



## Original Article

# Perbedaan Pemberian Ekstrak Herbal (Daun Salam, Jintan Hitam dan Daun Seledri) dengan Allopurinol terhadap Kadar IL-6 dan TNF- $\alpha$ Serum Penderita Hiperurisemia

Dwi Ngestiningsih\*, Ira Widiastuti\*\*, Tri Wahyu S\*\*\*, Suyanto Hadi\*, Bantar Suntoko\*

\*Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang,

\*\*SMF Ilmu Penyakit Dalam RSU Pemalang, \*\*\*SMF Ilmu Penyakit Dalam RSU Kraton Pekalongan

## Abstrak

**Latar belakang :** Hiperurisemia akan memacu produksi sitokin proinflamasi TNF- $\alpha$ , IL-1 dan IL-6, yang akan memacu penarikan leukosit ke daerah deposit kristal monosodium urat dan melipatgandakan respon inflamasi. Daun salam (*Eugenia polyantha*), seledri (*Apium graveolens*) dan biji jintan hitam (*Nigella sativa*) dapat menurunkan respon inflamasi. Ketiga tanaman ini banyak di Indonesia namun sampai saat ini belum dilakukan uji klinik pada manusia. Tujuan penelitian adalah mengetahui apakah pemberian formula ekstrak herbal penurun asam urat dapat menurunkan kadar IL-6 dan TNF- $\alpha$  serum penderita hiperurisemia dibandingkan allopurinol.

**Metode :** Desain penelitian adalah *double blind randomised clinical trial (RCT)*, dilaksanakan Februari–Desember 2007. Subyek penelitian adalah penderita hiperurisemia usia  $\geq 18$  tahun yang berobat di poliklinik/rawat inap penyakit dalam dan geriatri RSUP Dr. Kariadi Semarang. Sampel dibagi menjadi kelompok perlakuan dan kelola. Dilakukan pemeriksaan kadar IL-6 dan TNF- $\alpha$  serum dengan cara ELISA sebelum dan setelah 4 minggu perlakuan.

**Hasil :** Sampel sebanyak 22 orang kelompok herbal dan 22 orang kelompok allopurinol. Rerata kadar IL-6 dan TNF- $\alpha$  awal kelompok herbal 214,58pg/dl dan 43,2pg/dl sedangkan kelompok allopurinol 231,8pg/dl dan 32,6pg/dl. Rerata kadar IL-6 dan TNF- $\alpha$  akhir kelompok herbal 192,15 pg/dl dan 32,9pg/dl sedangkan kelompok allopurinol 203,8pg/dl dan 29,5pg/dl. Rerata delta kadar IL-6 dan TNF- $\alpha$  kelompok ekstrak herbal -22,43pg/dl dan -27,9pg/dl ( $p$  0,887) sedangkan kelompok allopurinol 10,3pg/dl dan 3,10pg/dl ( $p$  0,439).

**Simpulan :** Ekstrak herbal penurun asam urat dapat menurunkan kadar IL-6 dan TNF- $\alpha$  serum penderita hiperurisemia, tidak berbeda bermakna dibandingkan dengan pemberian allopurinol.

**Kata kunci :** IL-6, TNF- $\alpha$ , *Eugenia polyantha*, *Apium graveolens*, *Nigella sativa*

## Effect of herbal extract (Indonesian Bay-leaf, blackseed and celery herba) on hyperuricaemic serum levels of IL-6 and TNF- $\alpha$ compared to allopurinol

### Abstract

**Background :** Hyperuricaemia stimulated pro-inflammatory cytokines like TNF- $\alpha$ , IL-1 and IL-6. They stimulate leucocyte adhesion to monosodium urate deposition area and multiply inflammatory response. Indonesian Bay-leaf (*Eugenia polyantha*), celery (*Apium graveolens*) and blackseed (*Nigella sativa*) had known decrease inflammatory response. These plants are common in Indonesia but had not clinically studied yet in human. Objectives of the study was to determine whether herbal extract formula lowering uric acid may decrease IL-6 and TNF- $\alpha$  serum levels of hyperuricemia patients compared to allopurinol.

