

AKTIVITAS ANTIHIPERURISEMIA BEBERAPA TANAMAN DI ASIA: ARTICLE REVIEW

Safira Annissa, Sri Adi Sumiwi

Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran
Jl. Raya Bandung Sumedang Km 21 Jatinangor 45363
piasafira20@gmail.com

Abstrak

Hiperurisemia adalah suatu keadaan yang ditandai dengan meningkatnya kadar asam urat karena disfungsi dalam produksi atau ekskresi. Prevalensi hiperurisemia terus meningkat secara cepat pada beberapa dekade terakhir dan menjadi penyebab terbesar gout dan inflamatori arthritis. Pengobatan lini pertama untuk hiperurisemia adalah alopurinol. Namun penggunaannya memiliki efek samping terhadap tubuh sehingga dibutuhkan obat alternatif yang memiliki efek samping minimal, seperti obat herbal. Pada review ini akan dibahas beberapa tanaman yang berasal dari asia yang potensial menjadi obat antihiperurisemia Metode yang digunakan adalah studi pustaka. Pencarian data dilakukan dengan instrumen *search engine online* seperti Google, Pubmed, dan Science Direct. Hasil yang diperoleh adalah beberapa tumbuhan yang berasal dari Asia seperti *Annona muricata* L., *Gloriosa superba* L., *Orthosiphon stamineus* Benth, dan *Hibiscus sabdariffa* L. berpotensi menjadi obat alternatif dalam pengobatan hiperurisemia.

Kata kunci: *Hiperurisemia, Asam Urat, Obat Herbal*

Abstract

Hyperuricemia is a condition characterized by increased uric acid levels due to dysfunction in production or excretion. The prevalence of hyperuricemia has been rapidly increasing in recent decades and has been the biggest cause of gout and inflammatory arthritis. First-line treatment for hyperuricemia is allopurinol. But its use has side effects on the body so it takes alternative medicine that has minimal side effects, such as herbal remedies. In this review will be discussed some of the plant that comes from asia potential to be antihyperuricemia medicine. The method used is literature study. Search data is done with online search engine tools like Google, Pubmed, Science Direct. The results obtained are some plants that come from Asia like Annona muricata L., Gloriosa superba L., Stamineus Orthosiphon Benth, and Hibiscus sabdariffa L. potentially be an alternative drug in the treatment of hyperuricemia.

Keywords: *Hyperuricemia, Uric Acid, Herbal medicine*

Pendahuluan

Hiperurisemia adalah suatu keadaan meningkatnya kadar asam urat karena disfungsi dalam produksi atau ekskresi. Asam urat adalah metabolit terakhir dari senyawa purin, yang dibentuk oleh oksidasi hipoksantin menjadi santin dan santin ke asam urat dengan *xanthine oxidase* (XO) (Lemos, et al., 2015). Penyakit gout merupakan penyakit persendian yang paling banyak ditemukan dan ditandai dengan penumpukan kadar asam urat yang tinggi di sekitar persendian (Roddy, et al., 2010).

Prevalensi hiperurisemia terus meningkat secara cepat pada beberapa dekade terakhir (Guan, et al., 2016) dan menjadi penyebab inflamatori arthritis paling banyak pada laki-laki usia di atas 40 tahun dan wanita usia di atas 60 tahun (Kuo, et al., 2015). Peningkatan kadar asam urat yang secara tidak langsung berhubungan dengan penyakit gout meningkatkan resiko hipertensi, obesitas, stroke dan kematian dini (Guan, et al., 2016). Tingkat asam urat serum rata-rata

0,5 sampai 1,0 mg/dL lebih tinggi pada pria daripada wanita, menjadikan jenis kelamin laki-laki sebagai faktor risiko hiperurisemia dan asam urat. Tingkat serum urat yang lebih rendah pada wanita dikaitkan dengan adanya estrogen, yang dianggap berperan sebagai antihiperurisemia. Di Indonesia, berdasarkan Survei Kesehatan pada tahun 2005, ada sekitar 10-20% pria dan wanita *postmenopause* yang memiliki kadar asam urat lebih tinggi daripada orang normal (Wahjuni, et al., 2012).

