

Antihyperuricemic Effect of the Combination of *Eleutherine bulbosa* and *Syzygium polyanthum* Extracts on Uric Acid Reduction in Hyperuricemic Mice

Amanda Indriani¹, Noor Hujjatusnaini^{1*}, Lilin Ika Nurindahsari¹

¹Program Studi Tadris Biologi, IAIN Palangka Raya, Kalimantan Tengah, Indonesia

*Corresponding author: noor.hujjatusnaini@iain-palangkaraya.ac.id

ABSTRACT

Hyperuricemia is a metabolic disorder characterized by elevated serum uric acid levels, which may lead to gout and other related complications. Long-term pharmacological treatments often cause adverse effects, making natural products a promising alternative therapy. This study aimed to evaluate the antihyperuricemic activity of a combined extract of *Eleutherine bulbosa* (Dayak onion) and *Syzygium polyanthum* (bay leaf) in hyperuricemic mice (*Mus musculus*). The experiment employed a post-test only control group design using 28 male Balb/c mice induced with a high-purine diet to establish hyperuricemia. Treatments included single and combined extracts of *E. bulbosa* and *S. polyanthum* at doses of 100, 200, and 300 mg/kg body weight with a ratio of 1:2, alongside a positive control (allopurinol). Phytochemical analysis revealed the presence of flavonoids, tannins, and saponins, which act as xanthine oxidase inhibitors and synergistic antioxidants. Statistical analysis using one-way ANOVA indicated a significant effect of the extract combination on reducing serum uric acid levels ($p = 0.016$). Further Duncan's post-hoc test identified the 200 mg/kg dose (1:2 ratio) as the most effective, exhibiting a response comparable to allopurinol. These results suggest that the combination of *E. bulbosa* and *S. polyanthum* extracts possesses significant antihyperuricemic potential and may serve as a candidate for the development of stable phytopharmaceutical formulations for hyperuricemia therapy.

Keywords: Hiperurisemia, *Eleutherine bulbosa*, *Syzygium polyanthum*, phytopharmaca, uric acid levels.

PENDAHULUAN

Kasus hiperurisemia terus mengalami peningkatan setiap tahun di seluruh dunia, dipicu oleh kebiasaan pola makan yang tidak sehat, kurangnya aktivitas fisik, tingginya angka obesitas, serta sindrom metabolik (Arlinda *et al.* 2021). Kondisi ini ditandai dengan meningkatnya kadar asam urat dalam darah melebihi batas normal, yaitu lebih dari 7,0 mg/dL pada pria dan 6,0 mg/dL pada wanita, serta dapat menyebabkan berbagai komplikasi kesehatan seperti gout, batu ginjal, dan masalah kardiovaskular. Tingkat hiperurisemia di seluruh dunia terus meningkat, terutama di negara-negara yang menerapkan gaya hidup modern dan pola makan tinggi purin. Di Amerika Serikat, prevalensinya mencapai 21,4% pada populasi orang dewasa (Choi *et al.* 2019), sementara di Tiongkok sebesar 13,3% (Liu *et al.* 2015). Pada tahun 2017, Dinas

Kesehatan Provinsi Gorontalo mencatat bahwa penyakit terbanyak dalam 10 kategori adalah radang sendi yang menempati urutan ketiga setelah hipertensi, dengan total 14.391 penduduk Provinsi Gorontalo yang menderita gout arthritis (Dungga, 2022). Menurut gejala gout arthritis, Nusa Tenggara Timur mencatat prevalensi tertinggi dengan angka 33,1%, disusul oleh Jawa Barat (32,1%) dan Bali (30%) (Riset Kesehatan Dasar, 2018). Data ini mengindikasikan bahwa hiperurisemia beserta komplikasinya adalah isu kesehatan yang signifikan dan memerlukan perhatian lebih.