**Methods :** The study was a randomized double-blind clinical trial (RCT), conducted in February–December 2007. Subjects were hyperuricemia patients aged  $\geq 18$  years in the outpatient clinic /inpatient internal medicine and geriatrics wards Dr. Kariadi Semarang. Subjects were divided into treatment and control groups. IL-6 and TNF- $\alpha$  serum levels was examined by ELISA before and after 4 weeks of treatment.

**Results :** Subjects were 22 herbal and 22 allopurinol groups. The mean levels of IL-6 and TNF- $\alpha$  were 214.58 pg/dl and 231.8 pg/dl respectively, whereas allopurinol groups were 43.2pg/dl and 32.6 pg/dl. After treatment IL-6 and TNF- $\alpha$  mean levels of herbal groups were 192.15 pg/dl and 32.9 pg /dl, whereas allopurinol groups were 203.8 pg/dl and 29.5 pg/dl. IL-6 and TNF- $\alpha$  mean delta levels of herbal extract groups were -22.43 pg/dl and 10.3 pg/dl, whereas allopurinol groups were -27.9 pg/dl ( $p$  0.887) and 3.10 pg/dl ( $p$  0.439).

**Conclusion :** Herbal Extracts lowering uric acid may decrease IL-6 and TNF- $\alpha$  levels serum patients with hyperuricemia, but it was not significantly different compared to allopurinol.

**Keywords :** IL-6, TNF- $\alpha$ , *Eugenia polyantha*, *Apium graveolen*, *Nigella sativa*

## PENDAHULUAN

Hiperurisemia adalah keadaan terjadinya peningkatan kadar asam urat darah di atas normal lebih dari 7 mg/dl (>420  $\mu\text{mol/L}$ ).<sup>1,2,3,4,5,6</sup> Hiperurisemia dapat disebabkan karena peningkatan metabolisme asam urat (*overproduction*), penurunan ekskresi asam urat urin (*underexcretion*), atau kombinasi keduanya.<sup>1,2</sup>

Hiperurisemia merupakan faktor risiko terjadinya artritis gout, terbentuknya batu ginjal, dan aterosklerosis. Prevalensi hiperurisemia di Indonesia cukup tinggi yaitu 2-18% populasi.<sup>1,2,3</sup> Asam urat plasma merupakan agen pro inflamasi, Asam urat akan memacu makrofag manusia untuk memproduksi interleukin-1 (IL-1), interleukin 6 (IL-6), interleukin 8 (IL-8) dan *tumor necrosis factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ).<sup>1,6</sup> TNF- $\alpha$  dan IL-1 yang dilepaskan monosit darah perifer akan memicu ekspresi E-selectin, *intercellular adhesion molecule 1* (ICAM-1) dan *vasculer cell adhesion molecule 1* (VCAM-1) sel endotel vaskuler yang kemudian akan menyebabkan penarikan leukosit ke daerah deposit kristal asam urat (monosodiumurat monohidrat), sehingga respon terhadap inflamasi akan bertambah.<sup>6,7,8,9</sup>

Saat ini IL-6 telah diketahui sebagai mediator *pluripotent* pada respon inflamasi dan imunologi dan merupakan faktor yang menstimulasi hepatosit utama. Guerne dan Terkeltaub, melaporkan bahwa kristal *monosodium urate* (MSU) dan *calcium pyrophosphate dihydrate* (CPPD) serta kristal *hydroxyapatite* akan meningkatkan produksi IL-6 oleh *synovocyte* 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.<sup>10,11,12,23,14,15</sup>

Obat penurun asam urat yang digunakan saat ini adalah berupa penghambat xantine oksidase yaitu allopurinol atau obat urikosurik seperti probenecid.<sup>16</sup> Allopurinol dapat menurunkan produksi TNF- $\alpha$  pada tikus percobaan melalui jalur hambatan terhadap ROI (*reactive oxygen intermediates*) pada studi yang dilakukan oleh Netea MG dkk tahun 1997.<sup>7</sup> Sayangnya penggunaan allopurinol sebagai penurun asam urat darah banyak menyebabkan efek samping berupa alergi 13-21% seperti yang dilaporkan oleh Khoo BP dkk tahun 1994.<sup>8</sup>