Pendekatan terapeutik saat ini terhadap asam urat terutama untuk mengobati peradangan dan pengendalian hiperurisemia. Enzim XO telah dianggap sebagai target terapeutik utama untuk hiperurisemia dan asam urat. Pengobatan lini pertama dalam menangani hiperurisesemia adalah alopurinol (ALP), yang bekerja dengan menghambat XO hati. Namun, penggunaan klinisnya seringkali dibatasi oleh efek samping seperti demam, ruam kulit, reaksi alergi, hepatitis, sindrom *Stevens-Johnson*, nekrosis hati fatal dan nefropati (Yoon, et al., 2016). Dengan

demikian, dibutuhkan pengobatan alternatif yang efektif seperti herbal medicine untuk penyakit hiperurisemia dan asam urat.

Metode

Dalam review ini peneliti menggunakan sumber data primer yang dilakukan menggunakan instrumen *search engine online* seperti Google, Pubmed, Science Direct sebagai sumber informasi dan data. Pencarian dilakukan dengan menggunakan kata kunci

“*antihyperuricemic activity of*”, “*plant with antihyperuricemic activity*”, “*phytotherapy of antihyperuricemia*” “*hypouricemic activity of*”, “*hyperuricemia*”, “*antihyperuricemic effect of*”, “*plant antihyperuricemic effect*”, dan lain sebagainya. Daftar pustaka yang relevan digunakan oleh peneliti sebagai sumber informasi lainnya dan sebagai penunjang dan informasi yang tercantum dalam review.

Hasil

Tabel 1. Beberapa Tanaman dengan Aktivitas Antihiperurisemia

No.	Tanaman	Senyawa Aktif	Mekanisme Kerja
1.	<i>Annona muricata</i> L.	benzofuran, 2,3-dihidro, 3-ethoxy 1,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydroisoquinoline, dan 2cyclohexen-1-one, 4-hydroxy-3,5,6-trimethyl-4-(3-oxo-1butenyl).	Perlu studi lanjutan (Wahjuni, et al., 2012)
2.	<i>Gloriosa superba</i> L.	Kolkisin	Menghambat enzim XOD (Sudjarwo, 2014)
3.	<i>Orthosiphon stamineus</i> Benth	Flavonoid, triterpenoid dan turunan asam kafeat seperti eupatorin, sinensetin, rutin, tetramethoxyflavone (TMF), asam khiramin, asam kafeat dan asam rosmarinat	Sifat antioksidan yang diyakini berpengaruh terhadap hiperlematik (Arafat, et al., 2008)
4.	<i>Hibiscus sabdariffa</i> L.	Polifenol, flavonoid, dan antosianin	Menurunkan kadar asam urat dan meningkatkan aktivitas urikase (Kuo, et al., 2012)

Pembahasan

1. *Annona muricata* L.

Annona muricata L. adalah sebuah tumbuhan tradisional dari Bali yang dikenal dengan nama sirsak. Secara empiris, tumbuhan ini telah digunakan dalam pengobatan hiperurisemia (Wahjuni, 2012). Menurut penelitian yang dilakukan Wahjuni (2012), fraksi n-butanol dari daun *Annona muricata* L. ini mengandung flavonoid, triterpenoid, dan fenolat yang diindikasikan dengan perubahan warna pada semua tes tipe senyawa. Selain itu juga ditemukan 3 senyawa, yaitu: *benzofuran, 2,3-dihidro, 3-ethoxy-1,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydroisoquinoline*, dan *2cyclohexen-1-one, 4-hydroxy-3,5,6-trimethyl-4-(3-oxo-1butenyl)* (Wahjuni, 2012).

Pengujian aktivitas antihiperurisemia dilakukan terhadap tikus galur Wistar yang dikondisikan menjadi hiperurisemia dengan pemberian asupan diet tinggi purin. Selanjutnya tikus-tikus tersebut

dikelompokkan menjadi tiga kelompok, yaitu kelompok kontrol negatif, kontrol positif, dan kelompok uji. Pada kelompok kontrol positif diberikan obat alopurinol. Kelompok kontrol negatif tidak diberikan apapun setelah pengondisian hiperurisemia tercapai, sedangkan pada kelompok uji diberikan ekstrak n-butanol *Annona muricata* L. dengan dosis 100 mg/kgBB, 200 mg/kgBB, and 400 mg/kgBB. Diperoleh bahwa kadar asam urat pada kelompok kontrol menurun 51,93% menjadi 3.93 ± 0.995 mg/dL. Pada kelompok uji, diperoleh penurunan kadar asam urat berturut-turut sebanyak 63.98%, 86.29%, and 61.50% pada dosis 100, 200, dan 400 mg/kg BB. Berdasarkan hasil tersebut, dapat disimpulkan bahwa ekstrak daun sirsak ini potensial untuk dikembangkan sebagai obat antihiperurisemia. Pemberian ekstrak *Annona muricata* L. mengakibatkan kadar asam urat dalam darah mencit menurun pada dosis optimum 200 mg/kg BB namun masih

