

Efektivitas Ekstrak Daun Salam untuk Menurunkan Kadar Asam Urat pada Penderita Arthritis Gout

Intan Fajar Ningtiyas², M. Ricky Ramadhian¹

¹Bagian Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Mahasiswa Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Hiperurisemia adalah keadaan terjadinya peningkatan kadar asam urat darah di atas normal yaitu lebih dari 7 mg/dl pada laki-laki dan lebih dari 6 mg/dl pada wanita. Hiperurisemia dapat disebabkan oleh peningkatan metabolisme asam urat (*overproduction*), penurunan ekskresi asam urat urin (*underexcretion*), atau kombinasi keduanya. Hiperurisemia merupakan faktor risiko timbulnya arthritis gout. Arthritis gout adalah suatu proses inflamasi (pembengkakan yang terjadi karena deposisi) deposit atau timbunan kristal asam urat pada jaringan sekitar sendi atau tofi. Tahapan gout terdiri dari 4 fase yaitu tanpa gejala, gout akut, interkritikal, dan kronis. Obat penurun asam urat yang sering digunakan adalah penghambat xantin oksidase yaitu allopurinol. Tumbuhan obat yang digunakan sebagai antihiperurisemia sangat banyak, salah satunya adalah tanaman salam (*Syzygium polyanthum Wight*). Selain untuk mengatasi asam urat, daun salam juga dapat digunakan sebagai obat kolesterol tinggi, kencing manis (diabetes melitus), tekanan darah tinggi (hipertensi), sakit maag (gastritis), dan diare. Tanaman salam mengandung tanin, flavonoid, alkaloid, dan minyak atsiri yang terdiri dari sitrat dan eugenol. Daun salam (*Syzygium polyanthum Wight*) mampu memperbanyak produksi urin (diuretik) sehingga dapat menurunkan kadar asam urat. Suatu penelitian menyatakan bahwa ekstrak daun salam dapat menurunkan kadar IL-6 dan TNF- α serum penderita hiperurisemia yang ditunjukkan dengan penurunan asam urat lebih besar dibandingkan allopurinol.

Kata kunci: Arthritis gout, asam urat, daun salam, hiperurisemia

Effectiveness of Bay Leaf Extract for Decreasing Uric Acid in Gout Arthritis Patient

Abstract

Hyperuricemia is a state of the increased blood uric acid levels above the normal of more than 7 mg/dl on men and more than 6 mg/dl on women. Hyperuricemia is caused by increased uric acid metabolism (*overproduction*), decreased urinary excretion of uric acid (*underexcretion*), or a combination of both. Hyperuricemia is a risk factor for gout arthritis. Gout arthritis is an inflammation (swelling that occurs due to deposition) of deposit or pile of uric acid crystals in tissues around the joints or tophi. Stages of gout consists of four phases, which are asymptomatic, acute gout, intercritical, and chronic. The drug-lowering uric acid often used as an inhibitor xantine oxidase is allopurinol. Many plants that is used as antihyperuricemia, one of them is a salaplant (*Syzygium polyanthum Wight*). In addition to addressing gout, bay leaves can also be used as a cure high cholesterol, diabetes (diabetes mellitus), high blood pressure (hypertension), gastritis (gastritis), and diarrhea. Salam plant contains tannins, flavonoids, alkaloids, and essential oils consisting of citric and eugenol. Bay leaves (*Syzygium polyanthum Wight*) able to expand the production of urine (diuretic) that can lower uric acid levels. A study suggested that the bay leaf extract can reduce levels of IL-6 and TNF- α serum patients with hyperuricemia indicated by lowering uric acid greater than allopurinol.

Keyword: Bay leaf, gout arthritis, hyperuricemia, uric acid

Korespondensi: Intan Fajar Ningtiyas, alamat Jl. Soemantri Brodjonegoro No.1 Unila Bandar Lampung, HP 081278646954, e-mail tiyas.intan@gmail.com

