

**PENURUNAN KADAR INTERLEUKIN-6 SETELAH PEMBERIAN
ALOIN PADA TIKUS JANTAN (RATTUS NORVEGICUS) MODEL
ARTRITIS REUMATOID**

*The Decrease of Interleukin-6 Levels After Aloin Administrations to Male Rats
(Rattus norvegicus) Rheumatoid Arthritis Model*

**Wafda Azizah Ilzan¹, Nadia Purnama Dewi², Rika Amran³, Ade Teti Vani⁴,
Dessy Abdullah⁵**

***^{1,2,3,4,5}Universitas Baiturrahmah**

Corresponding Author: nadiapurnamadewi@fk.unbrah.ac.id

Abstract

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic progressive autoimmune inflammatory disease that damages joint cartilage and synovial tissue. Inflammation in RA activates pro-inflammatory cytokines, including interleukin-6 (IL-6), whose elevated levels contribute to disease progression. Aloe vera contains aloin, an active compound with antioxidant, anti-inflammatory, and anticancer properties. This study aimed to determine the effect of aloin on IL-6 levels in male rats (*Rattus norvegicus*) with a rheumatoid arthritis model. This experimental study used a pretest-posttest control group design. Twenty-four rats were divided into four groups: K(-) normal control; K(+) positive control induced with CFA and treated with 50 mg Na diclofenac; P I induced with CFA and treated with 500 µg aloin; and P II induced with CFA and treated with 1000 µg aloin. IL-6 levels were measured using a Rat IL-6 ELISA kit and analyzed with an ELISA reader. Statistical analysis showed that aloin significantly reduced IL-6 levels ($p < 0.05$). The 500 µg dose (P I) was the most effective, showing significant differences compared to other groups ($p < 0.05$). Aloin administration reduces IL-6 levels in male rats with rheumatoid arthritis model.

Keywords: Rheumatoid Arthritis, IL-6, Aloin, ELISA

Abstrak

Artritis reumatoid (RA) adalah penyakit autoimun inflamasi kronis yang bersifat progresif dan dapat merusak tulang rawan sendi serta jaringan sinovial. Peradangan pada RA mengaktifkan sitokin proinflamasi, termasuk interleukin-6 (IL-6), yang peningkatan kadarnya berkontribusi terhadap progresivitas penyakit. Aloe vera mengandung aloin, senyawa aktif yang memiliki sifat antioksidan, antiinflamasi, dan antikanker. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh aloin terhadap kadar IL-6 pada tikus jantan (*Rattus norvegicus*) model artritis reumatoid. Penelitian eksperimental ini menggunakan desain pretest-posttest control group. Sebanyak 24 ekor tikus dibagi menjadi empat kelompok: K(-) sebagai kontrol normal; K(+) sebagai kontrol positif yang diinduksi CFA dan diberi Na diklofenak 50 mg; P I diinduksi CFA dan diberi aloin 500 µg; serta P II diinduksi CFA dan diberi aloin 1000 µg. Kadar IL-6 diukur menggunakan kit ELISA IL-6 tikus dan dianalisis dengan pembaca ELISA. Analisis statistik menunjukkan bahwa aloin secara signifikan menurunkan kadar IL-6 ($p < 0,05$). Dosis 500 µg (P I) merupakan dosis yang paling efektif dan menunjukkan perbedaan signifikan dibandingkan kelompok lainnya ($p < 0,05$). Pemberian aloin menurunkan kadar IL-6 pada tikus jantan model artritis reumatoid.