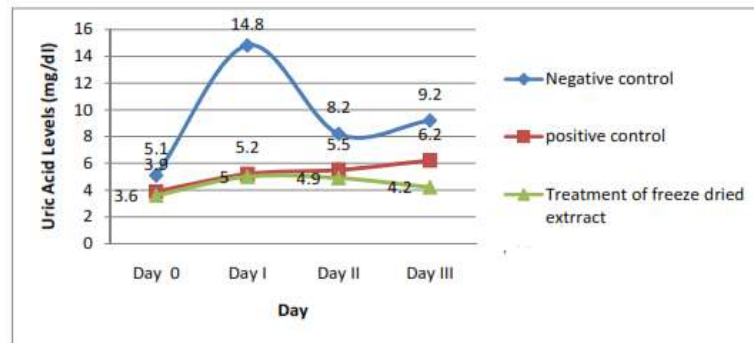
perlu penelitian lebih lanjut apakah akan menyebabkan efek yang sama terhadap manusia (Wahjuni, 2012).

2. *Gloriosa superba* L.

Tanaman ini juga dikenal dengan nama lili malabar glory atau dalam bahasa Jawa adalah kembang telang. Tanaman ini berupa herba semi-kayu yang bercabang dengan tinggi mencapai 5 meter dan memiliki bunga berwarna merah dan kuning yang bergelombang. Tanaman *Gloriosa superba* L. ini mengandung 2 alkaloid penting yang dapat digunakan sebagai pengobatan penyakit gout dan rematik, yaitu kolkisin dan kolkikosid (Evans, et al., 1981; Nadkharni, 1996). *Gloriosa superba* L. dilaporkan mengandung kolkisin 0,9% dan kolkikosid sebanyak 0,82% (Finnie, et al., 1994).

Kolkisin sudah banyak digunakan sebagai obat untuk pengobatan artritis gout akut, nyeri sendi dan pembengkakan yang disebabkan oleh penumpukan asam urat (Nirmala, 2012). Selain itu,

ekstrak tanaman ini dapat digunakan untuk membantu mencegah penyakit gout dan membantu mengurangi rasa sakit dan radang gout artritis (Nirmala, 2012). Tanaman ini memiliki aktifitas antiinflamasi spesifik untuk penyakit gout dengan pengurangan rasa sakit dalam waktu 12 jam (Mycek, 1995). Dosis toksik kolkisin pada manusia diperkirakan sebesar 10 mg dan dapat berakibat fatal jika dikonsumsi lebih dari 40 mg dalam waktu 3 hari. Pengujian aktivitas antihiperurisemia tanaman ini dilakukan terhadap tikus yang telah dikondisikan menjadi hiperurisemia dengan penginduksian kalium oksonat. Tikus dikelompokkan menjadi kelompok kontrol negatif, kontrol positif, uji. Kelompok uji diberikan kolkisin dengan dosis 0.009 or 0.045 mg/200 g BB mg/kg. Pengujian kadar asam urat serum tikus dilakukan setiap hari dan tikus pada kelompok uji menunjukkan penurunan kadar asam urat (Sudjarwo, et al., 2014).



Gambar 1. Grafik kadar asam urat dalam serum rata-rata pada kelompok kontrol positif, kontrol negatif dan kelompok perlakuan pemberian larutan ekstrak *freeze dried* (Sudjarwo, et al., 2014)