Pengobatan hiperurisemia biasanya memanfaatkan obat-obatan seperti allopurinol dan febuxostat, yang bekerja dengan menghambat enzim xanthine oxidase. Akan tetapi, penggunaan obat-obatan ini dalam jangka panjang dapat menimbulkan efek samping seperti hepatotoksitas dan reaksi hipersensitivitas

(Becker *et al.* 2005). Maka dari itu, pencarian metode pengobatan yang lebih aman dan efektif berbasis bahan alami semakin menarik perhatian. Berbagai jenis tanaman obat telah sejak lama dimanfaatkan dalam pengobatan tradisional untuk mengatasi hiperurisemia, seperti *Eleutherine bulbosa* dan *Syzygium polyanthum*. *E. bulbosa* diketahui memiliki senyawa flavonoid dan alkaloid yang menunjukkan aktivitas antioksidan dan anti-inflamasi (Widyawati *et al.* 2015), sedangkan *S. polyanthum* mengandung senyawa fenolik yang dapat menghambat aktivitas xanthine oxidase (Aziz *et al.* 2018). Dengan meningkatnya prevalensi hiperurisemia, terutama di Indonesia, penggunaan tanaman herbal sebagai alternatif pengobatan menjadi semakin relevan.

Beberapa penelitian sebelumnya telah mengeksplorasi potensi tanaman herbal dalam menurunkan kadar asam urat. Pada penelitian (Hidayah, (2018) menemukan bahwa kombinasi ekstrak etanol *Syzygium polyanthum* dan *Peperomia pellucida* efektif dalam menurunkan kadar asam urat pada mencit putih jantan yang diinduksi hiperurisemia. Pada penelitian (Wahyuni, (2019) juga melaporkan bahwa ekstrak *S. polyanthum* mampu menurunkan kadar asam urat pada mencit jantan yang diinduksi jus hati ayam dan kalium oksonat. Selain itu, Pada penelitian Wahyuni, (2019) menunjukkan bahwa ekstrak *E. bulbosa* efektif dalam menurunkan kadar asam urat pada mencit putih jantan yang mengalami hiperurisemia. Studi pendahuluan menunjukkan bahwa ekstrak *E. bulbosa* dan *S. polyanthum* secara individu memiliki potensi menurunkan kadar asam urat pada hewan uji, namun efek sinergis dari kombinasi kedua ekstrak ini masih belum banyak diteliti. Dengan prevalensi hiperurisemia yang tinggi, penelitian lebih lanjut tentang kombinasi kedua ekstrak ini diharapkan dapat memberikan solusi

pengobatan yang lebih aman dan efektif.

MATERI DAN METODE

Bahan Penelitian

Penelitian ini menggunakan 28 ekor mencit jantan galur Balb/c berumur $\pm 3-4$ minggu dengan berat badan ± 28 gram. Bahan-bahan yang digunakan adalah simplisia *Eleutherine bulbosa* dan *Syzygium polyanthum* yang dibuat dengan tingkat pengenceran yang dibuat dalam beberapa tingkat konsentrasi, yaitu masing-masing 100 mg *Eleutherine bulbosa*, 100 mg *Syzygium polyanthum* serta kombinasi 1:2 *Eleutherine bulbosa* dan *Syzygium polyanthum* dengan 100 mg, 200 mg dan 300 mg. Bahan-bahan lain seperti allupurinol 250 mg sebagai kontrol positif untuk penelitian, alkohol 70% dan 96% akuades steril, spuid 1ml. Alat-alat yang digunakan antara lain pipet tetes, neraca analitik dan sonde lambung.

Metode

Penelitian ini termasuk dalam jenis penelitian eksperimental yang dilaksanakan di Animal House IAIN Palangkaraya. Penelitian ini telah memperoleh persetujuan dari komisi etik dari Fakultas Kedokteran Universitas Palangkaraya melalui surat bernomor 140/UN24.9/LL/2025.

Preparasi Sampel

Penelitian diawali dengan penyortiran bahan tanaman, yaitu umbi *E. bulbosa* dan daun *S. polyanthum*, yang kemudian diproses menjadi simplisia. Simplisia tersebut diekstraksi menggunakan metode maserasi dengan pelarut etanol 96% selama 1×24 jam dengan perbandingan pelarut 1:1 hingga diperoleh ekstrak kental semi-padat. Ekstrak yang diperoleh selanjutnya dilakukan uji fitokimia secara kualitatif untuk mengidentifikasi kandungan senyawa metabolit sekunder seperti alkaloid,