Kata kunci: Rheumatoid Arthritis, IL-6, Aloin, ELISA

PENDAHULUAN

Rheumatoid arthritis (RA) adalah penyakit autoimun inflamasi yang bersifat progresif dan kronik yang dapat merusak tulang rawan dan jaringan sinovial sendi. Gejala paling sering yang ditemukan adalah *atralgia* dan *morning stiffness* (kekakuan di pagi hari). Frekuensi terbanyak *rheumatoid arthritis* dialami oleh wanita dibandingkan laki-laki dengan presentasi wanita 3,6% dan pria 1,7%. Penyakit ini sering ditemukan pada umur 40-60 tahun.(1,2)

Prevalensi dan insidensi pasien dengan *rheumatoid arthritis* berdasarkan data WHO tahun 2005 mencapai 66 juta jiwa, dimana yang sudah terdiagnosis berkisar 42,7 juta jiwa dan sisanya menderita nyeri sendi kronis. Kasus *rheumatoid arthritis* di Indonesia mencapai 23,6% hingga 31,3%. Prevalensi penyakit sendi yang didalamnya termasuk RA berdasarkan hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018 yang didiagnosis dokter di Sumatera Barat didapatkan persentasenya 7,21%. Menurut data Dinas Kesehatan Kota Padang dari 22 puskesmas didapatkan insidensi paling banyak *rheumatoid arthritis* di Puskesmas Lubuk Begalung dengan jumlah pasien di tahun 2017 sebanyak 1778 kasus.(3-5)

Salah satu sitokin proinflamasi yang berperan terhadap progresifitas kejadian *rheumatoid arthritis* adalah interleukin-6 (IL-6). Ketika terjadi suatu proses inflamasi yang disebabkan oleh faktor pemicu terjadinya RA, maka kadar serum interleukin-6 (IL-6) akan meningkat dan antibodi yang diproduksi oleh tubuh akan berlebih sehingga sistem imun akan menyerang jaringan tubuh di persendian.(3)

Terapi yang sering digunakan untuk RA adalah obat golongan DMARD, NSAID, dll. Pengobatan RA sekarang ini dapat menghasilkan efek samping yang cukup besar dan biaya yang relatif mahal. Sehubungan dengan hal tersebut diperlukan pengobatan tambahan sebagai terapi pendamping yang cukup efisien dan dapat bermanfaat untuk penanganan *rheumatoid arthritis*. Pengobatan tambahan ini bisa bersumber dari bahan alam, salah satunya aloin yang berasal dari tanaman lidah buaya (*Aloe vera*). (6)(7)

Aloe vera mengandung berbagai macam senyawa aktif yang salah satunya adalah aloin. Aloin merupakan glikosida *anthraquinon* yang sekarang ini banyak diteliti manfaat farmakologisnya sebagai antikanker, anti-inflamasi dan antibakteri. Berdasarkan penelitian Zhu et al tahun 2013 secara eksperimental yaitu pemberian aloin (antrakuinon) yang dilakukan terhadap tikus yang diinduksi RA. Pada hasil percobaan tersebut menunjukkan adanya pengurangan pembengkakan kaki yang signifikan setelah pemberian perlakuan dan terdapatnya penurunan sitokin pro inflamasi seperti IL-6 di dalam darah.(8)

METODE

Penelitian mencakup ruang lingkup ilmu farmakologi dan ilmu penyakit dalam. Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Farmasi Universitas Andalas untuk pemeliharaan dan perlakuan hewan coba dan Laboratorium Biomedis Universitas Baiturrahmah untuk uji ELISA mengukur kadar interleukin-6 (IL-6).

Jenis penelitian yang digunakan adalah penelitian *true experimental* dengan pendekatan *pretest-posttest only control group design* menggunakan data primer yang didapat berdasarkan hasil pengamatan hewan coba. Sampel penelitian ini adalah tikus jantan galur wistar (*Rattus norvegicus*) dengan kriteria inklusi tikus putih jantan galur wistar beumur 3 bulan dengan BB sekitar 150-200 gram, dan tikus dalam keadaan sehat, aktivitas dan tingkah lakunya normal. Jumlah sampel

dalam penelitian ini adalah 24 ekor tikus yang dibagi menjadi 4 kelompok.

Alat dan Bahan

Alat dan bahan yang digunakan dalam penelitian ini ekstrak aloin, sampel darah tikus yang mengalami RA, CFA (*Complete Freund's Adjuvant*), oral sonde, pletismometer, tabung vacutainer, eter (anestesi), etanol, sarung tangan, dan Rat ELISA Kit Interleukin-6.