Pendahuluan

Asam urat merupakan substansi hasil pemecahan purin atau produk sisa dalam tubuh yang merupakan hasil dari katabolisme purin yang dibantu oleh enzim guanase dan xantin oksidase. Asam urat ini dibawa ke ginjal melalui aliran darah untuk dikeluarkan bersama urin, jika terjadi gangguan eliminasi asam urat melalui ginjal yang disebabkan menurunnya sekresi asam urat ke dalam tubuli ginjal, sehingga akan terjadi peningkatan kadar asam urat dalam darah, hal

ini merupakan suatu kondisi yang disebut hiperurisemia.¹

Kelebihan asam urat dalam darah menjadi masalah yang cukup serius, terutama bagi orang yang berusia 40 tahun keatas. Kadar asam urat darah yang berlebihan bisa menyebabkan timbulnya suatu penyakit yang disebut dengan arthritis gout. Penyakit ini memang tidak mematikan, namun menyebabkan nyeri luar biasa serta menurunkan kualitas hidup.²

Kadar asam urat yang tinggi akan menyebabkan peningkatan kristal asam urat yang berbentuk seperti jarum terutama di persendian yang akan menimbulkan rasa sakit pada persendian tersebut. Keadaan ini dikenal sebagai penyakit gout atau arthritis pirai.³ Penyakit gout atau pirai merupakan penyakit yang banyak diderita oleh penduduk dunia yang dapat menyerang pria atau wanita yang disebabkan karena adanya gangguan metabolik pada manusia.⁴ Gout merupakan penyakit metabolik saat terjadi penumpukan asam urat dalam tubuh secara berlebihan yang ditandai dengan adanya serangan berulang dari peradangan sendi yang akut, kadang disertai pembentukan tofus dan kerusakan sendi yang kronis.⁵

Salah satu tanaman yang diduga berkhasiat mengatasi penyakit asam urat dengan cara menurunkan kadar asam urat dalam darah adalah rebusan daun salam (*Syzygium polyanthum*). Dalam pengobatan, daun salam digunakan untuk pengobatan kolesterol tinggi, kencing manis (diabetes melitus), tekanan darah tinggi (hipertensi), sakit mag (gastritis), diare, dan diduga kandungan kimianya mempunyai aktivitas sebagai obat asam urat. Berdasarkan penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun salam dapat menurunkan kadar asam urat dalam darah yang didukung dengan adanya senyawa flavonoid yang terkandung di dalamnya yang bersifat antiinflamasi.⁶

Masyarakat Indonesia menggunakan daun salam untuk penyedap masakan. Hal ini karena aroma daun salam yang wangi dan segar. Tanaman ini biasa tumbuh liar di hutan, baik di daratan rendah maupun di daerah pegunungan. Daun salam sangat bermanfaat untuk mengobati asam urat. Bagian pohon yang bisa dimanfaatkan sebagai obat adalah daun, kulit batang, akar, dan buah. Efek dari daun salam adalah sebagai peluruh kencing dan penghilang nyeri. Kandungan kimia yang terkandung dalam tanaman salam ini antara lain adalah saponin, triterpenoid, flavonoid, polifenol, alkaloid, tannin, dan minyak atsiri yang terdiri dari sesquiterpen, lakton, dan fenol.⁵

Isi

Asam urat adalah asam yang berbentuk kristal-kristal yang merupakan hasil akhir dari metabolisme purin (bentuk turunan

nukleoprotein), yaitu salah satu komponen asam nukleat yang terdapat pada inti sel-sel tubuh.⁷ Kadar normal asam urat dalam darah adalah 2-6 mg/dL untuk perempuan dan 3-7,2 mg/dL untuk laki-laki.⁸ Konsentrasi asam urat serum tinggi (hiperurisemia) jika lebih dari 7 mg/dl pada laki-laki dan lebih dari 6 mg/dl pada perempuan. Kadar asam urat serum rendah (hipourisemia) apabila kadar asam urat serum kurang dari 2,5 mg/dl pada laki-laki dan kurang dari 2 mg/dl pada perempuan.⁹

Asam urat dikeluarkan di ginjal (70%) dan traktus gastrointestinal (30%). Kadar asam urat di darah tergantung pada keseimbangan produksi dan ekskresinya.¹⁰ Perputaran purin terjadi secara terus menerus seiring dengan sintesis dan penguraian RNA dan DNA, sehingga walaupun tidak ada asupan purin, tetap terbentuk asam urat dalam jumlah yang substansial. Asam urat di dalam tubuh bisa berasal dari luar, yaitu dari diet tinggi purin dan dari dalam yang merupakan hasil akhir metabolisme purin. Asam urat sangat erat kaitannya dengan pola makan. Umumnya karena pola makan yang tidak seimbang (jumlah asupan protein sangat tinggi).¹¹ Purin yang tinggi terutama terdapat dalam jeroan dan sea food, seperti udang, cumi, kerang, kepiting, dan ikan teri.¹²