3. *Orthosiphon stamineus* Benth

Orthosiphon stamineus Benth merupakan tanaman yang populer di Malaysia dengan sebutan misai kucing dan di Indonesia dengan sebutan kumis kucing (Rumiyati, et al., 2016; Arafat, et al., 2008). Tanaman ini cukup terkenal penggunaannya sebagai pengobatan tradisional untuk mengobati batu ginjal dan penyakit saluran kemih lainnya (Dat, et al., 1992; Tezuka, et al., 2000; Awale, et al., 2001). Studi tentang daun *Orthosiphon staminus* lokal (Malaysia) menyebabkan pengisolasian dan identifikasi beberapa komponen, seperti asam betulinat, asam 16-hidroksibetulinat dan turunan asam kafeat terutama

asam rosmarinat, polifenol mayor dalam ekstrak metanol air daun *Orthosiphon stamineus* (Amzad dan Zhari, 2003; Akowuah, et al., 2004; Hossain, et al., 2006). Selain itu, 69 senyawa yang mewakili 97,6% dan 97,4% dari total daun dan minyak batang masing-masing *Orthosiphon stamineus*, dan komponen utamanya adalah β -caryophyllene, caryophyllene oxide, α -humulene, β -pinene, limonene, β -elemene, dan 1-octen-3-ol (Hossain, et al., 2008).

Pengujian aktivitas hipourisemia pada tanaman ini dilakukan dengan menggunakan hewan uji tikus yang telah diinduksi oleh inhibitor enzim urikase, yaitu kalium oksonat (250 mg/kg) secara per

oral. Setelah 1 jam pemberian kalium oksonat, tikus diberi ekstrak kumis kucing dengan perbandingan pelarut metanol: air adalah 1:1. Kelompok tikus lain diberikan alopurinol 50 mg/kg dan *saline*. Kadar asam urat diukur dengan instrumen *Reverse Phase High Pressure Liquid Chromatography* (RP-HPLC) dari darah yang diambil dari ekor tikus-tikus tersebut yang diberikan

perlakuan berupa koagulasi dan sentrifugasi terlebih dahulu. (Arafat, et al., 2008).

Hasil menunjukkan bahwa ekstrak pada dosis 0,5g/kg ini dapat menurunkan kadar asam urat dalam darah tikus setelah 6 jam ekstrak diberikan (Tabel 2). Sedangkan pada dosis 0,25 g/kg, penurunan kadar asam urat terlihat lemah namun tidak signifikan (Arafat, et al., 2008).

Tabel 2. Pengaruh alopurinol (50 mg / kg, po) dan metanol: air (MeOH) (1: 1) ekstrak *Orthosiphon stamineus* pada 2, 1, 0,5 dan 0,25 g / kg terhadap kadar asam urat serum pada tikus hiperurisemia pada 0, 2, 4, 6 dan 8 jam (Arafat , et al., 2008)

Treatment	Time after administration (h)				
	0	2	4	6	8
KOn (250 mg/kg)	7.9 ± 1.2	16.6 ± 1.3	12.1 ± 1.3	13.6 ± 1.1	11.7 ± 2.2
KOn + alopurinol (50 mg/kg)	9.1 ± 1.0	9.9 ± 2.2 [*]	3.2 ± 0.2 [*]	2.9 ± 0.5 [*]	4.2 ± 0.9 [*]
KOn + MeOH:water 1:1 (2 g/kg)	9.5 ± 1.1	13.9 ± 1.6	9.2 ± 1.9	7.4 ± 0.7 [*]	9.8 ± 1.4
KOn + MeOH:water 1:1 (1 g/kg)	9.4 ± 1.5	13.4 ± 0.9	11.4 ± 2.1	7.6 ± 1.1 [*]	9.5 ± 2.1
KOn + MeOH:water 1:1 (0.5 g/kg)	9.9 ± 1.9	17.8 ± 1.9	11.5 ± 1.7	7.9 ± 0.8 [*]	9.7 ± 1.8
KOn + MeOH:water 1:1 (0.25 g/kg)	8.3 ± 0.9	20.3 ± 2	14.6 ± 3.8	9.5 ± 1.9	10.8 ± 1.8

Mean ± S.E.M., n = 6. KOn: Potassium oxonate.

^{*} p < 0.05 vs. KOn.

Orthosiphon stamineus mengandung senyawa flavonoid, triterpenoid dan turunan asam kafeat seperti *eupatorin*, *sinensetin*, *tetramethoxyflavone* (TMF), asam khiramin, dan asam rosmarinat yang tinggi dan tanaman ini dilaporkan memiliki sifat antioksidan (Akowuah, et al., 2004; Amzad dan Zhari, 2003). Diyakini bahwa tingginya kehadiran

komponen-komponen tersebut dalam ekstrak MeOH:air dapat berkontribusi pada aktivitas hiperlematik melalui sifat antioksidannya. Dengan demikian, mempelajari efek ekstrak MeOH: air dan konstituennya pada enzim *xanthine oxidase* penting untuk membuktikan asumsi ini (Arafat, et al., 2008).