Pembuatan Ekstrak Aloin

Tahapan penelitian dimulai dengan pengambilan Aloe vera di SMK Pertanian untuk dijadikan ekstrak aloin. Lidah buaya (*Aloe vera*) yang segar berwarna hijau dicuci dengan air mengalir hingga bersih. Daging lidah buaya diambil dengan cara dibelah menjadi dua dan dipisahkan antara kulit dan daging lidah buaya, selanjutnya diambil bagian daging buahnya yang berwarna putih lalu dipotong-potong tipis-tipis agar memudahkan proses pengeringan pada lidah buaya. Hasil pengeringan dari lidah buaya selanjutnya diblender dan diayak hingga halus. Kemudian dilarutkan dengan pelarut etanol. Setelah itu dilakukan analisis kadar aloin menggunakan metode HPLC.(9,10)

Persiapan Hewan dan Perlakuan Hewan Coba

Pembuatan tikus model RA diawali dengan melakukan aklimatisasi selama seminggu. Tikus ini kemudian dibagi menjadi kelompok kontrol negatif (K-), kelompok kontrol positif K(+) yang diinduksi CFA dan pemberian Na diklofenak 50 mg, kelompok perlakuan (P1) yang diinduksi CFA dan pemberian aloin 500 µg, dan kelompok perlakuan 2 (P2) yang diinduksi CFA dan pemberian aloin 1000 µg.

Tikus model RA dibuat dengan memberikan injeksi *Complete Freund's Adjuvant* (CFA), yaitu memberikan perlakuan pada hari ke-1 tikus kontrol positif, tikus P1 dan P2 dengan induksi CFA sebanyak 0,1 ml pada intraplantar dibiarkan hingga hari ke-16 sampai timbulnya edema. Pada hari ke-17 dilakukan pengukuran volume edema pada kaki tikus untuk menentukan kondisi RA dengan menggunakan pletismometer dan pengambilan sampel darah pre-perlakuan.(11)

Pemberian terapi dilakukan 1x/hari selama 2 minggu setelah tikus mengalami RA di hari ke-17. Kemudian dilakukan pengambilan sampel darah post-perlakuan secara retroorbital dengan volume ± 3 cc yang dimasukkan ke dalam tabung vacutainer. Setelah itu dilakukan sentrifugasi pada kecepatan 3000 rpm selama 15 menit untuk memisahkan serum dari endapan dalam 30 menit sesudah pengambilan. Jika analisis tidak langsung dilakukan, serum yang diperoleh harus disimpan pada suhu -20°C. Setelah itu dilakukan tes ELISA untuk menentukan kadar IL-6 dengan menggunakan *Rat IL-6 Immunoassay Quantikine ELISA Kit*, dan kuantifikasinya menggunakan *ELISA Reade*.(12)(13)

Analisis Data

Analisis data dilakukan menggunakan program komputer dengan interval kepercayaan 95% dan taraf signifikansi 0,05 ($p=0,05$). Data yang diperoleh dilakukan uji normalitas *Shapiro-wilk* dan uji homogenitas. Jika data sudah normal dan homogen maka dilakukan uji analisis satu arah (one way ANOVA), Uji ANOVA dianggap bermakna jika $p<0,05$ dan dilanjutkan dengan *Post hoc test*. Jika data tidak terdistribusi normal maka dilakukan uji Friedman dan analisis *Post Hoc Wilcoxon*.

HASIL

Penurunan Kadar IL-6 Setelah Pemberian Aloin pada Tikus Jantan (*Rattus norvegicus*) Model Rheumatoid Arthritis

Berdasarkan data yang diperoleh maka didapatkan distribusi rerata kadar IL-6 setelah pemberian aloin pada tikus jantan (*Rattus norvegicus*) model Rheumatoid Arthritis pada penelitian ini dengan uraian hasil sebagai berikut.