Indonesia adalah negara dengan wilayah yang kaya akan sumber daya hayati yang berpotensi sebagai tanaman obat. Berdasarkan pengalaman empirik di masyarakat, beberapa jenis tanaman obat dapat digunakan untuk menghilangkan, mengurangi gejala inflamasi, serta mampu menurunkan kadar asam urat dalam darah. Beberapa tanaman obat tersebut telah banyak digunakan dalam mengatasi kelebihan asam urat secara turun-temurun.<sup>17,18</sup> Jang (2008) menemukan bahwa dalam seledri terdapat luteolin yang dapat menurunkan

proses inflamasi yaitu dengan menurunnya kadar IL-6 pada pemberian luteolin.<sup>22</sup>

Dari uji penelitian pra klinis, ekstrak herbal penurun asam urat yang terdiri dari 3 simplisia : ekstrak daun salam (*Syzygium polianthum*) 43,3%, ekstrak herbal seledri (*Avium graveolens*) 33,3%, ekstrak biji jintan hitam (*Nigella sativa*) 23,33% telah dibuktikan dapat menurunkan kadar asam urat darah pada mencit dengan hiperurisemia dan meningkatkan ekskresi asam urat urin.<sup>20,21</sup> Penurunan kadar asam urat darah pasca pemberian ekstrak herbal penurun asam urat diduga disertai juga dengan penurunan kadar TNF- $\alpha$ , IL-6 dan IL-1 $\beta$  plasma. Penurunan kadar TNF- $\alpha$ , IL-6 dan IL-1 $\beta$  plasma ini dapat mengurangi inflamasi, sehingga dapat menurunkan terjadinya risiko aterosklerosis, artritis gout, dan terbentuknya batu ginjal.<sup>16,17</sup> Ekstrak herbal penurun asam urat (jintan hitam) juga dilaporkan dapat mengurangi inflamasi dengan menurunkan kadar Nitric oxide (NO) pada tikus dengan ensefalitis.<sup>13</sup>

Berdasarkan hal tersebut diatas peneliti tertarik untuk mengkaji efektifitas penurunan kadar IL-6 dan TNF- $\alpha$  serum penderita hiperurisemia terhadap pemberian terapi ekstrak herbal penurun asam urat. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui apakah pemberian formula penurun asam urat dapat menurunkan kadar IL-6 dan TNF- $\alpha$  serum penderita hiperurisemia dibandingkan dengan pemberian allopurinol. Penelitian ini merupakan bagian penelitian payung dengan judul "Pengaruh herbal penurun asam urat pada pasien hiperurisemia".

## METODE

Desain yang digunakan pada penelitian ini adalah desain eksperimental yaitu *double blind randomised clinical trial* (RCT). Penelitian dilakukan di poliklinik dan bangsal Penyakit Dalam dan Geriatri RSUP Dr. Kariadi Semarang, Februari 2007 – Desember 2007. Subyek penelitian adalah penderita hiperurisemia (kadar asam urat darah  $\geq 7$  mg/dl), laki-laki atau wanita, yang berobat di klinik rawat jalan/rawat inap RSUP Dr. Kariadi yang bersedia ikut penelitian dengan menanda tangani *informed consent*. Kriteria eksklusi adalah bila terdapat gangguan fungsi hati (aminotransferase aspartat (AST) >40 U/L, aminotransferase alanin (ALT) >65 U/L), gangguan fungsi ginjal (Kreatinin > 1,5 mg/dl dan atau Ureum > 40 mg/dl), keganasan atau sedang menderita infeksi (demam, leukosit > 11.000/mm<sup>3</sup>).

Subyek dikelompokkan menjadi 2 kelompok secara acak (*random permuted blocks*) menjadi kelompok Herbal 22 penderita dan kelola (allopurinol) 22 penderita. Kelompok perlakuan diberi diit rendah purin\* dan formula penurun asam urat 2000 mg/hari (4 kapsul/hari @ 500 mg) yang diberikan selama 28 hari. Kelompok kelola diberi diit rendah purin\* dan allopurinol yang diberikan selama 28 hari (\*sesuai