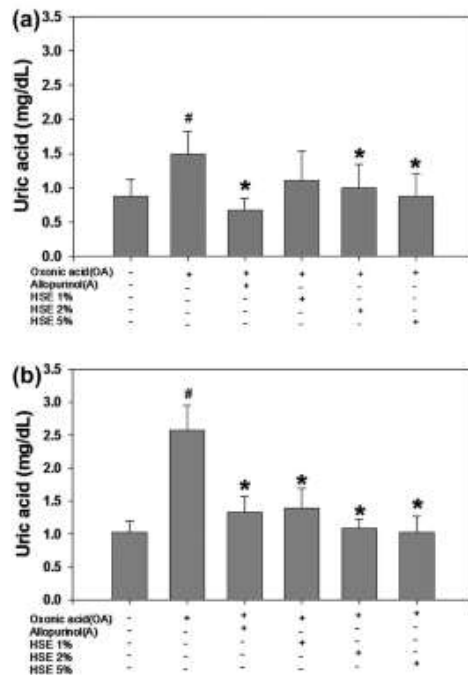
4. *Hibiscus sabdariffa* L.

Tanaman yang berasal dari famili Malvaceae ini merupakan salah satu teh mawar tradisional di Cina. Kelopak bunga yang tebal, merah, dan berbentuk cangkir dari flek itu dikonsumsi di seluruh dunia sebagai minuman dingin dan minuman panas. Ekstrak *H. sabdariffa* (HSE) mengandung asam polifenol, flavonoida, dan antosianin berturut-turut 13.9 ± 2.1 , 24.8 ± 2.6 , dan 6.7 ± 1.6 (Kuo, 2012).

Ekstrak *H. sabdariffa* L. kaya polifenol dibuat dari kulit kering *H. sabdariffa* L., yang merupakan ramuan minuman populer dan obat herbal Cina yang digunakan untuk mengobati hipertensi, peradangan (Dafallah & al-Mustafa, 1996; Onyenekwe, Ajani, Ameh, & Gamaniel, 1999), dan gangguan hati (Ali, Mousa, & El-Mougy, 2003). Dalam penelitian sebelumnya, ekstrak *H. sabdariffa* termasuk ekstrak kaya polifenol menunjukkan aktivitas antioksidan, antikarsinogenik, dan kemampuan

pelambatan diabetes nefropati dan asam protokatekuat (Lee, et al., 2009; Lin, et al., 2005; Tseng et al., 2000).

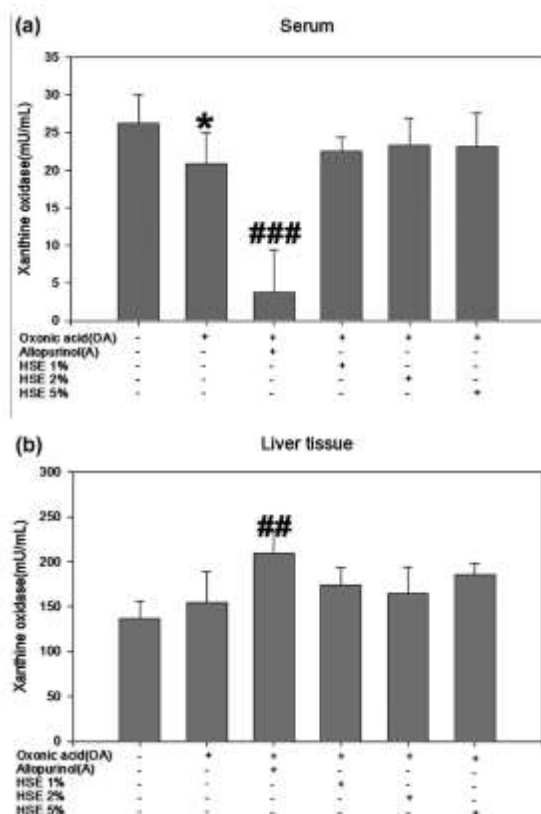
Berdasarkan penelitian yang dilakukan Kuo, et al. (2012), pengujian aktivitas antihiperurisemia ekstrak *H. sabdariffa* dilakukan pada tikus yang telah diinduksi *oxonic acid*. Kadar asam urat diukur setelah 2 minggu dan 5 minggu pemberian ekstrak dengan dosis 1%, 2%, dan 5%. Hasil menunjukkan bahwa kadar asam urat dalam serum pada kelompok tikus yang diberikan alopurinol menurun ($1,3 \text{ mg/dL}$) dibandingkan dengan kelompok tikus yang hanya diinduksi *oxonic acid* (OA). Kadar asam urat tikus kelompok uji juga menurun dengan penurunan signifikan yang ditunjukkan oleh kelompok yang diberikan ekstrak dosis 5% (Kuo, 2012).