Tabel 1. Penurunan Kadar IL-6 Setelah Pemberian Aloin pada Tikus jantan (*Rattus norvegicus*) Model Rheumatoid Arthritis

Kadar IL-6 pg/ml	N	Mean $\pm$ SD		Min-Max		Nilai P	Post hoc Wilcoxon
		Pre	Post	Pre	Post		
K(-)	6	9,34 $\pm$ 1,36	8,20 $\pm$ 1,37	(7,30-11,24)	(6,30-10,40)	0,006	0,141
K(+) + CFA + Na diklofenak	6	11,08 $\pm$ 8,26	9,85 $\pm$ 2,40	(6,40-27,70)	(5,90-12,60)		0,753
P1 + CFA + 500 μ g Aloin	6	10,93 $\pm$ 6,03	6,06 $\pm$ 0,51	(7,00-23,00)	(5,50-6,90)		0,027
P2 + CFA + 1000 μ g Aloin	6	6,96 $\pm$ 1,08	6,05 $\pm$ 1,28	(5,50-8,40)	(4,50-8,10)		0,463

Keterangan :

K (-) : Kontrol negatif

K (+) : Kontrol positif

P1 : Perlakuan 1

P2 : Perlakuan 2

Tabel 1 menyajikan hasil analisis data dengan perolehan distribusi rerata kadar IL-6 kelompok pre perlakuan kontrol (-) adalah 9,34; kontrol (+) adalah 11,08; kelompok perlakuan 1 adalah 10,93; kelompok perlakuan 2 adalah 6,96 dan rerata kadar IL-6 kelompok post perlakuan kontrol (-) adalah 8,20; kontrol (+) adalah 9,85; kelompok perlakuan 1 adalah 6,06; kelompok perlakuan 2 adalah 6,05.

Pada kelompok post perlakuan 1 dan 2 menunjukkan adanya penurunan kadar IL-6 pada tikus jantan (*Rattus norvegicus*) model RA setelah pemberian aloin. Pada tabel 3.1 diperoleh nilai $p = 0,006$, nilai tersebut lebih kecil dari 0,05 ($0,006 < 0,05$) artinya H_1 diterima atau ada terdapat perbedaan secara signifikan penurunan kadar IL-6 setelah pemberian aloin pada tikus jantan (*Rattus norvegicus*) model Rheumatoid Arthritis.

Pada kelompok perlakuan 1 dan 2 menunjukkan adanya penurunan kadar IL-6 setelah pemberian aloin dibandingkan dengan kadar IL-6 sebelum perlakuan, tabel tersebut juga menunjukkan lebih banyaknya penurunan kadar IL-6 pada tikus jantan (*Rattus norvegicus*) model RA pada dosis 500 μ g dibandingkan dengan dosis 1000 μ g.

Pengurangan Ukuran Volume Edema Kaki Tikus RA Kaki Tikus Jantan (*Rattus norvegicus*) Model Rheumatoid Arthritis Setelah Pemberian Aloin

Berdasarkan data yang diperoleh maka didapatkan pengurangan ukuran volume edema kaki RA setelah pemberian aloin pada tikus jantan (*Rattus norvegicus*) model Rheumatoid Arthritis pada penelitian ini dengan uraian hasil sebagai berikut:

Tabel 2. Pengurangan Ukuran Volume Kaki Tikus RA Setelah Pemberian Aloin pada Tikus Jantan (*Rattus norvegicus*) Model *Rheumatoid Arthritis*

Volume Kaki RA (ml)	N	Mean $\pm$ SD		Min-Max		Nilai P
		Pre	Post	Pre	Post	
K (-)	6	0,70 $\pm$ 0,00	0,53 $\pm$ 0,05	(0,70-0,70)	(0,50-0,60)	0,000
K(+) + CFA + Na diklofenak	6	1,08 $\pm$ 0,09	0,85 $\pm$ 0,05	(1,00-1,20)	(0,80-0,90)	
P1 + CFA + 500 μ g Aloin	6	1,03 $\pm$ 0,10	0,90 $\pm$ 0,10	(0,90-1,20)	(0,70-1,00)	
P2 + CFA + 1000 μ g Aloin	6	1,10 $\pm$ 0,06	0,93 $\pm$ 0,05	(1,00-1,20)	(0,90-1,00)	