**TABEL 1**  
**Karakteristik Sampel Penelitian**

Variabel	Herbal (n=22)	Allopurinol (n=22)	p
Jenis kelamin			
Laki-laki	14	14	0,082 <sup>a</sup>
Perempuan	8	8	
Hipertensi			
Ya	15	15	0,001 <sup>a</sup>
Tidak	7	7	
Diabetes melitus			
Ya	12	12	0,012 <sup>a</sup>
Tidak	10	10	
Dislipidemia			
Ya	13	13	0,001 <sup>a</sup>
Tidak	9	9	
Rerata Umur ( $\pm$ SD) dalam tahun	62 ( $\pm$ 9,7)	65 ( $\pm$ 8,1)	0,244 <sup>b</sup>

Keterangan :

a = uji beda dengan *chi square*

b = uji beda dengan *independent t test*

panduan dari bagian Gizi RSUP Dr. Kariadi Semarang). Kadar IL-6 dan TNF- $\alpha$  serum pada 2 kelompok penelitian diperiksa sebelum dan setelah 4 minggu perlakuan. IL-6 dan TNF- $\alpha$  diperiksa dengan cara ELISA.

## HASIL

Jumlah keseluruhan subyek adalah 44 orang, dibagi menjadi 2 kelompok yaitu kelompok yang menerima herbal 22 orang dan kelompok yang menerima allopurinol 22 orang. Tidak terdapat perbedaan bermakna pada variabel jenis kelamin dan rerata umur. Terdapat perbedaan bermakna pada variabel hipertensi, diabetes melitus dan dislipidemia.

Rerata kadar IL-6 awal kelompok herbal adalah 214,6 ( $\pm$  130,5) pg/dl sedangkan rerata IL-6 awal kelompok allopurinol adalah 231,8 ( $\pm$  143,7) pg/dl. Median kadar IL-6 awal kelompok herbal sama dengan nilai reratanya, sedangkan median kadar IL-6 kelompok allopurinol adalah 252,4 pg/dl. Hasil uji normalitas data dengan *Shapiro - Wilk* menunjukkan bahwa data kadar IL-6 awal tidak berdistribusi normal ( $p < 0,05$ ), sehingga penghitungan uji beda menggunakan teknik *Mann Whitney*. Hasil uji beda menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna kadar IL-6 awal antara kelompok herbal dan allopurinol ( $p = 0,511$ ).

Rerata kadar IL-6 akhir kelompok herbal adalah 192,2 ( $\pm$  127,7) pg/dl sedangkan rerata IL-6 akhir kelompok allopurinol adalah 203,8 ( $\pm$  142,0) pg/dl. Median kadar IL-6 awal kelompok herbal sama dengan nilai reratanya, sedangkan median kadar IL-6 kelompok allopurinol adalah 204,4 pg/dl. Hasil uji normalitas data

dengan *Shapiro - Wilk* menunjukkan bahwa data kadar IL-6 akhir tidak berdistribusi normal ( $p < 0,05$ ), sehingga uji beda menggunakan *Mann Whitney*. Hasil uji beda menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna kadar IL-6 akhir (Tabel 3) antara kelompok herbal dan allopurinol ( $p = 0,465$ ). Terdapat penurunan kadar IL-6 pasca perlakuan baik pada kelompok herbal maupun allopurinol (Gambar 1).

Rerata kadar TNF- $\alpha$  awal kelompok ekstrak herbal penurun asam urat adalah 43,2 ( $\pm$  29,6) sedangkan rerata TNF- $\alpha$  awal kelompok allopurinol adalah 32,6 ( $\pm$  21,0). Rerata kadar TNF- $\alpha$  akhir kelompok ekstrak herbal penurun asam urat adalah 32,9 ( $\pm$  30,3) sedangkan rerata TNF- $\alpha$  akhir kelompok allopurinol adalah 29,5 ( $\pm$  23,6). Hasil uji normalitas data dengan *Shapiro - Wilk* menunjukkan bahwa data kadar TNF- $\alpha$  akhir tidak berdistribusi normal ( $p < 0,05$ ), sehingga uji beda menggunakan uji non parametrik (*Mann Whitney/Kruskal Wallis*).