Tubuh mengubah nukleosida purin utama, yaitu adenosin dan guanosisin, menjadi produk akhir asam urat yang diekskresikan keluar tubuh. Adenosin pertama-tama mengalami deaminasi menjadi inosin oleh enzim adenosin deaminase. Fosfolisis ikatan N-glikosidat inosin dan guanosisin, yang dikatalisis oleh enzim nukleosida purin fosforilase, akan melepas senyawa ribosa 1-fosfat dan basa purin. Hipoxantin dan guanin selanjutnya membentuk xantin dalam reaksi yang dikatalisis masing-masing oleh enzim xantin oksidase dan guanase. Kemudian xantin teroksidase menjadi asam urat dalam reaksi kedua yang dikatalisis oleh enzim xantin oksidase. Dengan demikian, xantin oksidase merupakan lokus yang esensial bagi intervensi farmakologis pada penderita hiperurisemia dan gout.¹³

Hiperurisemia adalah keadaan terjadinya peningkatan kadar asam urat darah di atas normal lebih dari 7 mg/dl (>420 mmol/L). Hiperurisemia dapat disebabkan karena peningkatan metabolisme asam urat (*overproduction*), penurunan ekskresi asam

urat urin (*underexcretion*), atau kombinasi keduanya.¹⁴ Prevalensi hiperurisemia di masyarakat diperkirakan antara 2,3% sampai 17,6% dimana ditemukan pada laki-laki 24,5% dan perempuan 23,9%.¹⁵ Hiperurisemia merupakan faktor risiko timbulnya arthritis gout, nefropati gout, atau batu ginjal dan faktor risiko penyakit jantung iskemik.¹⁶

Asam urat plasma merupakan agen inflamasi. Asam urat menstimulasi sel makrofag untuk memproduksi sitokin-sitokin proinflamasi, yaitu interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), interleukin 8 (IL-8), dan *tumor necrosis factor- α* (TNF- α).¹⁷ TNF- α dan IL-1 yang dilepaskan monosit darah perifer dapat mengaktifkan ekspresi *E-selectin* sel endotel vaskular, *intercellular adhesion molecule 1* (ICAM-1), dan *vascular cell adhesion molecule 1* (VCAM-1) yang akan memacu penarikan leukosit ke daerah deposit kristal monosodium urat dan melipatgandakan respon inflamasi. Saat ini IL-6 telah diketahui sebagai mediator pluripoten pada respon inflamasi dan imunologi dan merupakan faktor yang menstimulasi hepatosit utama. Guerne dan Terkeltaub melaporkan bahwa kristal monosodium urat (MSU) dan *calcium pyrophosphate dihydrate* (CPPD) serta kristal *hydroxyapatite* akan meningkatkan produksi IL-6 oleh *synoviocyte* dan *monocyte* secara *in vitro*. Kadar IL-6 yang tinggi dapat ditemukan dalam cairan sinovial pada pasien dengan gout dan pseudogout. IL-6 yang diinduksi kristal tampaknya merupakan mediator penting dari respon inflamasi pada gout dan pseudogout akut.¹⁸ Asam urat merupakan asam lemah dengan pKa 5,75 dan 10,3 yang berupa kristal putih, tidak berbau dan berasa, sukar larut dalam air, dan pada pH normal akan terionisasi di dalam darah dan jaringan menjadi ion urat.¹⁹ Kristal ini sukar larut dalam cairan tubuh. Pada pH normal, sering kali asam urat ditemukan dalam bentuk garam natrium urat sehingga lebih mudah larut, sedangkan pada keadaan normal kristal ini dikeluarkan melalui ginjal ke dalam air seni.⁴