Keterangan :

K (-) : Kontrol negatif

K (+) : Kontrol positif

P1 : Perlakuan 1

P2 : Perlakuan 2

Tabel 2 menyajikan hasil analisis data dengan perolehan distribusi rerata pengukuran volume edema kaki tikus RA kelompok pre perlakuan kontrol (-) adalah 0,70; kontrol (+) adalah 1,08; kelompok perlakuan 1 adalah 1,03; kelompok perlakuan 2 adalah 1,10 dan rerata pengukuran volume kaki tikus RA kelompok post perlakuan kontrol (-) adalah 0,53; kontrol (+) adalah 0,85; kelompok perlakuan 1 adalah 0,90; kelompok perlakuan 2 adalah 0,93. Pada kelompok post perlakuan 1 dan 2 menunjukkan adanya pengurangan ukuran volume edema kaki tikus jantan (*Rattus norvegicus*) model RA setelah pemberian aloin.

PEMBAHASAN

Penurunan Kadar IL-6 Setelah Pemberian Aloin pada Tikus Jantan (*Rattus norvegicus*) Model *Rheumatoid Arthritis*

Pada kelompok pre perlakuan menunjukkan kadar IL-6 yang meningkat dikarenakan telah terjadinya RA pada tikus yang diinduksi oleh CFA. CFA (*Complete Freund's Adjuvant*) merupakan suatu antigen (*Mycobacterium butyricum*) kering yang dapat menginduksi inflamasi dan nekrosis jaringan. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Oky tahun 2014 menyatakan pada kondisi RA kadar IL-6 akan mengalami peningkatan.(14) Menurut penelitian Hashizume menyatakan ditemukannya peningkatan produksi kadar IL-6 dalam cairan sinovial dan darah penderita RA. Pada kondisi RA IL-6 mempengaruhi perubahan jaringan sinovial yang ditandai dengan neovaskularisasi, infiltrasi sel inflamasi, dan hiperplasia sinoviosit yang bekerja sama dalam menghasilkan jaringan pannus. IL-6 memiliki peran sentral dalam peradangan kronis yang diekspresikan secara berlebihan di tempat peradangan. Peningkatan kadar IL-6 ini berhubungan langsung dengan indeks klinis aktivitas penyakit.(15,16)

Pada penelitian ini menggunakan tikus umur 3 bulan, jika dikonversikan ke umur manusia berkisar pada umur 18-25 tahun yang pada saat itu belum mulai terjadinya proses penuaan. Akan tetapi setelah diinduksi dengan CFA tikus tersebut mengalami RA yang menunjukkan terjadinya proses penuaan dini. Proses penuaan akan menyebabkan penurunan fungsi imun dan menunjukkan peningkatan kadar sitokin pro-inflamasi antara lain adalah IL-6. IL-6 mengerahkan aktivitasnya

dengan aktivasi gp130 melalui pengikatan nya ke transmembran atau reseptor IL-6 yang larut. Kompleks tersebut menginduksi homodimerisasi gp130, yang mengarah pada aktivasi sistem persinyalan yaitu JAK (*Janus Kinase*), dilanjutkan dengan fosforilasi selanjutnya menginduksi aktivasi *Signal Transducer and Activator of Transcription* (STAT3) dan *Mitogen Activated Protein Kinase* (MAPK). Selanjutnya STAT 3 akan mengaktifkan berbagai ekspresi gen, menghasilkan diferensiasi dan proliferasi sel. MAPK akan mengaktifkan beberapa faktor transkripsi yang berkaitan dengan sintesis protein fase akut dan pertumbuhan sel.(17–19)