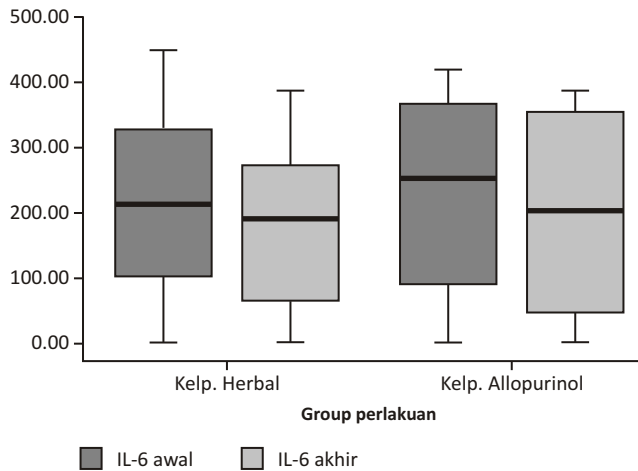
Nilai delta TNF- $\alpha$  kelompok ekstrak herbal penurun asam urat adalah 54%, sedangkan persen delta TNF- $\alpha$  kelompok allopurinol adalah 19%. Persen delta TNF- $\alpha$  kelompok ekstrak herbal penurun asam urat lebih besar dibandingkan dengan kelompok allopurinol, tetapi tidak didapatkan perbedaan yang bermakna secara statistik ( $p = 0,569$ ).

## PEMBAHASAN

Didapatkan hasil nilai delta IL-6 kelompok ekstrak herbal (-10,4%) lebih besar dibandingkan dengan kelompok allopurinol (-5,8%), meskipun secara statistik belum didapatkan perbedaan yang bermakna ( $p = 0,963$ ). Nilai delta TNF- $\alpha$  kelompok ekstrak herbal (54%) lebih besar dibandingkan dengan kelompok allopurinol (19%), meskipun secara statistik belum didapatkan perbedaan yang bermakna ( $p = 0,569$ ).

Penurunan nilai delta TNF- $\alpha$  ini sesuai keadaan klinis yaitu ekstrak herbal penurun asam urat dapat mengurangi nyeri pada penderita dengan hiperurisemia. Hal ini sesuai dengan penelitian Azaki A, dkk, tahun 2007 (belum dipublikasi), dimana ekstrak herbal 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 pro inflamasi (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ ).<sup>19,20</sup>

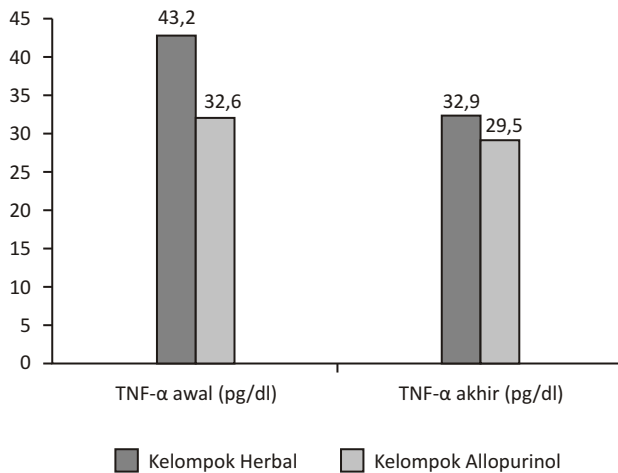
Wientarsih dkk (2007) mendapatkan hasil bahwa infus daun salam dapat menurunkan respon inflamasi pada tikus secara klinis dibandingkan pada kelompok kontrol ( $p < 0,05$ ).<sup>21</sup> Jang S dkk (2008) menilai efek luteolin (zat yang terdapat pada seledri) menurunkan kadar TNF- $\alpha$  dan IL-6 tikus coba secara bermakna dibandingkan pada kelompok kontrol.<sup>22</sup> Ozugurlu F (2005) melaporkan menurunkan kadar NO tikus yang dibuat ensefalitis



**Gambar 1.** Diagram box plots kadar IL-6 awal dan akhir kelompok herbal dan allopurinol

Keterangan :