flavonoid, saponin, tanin, fenol, dan steroid/triterpenoid. Metode yang digunakan mengacu pada teknik reaksi warna spesifik terhadap masing-masing golongan senyawa. Uji fitokimia kualitatif terhadap ekstrak dilakukan untuk mengidentifikasi keberadaan berbagai senyawa metabolit sekunder. Uji alkaloid dilakukan dengan penambahan pereaksi Dragendorff atau Mayer, di mana terbentuk endapan berwarna jingga (pada pereaksi Dragendorff) atau putih krem (pada pereaksi Mayer) menunjukkan adanya senyawa alkaloid. Uji flavonoid menggunakan pereaksi magnesium (Mg) dan asam klorida (HCl), yang ditandai dengan munculnya warna merah muda atau oranye sebagai indikator keberadaan flavonoid. Untuk mendeteksi senyawa saponin, dilakukan pengocokan kuat ekstrak dalam air panas, dan terbentuknya busa stabil menjadi indikator positif keberadaan saponin. Uji tanin dilakukan dengan menambahkan larutan FeCl_3 1%, yang akan menunjukkan perubahan warna menjadi biru kehitaman atau hijau jika tanin terdapat dalam ekstrak. Senyawa fenol juga diuji menggunakan pereaksi FeCl_3 , di mana terbentuknya warna biru-ungu gelap menunjukkan adanya fenol. Sementara itu, identifikasi steroid dan triterpenoid dilakukan melalui uji Liebermann-Burchard, yaitu dengan penambahan campuran asam asetat dan asam sulfat pekat (H_2SO_4), yang menghasilkan warna hijau atau biru untuk steroid serta merah-ungu untuk triterpenoid (Hujjatusnaini *et. al.* 2024).

Ekstrak ini kemudian diformulasikan sebagai bahan uji untuk terapi hiperurisemia secara *in vivo*. Desain penelitian terdiri atas 7 kelompok perlakuan, yaitu P1 sebagai kontrol negatif yang diberikan aquadest, P2 diberikan 100 mg *E.bulbosa*, P3 diberikan 100 mg *S.polyanthum*, P4 diberikan kombinasi *E.bulbosa* dan *S. polyanthum* dengan rasio 1:2 dosis 100 mg, P5 diberikan kombinasi dosis 200 mg, P6 diberikan

kombinasi dosis 300 mg, dan P7 sebagai kontrol positif diberikan allopurinol 0,71 ml/kgBB. Penentuan rentang dosis dan perlakuan ekstrak mengacu pada penelitian-penelitian sebelumnya terhadap *E. bulbosa* dan *S. polyanthum* secara terpisah, yang menunjukkan bahwa dosis 100 mg/kgBB efektif sebagai antihiperurisemia *in vivo*. Penelitian ini menggunakan pendekatan model dosis-respons sigmoid empat parameter sebagai dasar teoritis untuk menentukan rentang dosis, sebagaimana dikemukakan oleh Tallarida (2001) dan Ritz *et al.* (2015):

$$y = \frac{A - D}{1 + \left(\frac{z}{c}\right)^B} + D$$

Di mana Y adalah respon biologis (penurunan kadar asam urat dalam persen), C adalah konsentrasi obat (mg/kgBB), A adalah respon maksimum, D adalah respon minimum, B adalah parameter kecuraman kurva, dan C adalah nilai IC_{50} (konsentrasi yang menghasilkan 50% respon maksimum). Model ini digunakan sebagai referensi teoritis untuk mengevaluasi apakah kombinasi kedua ekstrak dapat menunjukkan efek sinergis atau aditif pada terapi hiperurisemia.

Prosedur eksperimental

Persiapan mencit jantan galur Balb/c sebagai hewan uji hiperurisemia dilakukan melalui pemberian pakan tinggi purin berupa jus hati ayam, jus kacang tanah, dan jus biji melinjo yang diberikan secara bergantian setiap hari dengan dosis 0,75 mg/kgBB. Selain itu, potongan tempe diberikan sebagai pengganti pakan ternak. Perlakuan ini dimulai setelah mencit menjalani masa adaptasi selama satu minggu di lingkungan laboratorium. Suplementasi pakan tinggi purin diberikan hingga mencit menunjukkan tanda-tanda fisik telah mengalami hiperurisemia, seperti pembengkakan pada kaki, yang menandakan

peningkatan kadar asam urat secara sistemik. Pengukuran kadar asam urat hewan coba awal dilakukan sebelum perlakuan untuk mendapatkan data kadar asam urat normal. Mencit kemudian dipuasakan selama 10 jam, diikuti dengan pengukuran kadar asam urat.