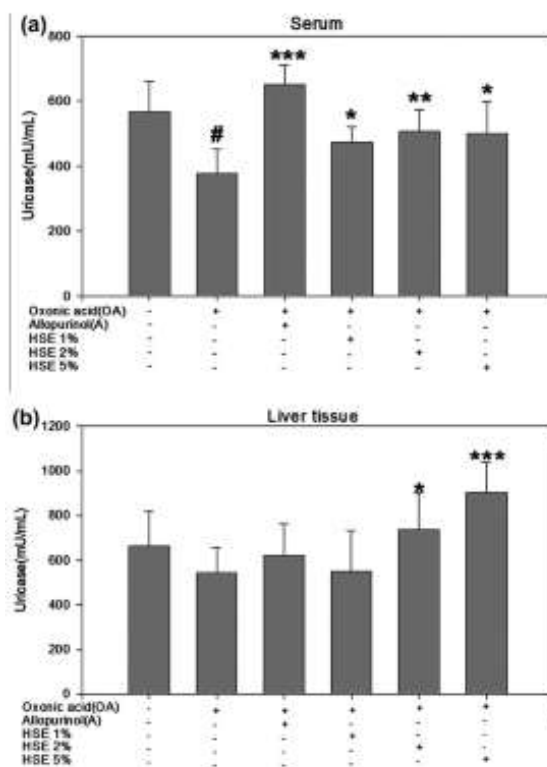
Gambar 2. Ekstrak *H.sabdariffa* (HSE) mengurangi serum asam urat. Perkiraan jumlah kadar asam urat serum di antara semua tikus kelompok. (A) selama 2 minggu. (B) Setelah 5 minggu. # $p < 0.005$ (OA dibandingkan dengan Kontrol); $p < 0,05$ (A dibandingkan dengan OA dan HSE 1%, 2%, 5% dibandingkan dengan OA). N = 8, Nilai mean $\pm$ SD dari delapan percobaan independen (Kuo, 2012)

Dalam penelitian Kuo (2012), pengujian pengaruh ekstrak *H.sabdariffa* (HSE) terhadap kadar XO (*xanthine oxidase*) sebagai pengontrol kadar asam urat juga dilakukan dan hasil menunjukkan bahwa HSE tidak menurunkan kadar XO di darah dan jaringan hati. HSE juga diujikan terhadap enzim urikase di darah dan hati. Urikase merupakan enzim yang mengkatalisis oksidasi asam urat menjadi *allantoin*, yaitu zat

yang menurunkan kadar asam urat. Hasil pengujian ini menunjukkan tikus yang diberikan ekstrak *H. sabdariffa* dan *oxonic acid* (OA) juga mengalami peningkatan aktivitas serum urikase dibandingkan dengan tikus yang hanya diberikan OA ($p < 0,005$ relatif 2% HSE, $p < 0,05$ relatif 1% HSE dan 5% HSE). Tikus yang diberikan ekstrak *H. sabdariffa* 2% atau 5% mengalami peningkatan urikase yang lebih tinggi dibandingkan dengan tikus hanya diberikan OA ($p < 0,05$ untuk 2% HSE, $p < 0,005$ untuk 5% HSE). Hasil ini menunjukkan bahwa peningkatan aktivitas urikase dalam darah dan hati mungkin berperan dalam mengurangi kadar asam urat serum pada tikus diobati dengan OA. Melalui penelitian ini, disimpulkan bahwa HSE secara signifikan menurunkan asam urat dengan meningkatkan aktivitas urikase untuk meningkatkan ekskresi asam urat (Kuo, et al., 2012).