Pada kelompok post perlakuan P1 dan P2 menunjukkan bahwa terdapat penurunan kadar IL-6 setelah pemberian aloin pada tikus RA. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Xuan Luo yang menyatakan bahwasanya aloin dapat berfungsi sebagai antioksidan dan agen anti-inflamasi yang efektif. Aloin dapat menghambat sekresi sitokin pro -inflamasi IL-6 dan TNF- α yang diinduksi lipopolisakarida. Selain itu aloin juga dapat menghambat produksi NO dan memblokir fosforilasi, asetilisasi NF-kB pada kondisi radang. Data tersebut menunjukkan bahwa aktivitas anti-inflamasi yang diinduksi aloin dimediasi melalui penghambatan persinyalan NF-kB yang merupakan salah satu faktor ekspresi gen pada penyakit inflamasi, salah satunya adalah *rheumatoid arthritis*. Pada penelitian Lianying Cheng tahun 2022 menjelaskan untuk menghambat peradangan, antrakuinon (aloin, emodin) menurunkan kadar TNF- α dan IL-6 dalam plasma. Selain itu, dalam pengobatan RA emodin juga bekerja pada sel sinovial untuk menghambat terjadinya peradangan dengan menghambat jalur persinyalan seperti JAK/STAT.(20)(21)

Berdasarkan hasil penelitian terdapat penurunan kadar IL-6 yang efektif pada dosis rendah 500 μ g hal ini sejalan dengan penelitian Yunfei 2018 yang menyatakan aloin dapat menghambat pelepasan sitokin dan mediator inflamasi yang didalamnya termasuk TNF- α , IL-6 dan IL-1B. Peningkatan nyata dari kadar IL-6 dihambat oleh aloin yang bergantung pada dosis tertentu. Selain itu, aloin dapat menekan produksi ROS dan menghambat aktivasi jalur persinyalan JAK1/STAT1/3 yang dimediasi oleh ROS pada dosis tertentu. Seiring perpanjangan masa terapi maka akan menurunkan kadar keduanya. Hal ini menunjukkan bahwa aloin dapat memberikan efek sebagai anti-inflamasi.(22)

Pengurangan Ukuran Volume Edema Kaki Tikus Jantan (*Rattus norvegicus*) Model Rheumatoid Arthritis Setelah Pemberian Aloin

Pada kelompok pre perlakuan K(+), P1 dan P2 menunjukkan volume edema kaki yang meningkat setelah diinduksi CFA dibandingkan dengan kelompok pre perlakuan K(-) yang tidak diinduksi CFA. Volume kaki tikus pre perlakuan mengalami kenaikan karena induksi CFA yang menyebabkan terjadinya edema pada Rheumatoid Arthritis. Peningkatan volume kaki menunjukkan potensi CFA dalam menimbulkan inflamasi. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Amirah dkk tahun 2020 yang memperlihatkan bahwa adanya pembengkakan pada kaki tikus setelah induksi CFA. Tikus dinyatakan rheumatoid arthritis jika indeks arthritisnya > 1 pada masing-masing kelompok. Dalam penelitian lain yang menggunakan tikus yang diinduksi CFA akan menyebabkan pembengkakan kronis pada sendi dengan mempengaruhi sel inflamasi dan erosi kartilago sendi. Pembengkakan kaki merupakan indeks dalam mengukur aktivitas anti arthritis dari beragam obat. Penentuan pembengkakan kaki merupakan salah satu prosedur yang

seederhana untuk menilai dan mengevaluasi tingkat peradangan dan efek terapi serta kuratif suatu obat. Pembengkakan volume kaki akan meningkat pada tahap awal peradangan dan akan konstan setelah 2 minggu. Perubahan volume kaki berhubungan dengan meningkatnya granulosit dan monosit serta pelepasan produksi sitokin pro-inflamasi seperti IL-6 dan TNF- α .(11)(23)