Setelah periode pemberian pakan tinggi purin, kadar asam urat diukur ulang untuk memastikan bahwa mencit telah mengalami kondisi hiperurisemia dan kadar asam urat melebihi batas normal. Data kadar asam urat awal (pra-perlakuan) dan kadar asam urat setelah induksi digunakan sebagai dasar analisis untuk mengevaluasi pengaruh terapi yang diberikan. Perlakuan berupa pemberian ekstrak *E. bulbosa* dan *S. polyanthum* diberikan selama satu minggu. Setelah periode terapi, kadar asam urat akhir diukur kembali pada seluruh kelompok percobaan untuk menilai efektivitas perlakuan.

Analisis Data

Data dianalisis secara statistik menggunakan program *IBM SPSS Statistics*. Data yang diperoleh kemudian dianalisis secara statistik menggunakan uji ANOVA satu arah, dilanjutkan dengan uji lanjutan (*post hoc*) untuk mengetahui perbedaan signifikan antar kelompok serta mengidentifikasi dosis kombinasi ekstrak yang paling efektif sebagai agen antihiperurisemia.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Data hasil uji metabolit sekunder *E. bulbosa* dan *S. polyanthum* yang digunakan dalam penelitian eksperimental laboratorium yang diukur secara kuantitatif, disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1. Hasil Uji fitokimia Ekstrak *Eleutherine bulbosa* dan *Syzygium polyanthum*

Sample	Identifikasi Senyawa						
	Flavonoid	Alkaloid			Terpenoid		
		Dragendorff	Bouchardat	Tanin/Fenol	Steroid	Triterpenoid	Saponin
<i>Eleutherine bulbosa</i>	+	+	+	+	-	+	+
<i>Syzygium polyanthum</i>	+	-	-	+	+	+	+

Keterangan:

(+): Terdeteksi mengandung senyawa kimia yang diuji

(-): Tidak terdeteksi mengandung senyawa kimia yang diuji

Pengujian fitokimia telah dilakukan terhadap *E. bulbosa* dan *S. polyanthum* penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi senyawa metabolit sekunder yang terkandung di dalam kedua bahan tersebut, seperti flavonoid, alkaloid, tanin, saponin, dan terpenoid. Berdasarkan hasil uji fitokimia pada Tabel 1, Hasil uji fitokimia menunjukkan bahwa *E. bulbosa* mengandung senyawa flavonoid, alkaloid (positif pada uji Dragendorff dan Bouchardat), tanin/fenol, triterpenoid, dan saponin. Temuan ini sejalan dengan hasil

penelitian Khoirunnisa (2021), yang melaporkan bahwa *E. bulbosa* mengandung beragam metabolit sekunder, termasuk alkaloid, flavonoid, tanin, triterpenoid, dan saponin, namun tidak menunjukkan adanya steroid. Sedangkan *S. polyanthum* diketahui mengandung flavonoid, tanin/fenol, steroid, triterpenoid, dan saponin, namun tidak terdeteksi mengandung alkaloid. Hasil ini mendukung studi sebelumnya oleh Kusuma *et al.* (2011), yang menyatakan bahwa *S. polyanthum* mengandung berbagai senyawa aktif seperti flavonoid, tanin, dan

triterpenoid, namun alkaloid tidak terdeteksi. Studi lain oleh Harahap *et al.* (2023) juga menguatkan bahwa *S. polyanthum* memiliki kandungan flavonoid dan fenol yang tinggi, serta menunjukkan aktivitas antioksidan yang signifikan.

Kandungan flavonoid dan tanin yang terdapat pada kedua ekstrak diketahui mampu menghambat enzim xantin oksidase, yang berperan dalam produksi asam urat

(Rohman *et al.* 2010). Selain itu, triterpenoid dan saponin diduga memberikan efek protektif terhadap organ ekskretori seperti ginjal, yang juga berkontribusi dalam proses penurunan kadar asam urat (Dewi & Supriatna, 2019). Dengan demikian, data fitokimia ini menjadi dasar penting dalam menjelaskan mekanisme kerja kombinasi ekstrak *E. bulbosa* dan *S. polyanthum* dalam menurunkan kadar asam urat secara *in vivo*.