Gambar 3. HSE tidak berpengaruh pada aktivitas XO dalam darah dan hati. Perkiraan jumlah aktivitas XO dalam (A) serum. * $p < 0,05$ (OA dibandingkan dengan Kontrol); ### $p < 0,0005$ (A dibandingkan dengan OA), dan (B) hati. ## $p < 0,005$ (A dibandingkan dengan OA), $n = 8$. Nilai adalah mean $\pm$ SD dari delapan percobaan independen (Kuo, 2012).



Gambar 4. HSE meningkatkan aktivitas urikase di dalam darah dan hati. Perkiraan jumlah aktivitas urikase dalam (A) serum. # $P < 0,0005$ (OA dibandingkan dengan Kontrol); *** $p < 0,0005$ (A dibandingkan dengan OA); * $P < 0,05$ (1% HSE dibandingkan dengan OA dan 5% HSE dibandingkan dengan OA); ** $p < 0,005$ (2% HSE dibandingkan dengan OA), dan (B) hati, dengan OA); * $P < 0,05$ (2% HSE dibandingkan *** $p < 0,005$ (5% HSE dibandingkan dengan OA), $n = 8$. Nilai adalah mean $\pm$ SD dari delapan percobaan independen. (Kuo, 2012).

Simpulan

Beberapa tumbuhan yang berasal dari Asia seperti *Annona muricata* L., *Gloriosa superba* L., *Orthosiphon stamineus* Benth, dan *Hibiscus sabdariffa* L. berpotensi menjadi obat alternatif dalam pengobatan hiperurisemia.

Ucapan Terima Kasih

Penulis menyampaikan terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu dan memfasilitasi pembuatan *review* ini kemudian kepada dosen pembimbing, Ibu Dr. Sri Adi Sumiwi, MS., Apt. atas kritik, saran, dan kesediaan dalam menelaah artikel ini.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan penelitian, kepenulisan dan publikasi artikel ini.

Daftar Pustaka

Akowuah, G.A., Zhari, I., Norhayati, I., Sadikun, A., Khamsah, S.M., 2004. Sinensetin, Eupatorin, 3-Hydroxy-5,6,7,4-

Tetramethoxyflavone and Rosmarinic Acid Contents And Antioxidant Effect of *Orthosiphon stamineus* from Malaysia. *Food Chemistry*, 87 : 559–566.

Amzad, H.M., Zhari, I., 2003. Hydroxy Betulinic Acid From The Leaves of *Orthosiphon stamineus*. *Asian Coordinating Group for Chemistry*, 16 : 69–73.

Arafat, O.M.et al. 2008. Studies on Diuretic and Hypouricemic Effects of *Orthosiphon stamineus* Methanol Extracts in Rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 118 : 354–360.

Awale, S., Tezuka, Y., Banskota, A.H., Kouda, K., Tun, K.M., Kadota, S., 2001. Five Novel Highly Oxygenated Diterpenes of *Orthosiphon stamineus* from Myanmar. *Journal of Natural Products* 64 : 592–596.

Dafallah, A. A., & al-Mustafa, Z. 1996. Investigation Of The Antiinflammatory Activity of *Acacia nilotica* and *Hibiscus*

- sabdariffa. *American Journal of Chinese Medicine*, 24, 263–269
- Dat, D.D., Ham, N.N., Khae, D.H., Lam, N.T., Son, T., Dau, N.V., Grabe, M., Johansson, R., Lindgren, G., Stjernström, N.E., 1992. Studies on the Individual And Combined Diuretic Effects of Four Vietnamese Traditional Herbal Remedies (*Zea mays*, *Imperata cylindrical*, *Plantago major* and *Orthosiphon stamineus*). *Journal of Ethnopharmacology*, 36 : 225–231.
- Evans, D.A., S.P. Tanis, and D.J. Hart. 1981. A Convergent Total Synthesis of (and) (F) Desacetamido Isocolchicine. *Journal of American Chemical Society*; 103: 5813-5821.
- Finnie, J.F.J. Van Staden. 1994. *Gloriosa superba* L (Flame lily): Micropropagation And In Vitro Production of Colchicine. In ; Bajaj YPS, editor. *Bioetecology in Agriculture & Forestry*; Vol. 26. Medical and Aromatic Plant VI, Berlin. Heidelberg: Springer Verlag; 1994. 146-66
- Guan, S., et al. 2016. Prevalence Of Hyperuricemia Among Beijing Post-Menopausal Women in 10 Years. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 64 : 162–166.
- Hossain, M.A., Ismail, Z., Rahman, A., Kang, S.C., 2008. Chemical Composition and Anti-Fungal Properties Of The Essential Oils and Crude Extracts of *Orthosiphon stamineus* Benth. *Industrial Crops and Products*, 27 : 328–334
- Hossain, M.A., Salehuddin, S.M., Ismail, Z., 2006. Rosmarinic Acid and Methyl Rosmarinate From *Orthosiphon stamineus* Benth. *Journal of Bangladesh Academy of Sciences*, 30 : 167–172.
- Kuo, C.F., M.J. Grainge, W. Zhang, M. Doherty. 2015. Global Epidemiology of Gout: Prevalence, Incidence, And Risk Factors, *Nat. Rev. Rheumatol*, 11 : 649–662.

