cardiovascular events with biologic and synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care & Research*, 72(4), 561-576.
- Vinci, A. S., Bachtiar, A., & Parahita, I. G. (2022). Efektivitas edukasi mengenai pencegahan stunting kepada kader: Systematic literature review. *Jurnal Endurance*, 7(1), 66-73.
- Welsh, P., Tuckwell, K., McInnes, I. B., & Sattar, N. (2016). Effect of IL-6 receptor blockade on high-sensitivity troponin T and NT-proBNP in rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis*, 254(1), 167-171.
- Zhang, J., Xie, F., Yun, H., Chen, L., Muntner, P., Levitan, E. B., ... & Curtis, J. R. (2016). Comparative effects of biologics on cardiovascular risk among older patients with rheumatoid arthritis. *Annals of The Rheumatic Diseases*, 75(10), 1813-1818.