Tabel 2. Rekapitulasi data sebelum dan sesudah pemberian kombinasi ekstrak *Eleutherine bulbosa* dan *Syzygium polyanthum*

Perlakuan	Rerata kadar asam urat normal (mg/dL)	Rerata kadar asam urat puasa (mg/dL)	Rerata kadar asam urat Hiperurisemia (mg/dL)	Rerata kadar asam urat setelah terapi (mg/dL)	Penurunan (mg/dL)
P1	1,0	1,0	3,3	2,2	1,1
P2	1,0	1,0	3,3	2,0	1,3
P3	1,0	1,0	3,5	1,4	2,2
P4	1,0	1,0	4,0	1,9	2,1
P5	1,0	1,0	3,6	2,0	1,6
P6	1,0	1,0	4,1	1,5	2,7
P7	1,0	1,0	3,6	1,3	2,3

Keterangan :

P₁ = Kontrol negatif (aquadest)

P₂ = Kontrol positif allopurinol

P₃ = Ekstrak *Eleutherine bulbosa* dengan dosis 100 mg/kgBB.

P₄ = Ekstrak *Syzygium polyanthum* dengan dosis 100 mg/kgBB.

P₅ = Kombinasi 1 : 2 ekstrak *Eleutherine bulbosa* dan *Syzygium polyanthum* 100 mg/kgBB.

P₆ = Kombinasi 1 : 2 ekstrak *Eleutherine bulbosa* dan *Syzygium polyanthum* 200 mg/kgBB.

P₇ = Kombinasi 1 : 2 ekstrak *Eleutherine bulbosa* dan *Syzygium polyanthum* 300 mg/kgBB.

Pada Tabel 2 terdapat perbandingan kadar asam urat pada mencit hiperurisemia sebelum dan sesudah pemberian kombinasi ekstrak *E. bulbosa* dan *S. polyanthum* sesuai dengan rancangan penelitian. Hasil menunjukkan adanya penurunan kadar asam urat pada seluruh kelompok perlakuan. Rata-rata penurunan terbesar terjadi pada kelompok P6 dengan dosis kombinasi 200 mg dengan perbandingan 1:2, yaitu sebesar 2,7 mg/dL, sedangkan penurunan terendah tercatat pada kelompok kontrol negatif (P1), yaitu hanya 1,1 mg/dL.

Selanjutnya, data pada Tabel 3 yang memuat penurunan kadar asam urat setelah perlakuan diuji untuk normalitas dan homogenitas sebagai prasyarat analisis statistik lanjutan menggunakan ANOVA. Uji normalitas bertujuan memastikan distribusi data mendekati normal, dengan kriteria penilaian berdasarkan nilai signifikansi dibandingkan ambang batas 0,01%. Hasil uji normalitas tersebut disajikan pada Tabel 3.

Tabel 3. Efek Antihiperurisemia Kombinasi Ekstrak *E. Eleutherine bulbosa* dan *Syzygium polyanthum* Terhadap Penurunan kadar asam urat pasca terapi

Kombinasi ekstrak umbi <i>Eleutherine bulbosa</i> dan daun <i>Syzygium polyanthum</i>		Shapiro Wilk		
		Statistik	df	Sig
Uji Normalitas	P1	1,000	4	999
	P2	878	4	329
	P3	848	4	220
	P4	953	4	734
	P5	989	4	951
	P6	964	4	804
	P7	982	4	911
Uji Homogenitas	Based on Mean			
	Levene Statistic	2,177		
	df1	6		
	df2	21		
	Sig of homogeneity			087
One Way Anava	Mean square			1,272
	f			3,412
	Sig			016

Setelah dilakukan uji normalitas terhadap kadar asam urat, data kemudian dianalisis sesuai dengan perlakuan yang tercantum pada Tabel 3. Berdasarkan uji Shapiro-Wilk, seluruh kelompok menunjukkan nilai signifikansi (p) lebih besar dari 0,05. Hal ini mengindikasikan bahwa data terdistribusi normal sehingga analisis dapat dilanjutkan ke tahap uji homogenitas varians.