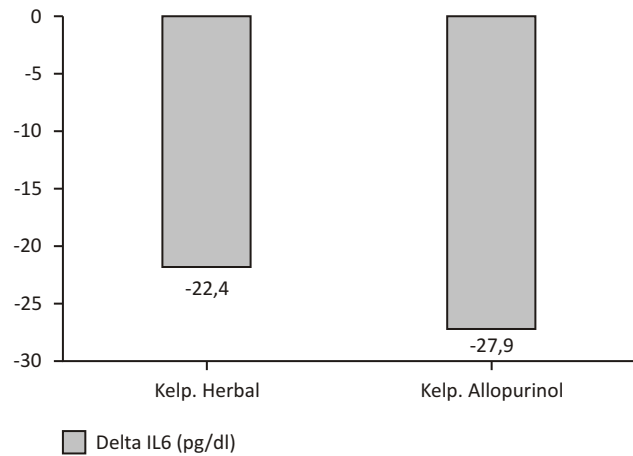
1. Kadar IL-6 awal kelompok Herbal : rerata 214,6 ( $\pm$  130,5) pg/dl, median 214,6 pg/dl. Kadar IL-6 akhir kelompok Herbal : rerata 192,2 ( $\pm$  127,7) pg/dl, median 192,2 pg/dl.
2. Kadar IL-6 awal kelompok Allopurinol: rerata 231,8  $\pm$  143,7 pg/dl, median 252,4 pg/dl. Kadar IL-6 akhir kelompok Allopurinol : rerata 203,8  $\pm$  142,0 pg/dl, median 204,4 pg/dl.
3. Tidak terdapat perbedaan bermakna pada kadar IL-6 sebelum dan setelah perlakuan pada kedua kelompok.



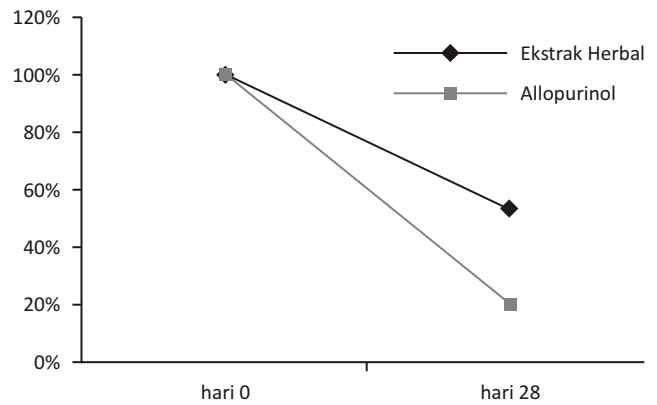
**Gambar 3.** Kadar TNF- $\alpha$  kelompok Herbal dan Kelompok Allopurinol

Keterangan :

- Rerata TNF- $\alpha$  awal kelompok herbal 43,2  $\pm$  29,6 dengan median 43,2, sedangkan pada kelompok alopurinol rerata TNF- $\alpha$  32,6  $\pm$  21,0 dengan median 32,6.
- TNF- $\alpha$  pasca perlakuan pada kelompok herbal 32,9  $\pm$  30,3 dengan median 32,3, dan pada kelompok alopurinol adalah 29,5  $\pm$  23,6 dengan median 19,4.
- Rerata delta TNF- $\alpha$  pasca pemberian herbal 10,3  $\pm$  46,7 dengan median 23,7, dan rerata delta TNF- $\alpha$  pasca pemberian alopurinol adalah 3,10  $\pm$  35,4 dengan median 6,3.



**Gambar 2.** Nilai delta kadar IL-6 Kelompok Herbal dan Allopurinol



**Gambar 4.** Grafik nilai Delta TNF- $\alpha$  (%) pasca perlakuan pada kedua kelompok penelitian

Keterangan :

Tampak penurunan nilai delta TNF- $\alpha$  lebih besar pada kelompok ekstrak herbal dengan nilai 54 % dibandingkan dengan kelompok allopurinol sebesar 19%, akan tetapi secara statistik delta TNF- $\alpha$  kedua kelompok penelitian tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna ( $p=0,569$ )

secara bermakna. Hal ini juga sesuai dengan penelitian Soliman, dkk (2009) mengemukakan bahwa *Nigella sativa* menghambat hepatotoksitas yang diinduksi oleh karbon tetra klorida dengan cara umpan balik negatif (*down regulation*) ekspresi protein CYP2E dan CYP3A akibat reduksi *nitrous oxide* melalui penghambatan ekspresi inducible *Nitrous Oxide Synthase* (iNOS).<sup>23,24,25</sup>

El- Obeid, dkk (2006) melaporkan efek dari melanin yang diekstraksi dari *Nigella sativa* L, menginduksi produksi TNF- $\alpha$ , IL-6 dan *vascular endothelial growth factor* (VEGF) monosit manusia.