Arthritis gout adalah suatu proses inflamasi (pembengkakan yang terjadi karena deposit atau timbunan kristal asam urat pada jaringan sekitar sendi atau tofi). Gout juga merupakan istilah yang dipakai untuk sekelompok gangguan metabolik yang ditandai dengan meningkatnya konsentrasi asam urat. Masalah akan timbul bila terbentuk

kristal-kristal dari monosodium urat monohidrat pada sendi-sendi dan jaringan sekitarnya. Kristal-kristal berbentuk jarum inilah yang mengakibatkan reaksi peradangan atau inflamasi yang bila berlanjut akan mengakibatkan nyeri hebat. Jika tidak diobati, endapan kristal ini akan menyebabkan kerusakan hebat pada sendi dan jaringan lunak. Gambaran klinis dari arthritis gout terdapat dalam empat tahap, tahap I (hiperurisemia asimtomatik), pada tahap ini belum menunjukkan gejala selain peningkatan asam urat serum; tahap II (arthritis gout akut), pada tahap ini terjadi pembengkakan mendadak dan nyeri luar biasa, sendi-sendi lain dapat terserang termasuk sendi jari-jari tangan, lutut mata kaki, pergelangan tangan, dan siku; tahap III (*intercritical*); dan tahap IV (gout kronis).²⁰

Obat penurun asam urat yang digunakan saat ini adalah berupa penghambat xantin oksidase, yaitu allopurinol atau obat urikosurik, seperti probenesid.²¹

Tumbuhan obat yang digunakan sebagai anti hiperurisemia sangat banyak. Salah satu tanaman yang digunakan sebagai obat tradisional untuk menurunkan kadar asam urat adalah tanaman salam (*Syzygium polyanthum Wight*). Bagian tanaman yang digunakan adalah daun yang masih segar atau yang sudah dikeringkan. Daun salam memiliki berbagai khasiat obat yang dapat dimanfaatkan dalam kehidupan sehari-hari. Selain untuk mengatasi asam urat, daun salam juga dapat digunakan sebagai obat kolesterol tinggi, kencing manis (diabetes melitus), tekanan darah tinggi (hipertensi), sakit maag (gastritis), dan diare. Tanaman salam mengandung tanin, flavonoid, alkaloid, dan minyak atsiri yang terdiri dari sitrat dan eugenol. Daun salam mampu memperbanyak produksi urin (diuretik) sehingga dapat menurunkan kadar asam urat darah.

Berikut ini adalah taksonomi dari tanaman salam.

Divisio : *Spermatophyta*
Subdivisio : *Angiospermae*
Class : *Dicotyledoneae*
Ordo : *Myrtales*
Familia : *Myrtaceae*
Genus : *Syzygium*
Species : *Syzygium polyanthum (Wight)*²²

Daun salam terdapat mulai dari Birma ke arah selatan sampai Indonesia. Di Jawa, salam tumbuh di Jawa Barat sampai Jawa Timur pada ketinggian 5m sampai 1.000m di atas permukaan laut. Pohon salam dapat tumbuh di dataran rendah sampai pegunungan dengan ketinggian 1800m, banyak tumbuh di hutan maupun rimbabelantara. Pohon atau perdu, daun tunggal, bersilang berhadapan, pada cabang mendatar seakan-akan tersusun dalam 2 baris pada 1 bidang. Kebanyakan tanpa daun penumpu. Kelopak dan mahkota masing-masing terdiri atas 4-5 daun kelopak dan sejumlah daun mahkota yang sama, kadang-kadang berlekatan. Terdapat banyak benang sari, kadang-kadang berkelopak berhadapan dengan daun-daun mahkota. Tangkai sari yang berwarna cerah, yang kadang-kadang menjadi bagian bunga. Hal yang paling menarik, bakal buah tenggelam, mempunyai 1 tangkai putik, beruang 1 sampai banyak, dengan 1-8 bakal biji dalam tiap ruang. Biji dengan sedikit atau tanpa endosperm, lembaga lurus, bengkok, atau melingkar.²³

Tanaman salam mengandung tanin, flavonoid, saponin, triterpen, polifenol, alkaloid, dan minyak atsiri. Berdasarkan penelitian terdahulu, *decocta* (sari-sari dalam air yang dibuat dari bahan-bahan alam yang direbus pada suhu 90 °C sampai 98 °C dengan lamanya penyarian 30 menit) daun salam pada dosis 1,25 g/kg BB, infusa daun salam pada dosis 5,0 g/kg BB, dan ekstrak etanol daun salam pada dosis 420 mg/kg BB mampu menurunkan kadar asam urat dalam serum darah yang hasilnya setara dengan allopurinol dosis 10 mg/kg BB.²⁴

Fraksi air ekstrak etanol daun salam dapat menyaring senyawa-senyawa polar yang ada dalam ekstrak etanol daun salam. Fraksinasi adalah prosedur pemisahan yang bertujuan memisahkan golongan utama kandungan yang satu dari golongan utama yang lain. Pemisahan jumlah dan jenisnya senyawa menjadi fraksi yang berbeda yang tergantung pada jenis tumbuhan. Senyawa-senyawa yang bersifat polar akan masuk ke pelarut polar, begitu pula senyawa yang bersifat non polar akan masuk ke pelarut non polar. Etanol 70% adalah campuran dua bahan pelarut yaitu etanol dan air dengan kadar etanol 70% (v/v). Etanol tidak menyebabkan pembengkakan pada membran sel dan memperbaiki stabilitas bahan obat terlarut.