Pada kelompok post perlakuan K(+), P1, dan P2 menunjukkan adanya pengurangan ukuran volume edema kaki setelah pemberian terapi. Volume kaki tikus setelah pemberian aloin menunjukkan adanya penurunan, baik dengan dosis 500 mcg dan dosis 1000 mcg. Berdasarkan penelitian Nahain tahun 2014 menyatakan kemampuan aloin untuk memberikan efek anti inflamasi diduga karena adanya struktur polifenol. Dalam penelitian eksperimental yang dilakukan oleh Park et al juga menyatakan senyawa aloin mampu menekan produksi NO dan memblokir mRNA iNOS dan ekspresi COX2. Pada percobaan in vivo yang dilakukan pada tikus rematik menunjukkan berkurangnya volume edema kaki secara signifikan setelah pemberian aloin aloe-emodin. Pada penelitian Ajay dkk menyatakan pada kelompok rematik yang diinduksi CFA dengan pemberian terapi Na diklofenak dan aloe emodin dengan dosis yang berbeda-beda dapat menunjukkan penurunan indeks rematik yang signifikan.(23,24).

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang sudah dilakukan diperoleh kesimpulan bahwa terdapat penurunan kadar interleukin-6 setelah pemberian aloin pada tikus jantan (*Rattus norvegicus*) model RA. Dosis yang efektif dalam penurunan kadar interleukin-6 pada tikus jantan (*Rattus norvegicus*) model RA adalah dosis 500 μ g. Serta terdapat pengurangan ukuran volume edema kaki tikus RA setelah pemberian aloin pada tikus jantan (*Rattus norvegicus*) model RA.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ahmad Fauzi AMT. Total Knee Arthroplasty pada Rheumatoid Arthritis. J Kedokt Brawijaya. 2016;29(2):179–84.
2. Amanda M, Rahmadian R, , Fitratul Ilahi, Najirman. Hubungan Kadar IL-6 dengan CTX-1 dan Aktivitas Penyakit pada Arthritis Reumatoid. Maj Kedokt Andalas. 2024;47(4):436–46.
3. Robbizaqtana I, Kesoema TA, Putri RIA. Gambaran Kualitas Hidup Pada Pasien Rheumatoid Arthritis di Instalasi Merpati Penyakit Dalam RSUP DR. Kariadi Semarang. J Kedokt DIPONEGORO. 2019;8:921–8.
4. RI K dan K. Laporan Nasional Riskesdas 2018 [Internet]. 2018. Available from: [https://repository.badankebijakan.kemkes.go.id/id/eprint/3514/1/Laporan Riskesdas 2018 Nasional.pdf](https://repository.badankebijakan.kemkes.go.id/id/eprint/3514/1/Laporan_Riskesdas_2018_Nasional.pdf)
5. Anne Rufaridah, Ayuro Cumayunaro NRP. Pengaruh Kompres Serai Hangat Terhadap Penurunan Intensitas Nyeri Rheumatoid Arthritis. Ensiklopedia J. 2020;2:77–83.
6. Suarjana IN. Buku ajar ilmu penyakit dalam. Arthritis reumatoid. 6th ed. Sudoyo AW, Setiyohadi B AI, Simadibrata M SS, editors. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI; 2014. 3130–50 p.
7. Lutfi Chabib, Zullies Ikawati, Ronny Martien HI. Review Rheumatoid Arthritis: Terapi Farmakologi, Potensi Kurkumin dan Analognya, serta Pengembangan Sistem Nanopartikel. J Pharmascience. 2016;3.