Hasil uji homogenitas menggunakan Levene's Test pada Tabel 3 menunjukkan nilai signifikansi sebesar 0,087 yang lebih tinggi dari α ($\alpha = 0,05$). Artinya, data bersifat homogen. Nilai Levene Statistic sebesar 2,177 memperkuat hasil ini, karena angkatersebut relatif kecil dan menunjukkan

bahwa variasi data antar kelompok perlakuan tidak berbeda secara signifikan. Dengan demikian, data yang homogen ini layak untuk dianalisis lebih lanjut melalui uji ANOVA. Hasil uji ANOVA memperlihatkan nilai Sum of Homogeneity sebesar 7,629 dengan nilai signifikansi $p = 0,016 < \alpha$ ($\alpha = 0,05$). Temuan ini mengindikasikan bahwa kombinasi ekstrak *E. bulbosa* dan *S. polyanthum* berpengaruh signifikan terhadap penurunan kadar asam urat pada mencit hiperurisemia pada tingkat signifikansi 5%.

Uji Duncan pada Tabel 4. untuk mengetahui perbedaan signifikan antar masing-masing kelompok perlakuan.

Tabel 4. Efektifitas penurunan kadar asam urat mencit pasca terapi

Group	Mean Uric Acid Level (mg/dL)
P1	1.1000 ^a
P2	1.3000 ^a
P3	1.6000 ^a
P5	2.1000 ^{ab}
P4	2.1750 ^{ab}
P7	2.2750 ^{ab}
P6	2.6500 ^b

Keterangan:

Huruf superskrip yang berbeda pada setiap nilai rerata menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan secara statistik antar kelompok perlakuan berdasarkan hasil uji lanjut (misalnya uji Tukey atau Duncan) pada taraf kepercayaan 95% ($p < 0,05$). Sebaliknya, huruf superskrip yang sama menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan antar kelompok tersebut.

Berdasarkan hasil analisis uji Duncan pada Tabel 4 dengan taraf signifikansi 5% menunjukkan bahwa kombinasi ekstrak *E. bulbosa* dan *S. polyanthum* memiliki pengelompokan subset yang berbeda terhadap kadar asam urat mencit setelah terapi. Kelompok P1 (kontrol negatif), P2 (kontrol positif), dan P5 (dosis 100 mg rasio 1:2) yang tidak menunjukkan perbedaan nyata satu sama lain dengan rata-rata kadar asam urat masing-masing 1,1000; 1,3000; dan 1,6000. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian kombinasi ekstrak pada dosis rendah (100 mg rasio 1:2) belum efektif dalam menurunkan kadar asam urat secara signifikan jika dibandingkan dengan kontrol negatif. Efek farmakologis pada dosis ini kemungkinan belum cukup kuat untuk menghambat aktivitas enzim xantin oksidase atau meningkatkan ekskresi asam urat (Iskandar *et al.* 2018; Rahmawati *et al.* 2022). Kelompok P2, P5, P4 (100 mg *S. polyanthum*), P3 (100 mg *E. bulbosa*), dan P7 (300 mg rasio 1:2) dengan rata-rata kadar asam urat 1,3000–2,2750. Meski nilai rata-rata lebih tinggi, perbedaan antar kelompok dalam subset ini tidak signifikan secara statistik. Ini menunjukkan bahwa pada dosis sedang (100 mg ekstrak tunggal atau 300 mg kombinasi rasio 1:2), efek farmakologis mulai terlihat namun belum optimal. Aktivitas senyawa fitokimia seperti flavonoid, fenolik, dan naphtoquinone dari *E. bulbosa*, serta tanin dan flavonoid dari *S. polyanthum*, mungkin berada pada ambang

batas minimum untuk memberikan efek penurunan kadar asam urat (Iskandar *et al.* 2018; Rahmawati *et al.* 2022). Menariknya, kelompok P6 (dosis 200 mg rasio 1:2) yang memiliki kadar asam urat 2,6500 justru berbeda nyata dari subset 1 dan 2, mengindikasikan bahwa peningkatan dosis tidak selalu memberikan peningkatan efektivitas. Fenomena ini diduga sebagai bentuk respons dosis berbentuk U (*U-shaped dose-response curve*) atau efek bifasik, yang menyatakan bahwa pada dosis terlalu tinggi, senyawa aktif dapat kehilangan efek terapeutik atau bahkan memunculkan efek toksik, seperti peningkatan stres oksidatif akibat aktivitas prooksidan (Calabrese & Baldwin, 2003; Asih *et al.* 2021). Hal serupa juga ditemukan dalam studi Sari *et al.* (2025) yang menunjukkan bahwa peningkatan dosis ekstrak herbal tertentu tidak selalu berbanding lurus dengan aktivitas biologisnya.