Keuntungan lainnya adalah sifatnya yang mampu mengendapkan albumin dan menghambat kerja enzim. Etanol 70% sangat efektif dalam menghasilkan jumlah bahan aktif yang optimal. Etanol dipertimbangkan sebagai penyaring karena lebih selektif. Kapang dan kuman sulit tumbuh dalam etanol di atas 20%.

Kandungan flavonoid pada daun salam juga mempunyai aktifitas sebagai antioksidan yang dapat menghambat kerja enzim xantin oksidase sehingga pembentukan asam urat terhambat.²

Suatu penelitian menyatakan bahwa ekstrak daun salam dapat menurunkan kadar IL-6 dan TNF- α serum penderita hiperurisemia yang ditunjukkan dengan nilai delta ekstrak daun salam penurun asam urat lebih besar dibandingkan allopurinol, meskipun secara statistik masih belum menunjukkan perbedaan yang bermakna. Penurunan nilai TNF- α ini sesuai keadaan klinis yaitu ekstrak daun salam penurun asam urat dapat mengurangi nyeri pada penderita dengan hiperurisemia. Hal ini sesuai dengan penelitian lainnya, dimana ekstrak daun salam penurun asam urat mengurangi nyeri pada penderita hiperurisemia simptomatik pada hari ke-28 secara bermakna dibandingkan kelompok plasebo dengan $p=0,004$. Berkurangnya nyeri pada penderita hiperurisemia diduga akibat penurunan pelepasan sitokin proinflamasi (TNF- α , IL-6, dan IL-1 β).²⁵

Ringkasan

Hiperurisemia adalah suatu keadaan yang ditandai dengan meningkatnya kadar asam urat dalam darah. Asam urat adalah asam yang berbentuk kristal-kristal yang merupakan hasil akhir dari metabolisme purin. Asam urat di dalam tubuh bisa berasal dari luar, yaitu dari diet tinggi purin dan dari dalam yang merupakan hasil akhir metabolisme purin. Asam urat sangat erat kaitannya dengan pola makan. Umumnya karena pola makan yang tidak seimbang. Hiperurisemia dapat disebabkan karena peningkatan metabolisme asam urat (*overproduction*), penurunan ekskresi asam urat urin (*underexcretion*), atau kombinasi keduanya. Salah satu tanaman yang digunakan sebagai obat tradisional untuk menurunkan kadar asam urat adalah tanaman salam (*Syzygium polyanthum* Wight). Daun salam dipercaya mampu menurunkan kadar asam

urat darah, karena memiliki kandungan flavonoid, tanin, dan minyak asiri 0,05% yang terdiri dari eugenol dan sitral sebagai diuretik (peluruh kencing) dan analgesik (penghilang nyeri). Berdasarkan penelitian terdahulu, *decocta* daun salam pada dosis 1,25 g/kg BB, infusa daun salam pada dosis 5,0 g/kg BB, dan ekstrak etanol daun salam pada dosis 420 mg/kgBB mampu menurunkan kadar asam urat dalam serum darah yang hasilnya setara dengan allopurinol dosis 10 mg/kg BB.

Simpulan

Salah satu tanaman yang diduga berkhasiat menurunkan kadar asam urat dalam darah adalah daun salam (*Syzygium polyanthum*). Salam mengandung tanin, flavonoid, alkaloid, dan minyak atsiri yang terdiri dari sitrat dan eugenol. Daun salam mampu memperbanyak produksi urin (diuretik) sehingga dapat menurunkan kadar asam urat darah.