8. Saeed AMH, Alaayedi MH AA. NEW COMBINATION SUPPOSITORIES OF LORNOXICAM AND ALOIN FOR RHEUMATOID ARTHRITIS. *Asian J Pharm Clin Res.* 2018;11(2):308–12.
9. Nadia Purnama Dewi, Ade Teti Vani, Dessy Abdullah, Meta Oktora FM. Quercethin Test On Ethanol Extract Of Aloe Vera (Aloe Vera Barbadensis) With Thin Layer Chromatography Method. *Nusant Hasana J.* 2022;1.
10. Septiani, Fatimah-muis S, Anjani G. Aktivitas Antioksidan dan Kadar Aloin pada Lidah Buaya. *J Med Indones.* 2020;1(2):17–24.
11. Sitti Amirah, Aulia Wati, Bayu Putra FAW. Aktivitas Antirematik Arthritis Daun Salam (*Syzygium polyanthum*) Saya Ekstrak eaf pada Tikus Diinduksi oleh Adjuvan Freund Lengkap (CFA). *J Farm Galen.* 2020;6.
12. Idah Rosidah, Sri Ningsih, Tiya Novita Renggani, Kurnia Agustini JE. PROFIL HEMATOLOGI TIKUS (*Rattus norvegicus*) GALUR SPRAGUE-DAWLEY JANTAN UMUR 7 DAN 10 MINGGU. *J Bioteknol Biosains Indones.* 2020;7(1).
13. Sarihati IGAD, Dhyanaputri IGAS. Effect of Ethanol Extract of Kenikir Leaf (*Cosmos caudatus*) on Glutathione and Interleukin-6 Serum of Male Wistar Rats that were given High Cholesterol Feed. *J Kesehat.* 2020;11.
14. Oky P, Tania A, Simamora D, Dyah Parmasari W, Rahmawati F, Biomedik B, et al. Kadar Interleukin 6 (Il-6) Sebagai Indikator Progresivitas Penyakit Reumatoid Arthritis (Ra). *Ilm Kedokt.* 2014;3.
15. Noh ASM, Chuan TD, Khir NAM, Zin AAM, Ghazali AK, Long I, Ab Aziz CB IC. Effects of different doses of complete Freund's adjuvant on nociceptive behaviour and inflammatory parameters in polyarthritic rat model mimicking rheumatoid arthritis. *PLoS One.* 2021;16(12).
16. Mihara MH and M. The Roles of Interleukin-6 in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Hindawi.* 2011;
17. Bauer M. Percepatan imunosenesensi pada artritis reumatoid: dampaknya terhadap perkembangan klinis. *Immun Ageing.* 2020;17(6).
18. Ghasemi A, Jeddi S, Khosrow Kashf. The Laboratory Rat: Age dan Body Weight Matter. *EXCLI J.* 2021;20.
19. Strand, V., Boklage, S.H., Kimura T et al. High levels of interleukin-6 in patients with rheumatoid arthritis are associated with greater improvements in health-related quality of life for sarilumab compared with adalimumab. *Arthritis Res Ther.* 2020;22.
20. Luo, X., Zhang, H., Wei, X., Shi, M., Fan, P., Xie, W., Zhang, Y., & Xu N. Aloin Suppresses Lipopolysaccharide-Induced Inflammatory Response and Apoptosis by Inhibiting the Activation of NF- κ B. *Molecules. Mol A J Synth Chem Nat Prod Chem.* 2018;23(3).
21. Lianying Cheng, Jie Chen and XR. Mechanism of Emodin in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Hindawi Evidence-Based Complement Altern Med.* 2022;
22. Ma Y, Tang T, Sheng L, Wang Z, Tao H, Zhang Q, Zhang Y QZ. Aloin suppresses lipopolysaccharide-induced inflammation by inhibiting JAK1-STAT1/3 activation and ROS production in RAW264.7 cells. *Int J Mol Med.* 2018;42(4):1925–34.
23. T SR, Jeyabalan S, Dhanasekaran S, Sekar M, Subramaniyan V WL. Anti-inflammatory and anti-arthritic activities of ethanolic extract of *Myxopyrum serratum* A.W. Hill. *Lab Anim Res.* 2024;40(1).



24. Ajay D. Kshirsagar, Prashant V. Panchal UNH, Rabindra K. Nanda and HMS. Anti-Inflammatory and Antiarthritic Activity of Anthraquinone Derivatives in Rodents. Hindawi Publ Corp Int J Inflamm. 2014;