Pengamatan ini meningkatkan kemungkinan penggunaan melanin *N. sativa* untuk terapi penyakit-penyakit yang berhubungan dengan ketidakseimbangan produksi sitokin dan dapat untuk menambah imuno terapi terhadap kanker dan penyakit lainnya.<sup>26</sup>

Toksisitas daun salam minimal (percobaan binatang pada mencit nilai LD50 : 9,6 mg/Kg BB, bahkan dengan dosis 4200 mg/Kg BB) tidak menunjukkan toksisitas akut atau sub akut pada mencit.

## SIMPULAN

Ekstrak herbal penurun asam urat dapat menurunkan kadar IL-6 dan TNF- $\alpha$  serum penderita hiperurisemia yang ditunjukkan dengan Nilai delta ekstrak herbal penurun asam urat lebih besar dibandingkan allopurinol, meskipun secara statistik masih belum menunjukkan perbedaan yang bermakna. Untuk itu diperlukan penelitian lanjutan dengan jumlah sampel yang lebih banyak untuk menilai efektifitas ekstrak herbal terhadap penurunan kadar IL-6 dan TNF- $\alpha$  serum, menilai efek samping, efikasi dan *cost effectiveness* pemberian terapi ekstrak herbal penurun asam urat dibandingkan dengan terapi penurun asam urat lainnya. Selain itu penelitian sitokin pro inflamasi lain (IL-1 $\beta$ ) pada penderita hiperurisemia juga diperlukan.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada PT. Jamu Jago yang telah berpartisipasi pada penelitian ini, responden dan keluarga responden penelitian yang telah bekerja sama dan berpartisipasi selama penelitian berlangsung, Staf Pengajar dan perawat Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP/RS Dr. Kariadi Semarang, serta semua pihak yang baik langsung maupun tidak langsung membantu menyelesaikan penelitian ini.