Daftar Pustaka

1. Saputra R. Efek fraksi etil asetat ekstrak etanol daun salam (*Syzygium polyanthum* Wight.) terhadap penurunan kadar asam urat darah mencit putih jantan galur balb-c yang diinduksi kalium oksalat [skripsi]. Surakarta: Universitas Muhammadiyah Surakarta; 2008.
2. Utami IW. Efek fraksi air ekstrak etanol daun salam (*Syzygium polyanthum* Wight.) terhadap penurunan kadar asam urat pada mencit putih (*Mus musculus*) jantan galur balb-c yang diinduksi dengan kalium oksalat [skripsi]. Surakarta: Universitas Muhammadiyah Surakarta; 2008.
3. Wortmann R. Disorder of purine and pyrimidine metabolism. Dalam: Kasper D, editor: *Harrison's principles of internal medicine*. Edisi 16. New York: McGraw-Hill Profesional; 2004.
4. Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL. *Harrison prinsip-prinsip ilmu penyakit dalam*. Edisi 13. Volume 5. Jakarta: EGC; 2000.
5. Sutanto T. *Asam Urat deteksi, pencegahan, pengobatan*. Yogyakarta: Penerbit Buku Pintar; 2003.
6. Sinaga AF, Widdhi B, Widya AL. Uji efek etanol daun salam terhadap penurunan kadar asam urat tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi potassium oksalat. Manado: Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sam Ratulangi; 2014.
7. Lehninger, Albert L. *Dasar-dasar biokimia*. Jilid 1. Jakarta: Erlangga; 1982.
8. Putra TR. Hiperurisemia. Dalam Aru WS, editor. *Buku ajar ilmu penyakit dalam*. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2006.
9. Martin NE, Nieto VG. Hypouricemia and tubular transport of uric acid. *Nefrologia*. 2011; 31(1):44-50.
10. Singh V, Gomez VV, Swamy SG. Approach to a case of hyperuricemia. *J Aerospace Med*. 2010; 54(1):40-5.
11. Utami P, et al. *Solusi sehat asam urat dan rematik*. Jakarta: Agromedia Pustaka; 2009.
12. Wachjudi G, et al. *Diagnosis dan terapi penyakit reumatik*. Jakarta: Sagung Seto; 2006.
13. Rodwell VW. Metabolism of purine & pyrimidine nucleotides. Dalam: Murray RK, editor. *Harper's illustrated biochemistry*. Edisi 26. New York: McGraw-Hill; 2003. hlm. 303-12.
14. Putra TR. Hiperurisemia. Dalam: Sudoyo AW, editor. *Buku ajar penyakit dalam*. Edisi 4. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2006. hlm. 1213-7.
15. Wortman RL. Disorders of purine and pyrimidine metabolism. Dalam: Kasper DL, editor. *Harrison's principles of internal medicine*. Edisi 16. Volume 2. New York: McGraw-Hill; 2005. hlm. 2308-13.
16. Kelley WN, Wortmann RL. Gout and hyperuricemia. Dalam: Kelley WN, editor. *Textbook of rheumatology*. Edisi 5. Philadelphia: WBSaunders Company; 1997. hlm. 1314-50.
17. Becker, MJ. Clinical gout and pathogenesis of hyperuricemia. Dalam: Koopman, editor. *Arthritis and allied conditions, a textbook of rheumatology*. Edisi 13. Volume 2. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins Company; 2005. hlm. 2303-39.
18. Saag KG, Choi HK. Epidemiology, risk factors, and lifestyle modifications for gout. *Arthritis Res & Ther*. 2006; 8(Suppl 1):S2.

19. Rodwell VW. Biokimia harper. Jakarta: EGC; 1995.
20. Misnadiarly. Mengenal penyakit arthritis. Jakarta: Puslitbang Biomedis Dan Farmasi Badan Litbangkes; 2008.
21. SulistiaG, et al. Farmakologi dan terapi. Edisi 3. Jakarta: Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 1987. hlm. 183-97.
22. Backer CA. Flora of java (spermatophytes only). Noordhoff-Groningen: Bakhuizen van den Brink RC Jr; 1963.
23. DalimarthaS. Atlas tumbuhan Indonesia. Jilid 2. Jakarta: Trubus Agriwidya; 2003. hlm. 162- 5.
24. Soedarsono, et al. Tumbuhan obat pusat. Jilid 2. Yogyakarta: Studi Obat Tradisional; 2002. hlm. 174.
25. Abubakar A, Hadi S, Suntoko B. Efektivitas formula penurun asam urat (E.polyantha, A.graveolens, N.sativa) pada penderita hiperurisemia. Semarang: Bagian Ilmu Penyakit Dalam RS Dr. Kariadi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro; 2007.