- Kuo, C.Y. et al. 2012. *Hibiscus sabdariffa* L. Extracts Reduce Serum Uric Acid Levels in Oxonate-Induced Rats. *Journal of Functional Foods* 4 : 375– 381.
- Lee, W. C., Wang, C. J., Chen, Y. H., Hsu, J. D., Cheng, S. Y., Chen, H. C., & Lee, H. J. 2009. Polyphenol Extracts From *Hibiscus sabdariffa* Linnaeus Attenuate Nephropathy in Experimental Type 1 Diabetes. *Journal of Agricultural Food Chemistry*, 57:2206–2210.
- Lin, H. H., Huang, H. P., Huang, C. C., Chen, J. H., & Wang, C. J. 2005. Hibiscus Polyphenol-Rich Extract Induces Apoptosis in Human Gastric Carcinoma Cells Via P53 Phosphorylation and P38 MAPK/FasI Cascade Pathway. *Molecular Carcinogenesis*, 43, 86–99.
- Mycek, M.J., Harvey, R.A., Champe, P.C. 1995. Farmakologi Ulasan Bergambar Edisi 2. Penerbit Widya Medika.
- Nadkarni KM. 1996. *Indian Materia Medica*, 3rd ed, vol. 2. Mumbai : Popular Prakashan.
- Nirmala, K., Raju, R.R.R. 2012. A Novel Method Development For Validation and Detection of Cholchicine Drug by RP-HPLC. *Rasayan Journal Chemistry*; 5 (1); 106-111.
- Onyenekwe, P. C., Ajani, E. O., Ameh, D. A., & Gamaniel, K. S. (1999). Antihypertensive Effect of Roselle (*Hibiscus sabdariffa*) Calyx Infusion In Spontaneously Hypertensive Rats And A Comparison Of Its Toxicity With That in Wistar Rats. *Cell Biochemistry and Function*, 17, 199–206.
- Roddy E, Doherty M. 2010. Epidemiology of Gout. *Arthritis Res Ther*, 12(6) : 223.
- Rumiyati, Hakim, A.R., Winarti, A.D., Septia, D.N. 2016. Uji Antihipertensi Kombinasi Ekstrak Herba Seledri, Daun Kumis Kucing dan Buah Mengkudu pada

- Tikus Galur Sprague Dawley Normal dan Hipertensi. *Traditional Medicine Journal*, 21 (3) : 149-156.
- Sudjarwo, Widiastuti, H., Primaharinastiti, P. Prihatiningtyas, S. Toxicity Test From *Gloriosa superba* L Leaves Extract in Rats (*Rattus Novegicus*). *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 6(5) : 183-187.
- Tseng, T. H., Kao, T. W., Chu, C. Y., Chou, F. P., Lin, W. L., & Wang, C. J. 2000. Induction Of Apoptosis by Hibiscus Protocatechuic Acid in Human Leukemia Cells Via Reduction of Retinoblastoma (RB) Phosphorylation And Bcl-2 Expression. *Biochemical Pharmacology*, 60 : 307–315.
- Wahjuni, S. et al. 2012. Uric Acid Inhibition Activity of *Annona muricata* L Leave Extract in Hyperuricemia induced Wistar Rat. *Advances in Pure and Applied Chemistry (APAC)*, 2(1) : 86-90.
- Yoon, I.S., Park, D.H., Ki, S.H., Cho, S.S. 2016. Effects of Extracts From *Corylopsis Coreana* Uyeki (Hamamelidaceae) Fos on Xanthine Oxidase Activity and Hyperuricemia. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*.