## DAFTAR PUSTAKA

- Putra TR. *Hiperurisemia*. Buku Ajar Penyakit Dalam. Editor: Sudoyo AW et al, Edisi ke-4. 2006,1213-17
- Wortman RL, Kasper DL et al. *Disorders of Purine and Pyrimidine Metabolism*, in Harrison's Principles of Internal Medicine. 16<sup>th</sup> ed, Vol II, 2005, 2308-13
- Emmerson BT. *Hyperuricemia and Gout in Clinical Practice*. Sydney: AIDS Health Science Press. 1983
- Cohen MG, Emmerson BT. *Gout*. Rheumatology. Editors JH Klippel, PA Dippe, Part 2, St. Louis Baltimore: Mosby. 1994, 12.1-12.16
- Kelley WN, Wortmann RL. *Gout and Hyperuricemia*. Textbook of Rheumatology, 5<sup>th</sup> ed, Editors: Kelley WN, Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, Philadelphia: WB Saunders Company. 1997, 1314-50
- Becker, Menaaskshi J. *Clinical Gout and Pathogenesis of Hyperuricemia*. Arthritis and Allied Conditions, A Textbook of Rheumatology. 13<sup>th</sup> ed, Vol 2, Editor WJ Koopman, Baltimore: William & Wilkins Company. 2005, 2303-39.
- Netea MG, Kullberg BJ, Blok WL, Netea RT, Van der Meer JWM. The Role of Hyperuricemia in the Increased Cytokine Production After Lipopolysaccharide Challenge in Neutropenic Mice Lipopolysaccharide Challenge in Neutropenic Mice. *Blood*. 1997, 89: 577-82
- Terkeltaub R. *Gout, Epidemiology, Pathology and Pathogenesis*. Primer on the Rheumatic Disease, 12<sup>th</sup> ed, Editors: Klippel JH. Atlanta-Georgia. 2001, 307-12
- Johnson RJ., Kang Duk-Hee, Feig D, et al. Is There a Pathogenetic Role for Uric Acid in Hypertension and Cardiovascular and Renal Disease? *Hypertension*. 2003, 41:1183.
- Saag KG, Choi H K. Epidemiology, Risk Factors, And Lifestyle Modifications For Gout. *Arthritis Research & Therapy* 2006, 8(Suppl 1):S2.
- Choi H K, MountD B, Reginato AM. Pathogenesis of Gout. *Annals of Internal Medicine*. 2005, Vol 143, 499-516.
- Heinrich PC, Behrmann I, Muller-Newen G, Schaper F, Graeve L. Interleukin-6-Type Cytokine Signalling Through The Gp130/Jak/STAT Pathway. *Biochem. J.* (1998) 334 :297314.
- Yagnik D R., Hillyer P, Marshall D, et al. Noninflammatory Phagocytosis Of Monosodium Urate Monohydrate Crystals By Mouse Macrophages. Implications For The Control Of Joint Inflammation In Gout . *Arthritis & Rheumatism*, August 2000, 43: 1779-89.
- Terkeltaub R, Bushinsky DA, Becker MA. Recent Developments In Our Understanding Of The Renal Basis Of Hyperuricemia And The Development Of Novel Antihyperuricemic Therapeutics. *Arthritis Research & Therapy*. 2006, 8(Suppl 1): S4.
- Mustonen J, Syrjänen J, Rantala I, Pasternack A. Clinical Course And Treatment Of Iga Nephropathy. *JNEPHROL*. 2001, 14: 440-6.
- Sulistia Gan, et al. Farmakologi dan terapi, ed 3, Bagian Farmakologi FKUI Jakarta: 1987 :183-97.
- Maat S. Manfaat Tanaman Obat Asli Indonesia Bagi Kesehatan. Disampaikan pada Lokakarya Pengembangan Agro Bisnis Berbasis Biofarmaka, Departemen Pertanian. 2001, 13-5.
- Sudibyo M. Alam Sumber Kesehatan Manfaat dan Kegunaan. Balai Pustaka. Jakarta 1998.
- Ryan Yennie. Recognition And Management Of Gout And Hyperuricemia. *JAAPA*. 2003,3:21-31.
- Abubakar A, Hadi S, Suntoko B. Efektifitas Formula Penurun Asam Urat (*E. polyantha*, *A. graveolens*, *N. sativa*) pada Penderita Hiperurisemia. Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP RS Dr. Kariadi Semarang. 2007 (Belum Publikasi)
- Wientarsih I, Iskandar M, Saputra GH. The Effect of Bay Leaves Infusum (*S polyanthum*) on Anti-Inflammation in Rat Sprague-Dawley. *BAPPENAS*. 2005.102-9.
- Jang S, Kelley KW, Johnson RW. Luteolin Reduces IL-6 Production in Microglia by Inhibiting JNK Phosphorylation and Activation of AP-1. *PNAS*. 2008, 105 (21):7534-9.
- Al-Ghamdi MS. The Anti-Inflammatory, Analgesic And Antipyretic Activity Of *Nigella Sativa*. *Journal of Ethnopharmacology*, June 001, Vol.76: 45-8.
- Haq A, Abdullatif M, Lobo PI, Khabar KSA, Kirtikant V. Sheth KV, Al-Sedairy ST. *Nigella Sativa*: Effect On Human Lymphocytes And Polymorphonuclear Leukocyte Phagocytic Activity. *Immunopharmacology*. August 1995, Vol.30: 147-55.
- Soliman M.M., El-Fattah El-Senosi Y.A, El-Hamid O.M.A, et al. *Nigella sativa* Modulates Cytokines Expression in Mature Bovine Adipocytes. *Asian Journal of Biochemistry*. 2009. Vol. 4 : 60-7.
- El-Obeid A, Al-Harbi S, Al-Jomah N, Hassib A. Herbal Melanin Modulates Tumor Necrosis Factor alpha (TNF- $\alpha$ ), Interleukin 6 (IL-6) and Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Production. *Phytomedicine*, May 2006, Vol 13: 324-33.