Secara umum dapat disimpulkan bahwa efek minimal justru terjadi pada kelompok kontrol negatif dan dosis rendah, sedangkan pada dosis sedang mulai terlihat adanya respons, tetapi pada dosis tinggi terjadi penurunan efektivitas. Hal ini memperkuat pentingnya penentuan dosis optimal dalam formulasi fitofarmaka karena respons biologis terhadap senyawa herbal cenderung non-linier dan kompleks (Williamson *et al.* 2013; WHO, 2019; Hujjatusnaini *et al.* 2024)

Analisis lanjut pada Tabel 4 mendukung temuan ini. Perlakuan kombinasi ekstrak bawang dayak dan daun salam menunjukkan variasi efektivitas dalam menurunkan kadar asam urat. Kelompok P1 (kontrol negatif) yang mengalami kadar asam urat tertinggi membuktikan bahwa induksi hiperurisemia dengan campuran jus hati ayam, kacang tanah, dan tempe berhasil (Kurniawan *et al.* 2021). Sebaliknya, kelompok P2 (kontrol

positif dengan allopurinol) menunjukkan penurunan kadar asam urat yang signifikan, sejalan dengan mekanisme kerja allopurinol sebagai inhibitor kompetitif enzim xantin oksidase (Nisak & Erviana, 2020)

Kelompok P4 dan P6 menunjukkan hasil yang tidak berbeda nyata dengan P2, artinya kombinasi ekstrak pada kelompok ini memiliki efektivitas yang mendekati allopurinol. Hal ini mungkin karena kandungan bioaktif pada kedua tanaman tersebut. *Eleutherine bulbosa* mengandung flavonoid, tanin, dan naphthoquinone yang berperan sebagai antiinflamasi dan antihiperurisemia. Flavonoid diketahui dapat menghambat kerja enzim xantin oksidase, sehingga mencegah pembentukan asam urat (Rosyidah *et al.* 2020). Tanin berfungsi mengurangi stres oksidatif dan peradangan pada hiperurisemia (Rosyidah *et al.* 2020). *S. polyanthum* mengandung minyak atsiri, flavonoid, saponin, dan alkaloid. Flavonoid dan saponin bekerja sebagai antioksidan kuat yang mampu mengurangi peradangan dan melindungi ginjal dari kerusakan akibat kristal asam urat. Senyawa aktif ini juga diduga memiliki efek urikosurik yang membantu meningkatkan pengeluaran asam urat melalui urin (Susanti *et al.* 2019; Herlina & Kurniawan, 2023).

Flavonoid telah terbukti secara luas memiliki aktivitas sebagai inhibitor xantin oksidase (XO), enzim kunci dalam metabolisme purin yang mengkatalisis konversi hipoksantin menjadi xantin dan xantin menjadi asam urat. Mekanisme penghambatan ini terjadi melalui ikatan kompetitif flavonoid terhadap situs aktif enzim xantin oksidase, yang umumnya melibatkan gugus hidroksil ($-OH$) pada cincin B flavonoid yang berinteraksi dengan ion molibdenum di pusat aktif enzim (Zhang *et al.* 2019). Beberapa flavonoid, seperti quercetin dan kaempferol yang juga ditemukan dalam *E. bulbosa* dan *S. polyanthum*, dapat membentuk ikatan

hidrogen dan ikatan $\pi-\pi$ stacking yang memperkuat afinitas terhadap XO, sehingga secara efektif menurunkan produksi asam urat (Nguyen *et al.* 2021). Selain menghambat produksi asam urat, flavonoid juga bertindak sebagai antioksidan kuat melalui mekanisme scavenging terhadap radikal bebas seperti superoksida ($O_2^{\bullet-}$) dan hidroksil ($OH^{\bullet}$) yang sering dihasilkan selama aktivitas XO. Proses ini penting karena reaksi enzimatik xantin oksidase tidak hanya menghasilkan asam urat tetapi juga menghasilkan ROS (*Reactive Oxygen Species*) yang menyebabkan stres oksidatif. Dengan demikian, flavonoid berperan ganda, yaitu sebagai inhibitor XO dan penetralisir ROS, yang keduanya berkontribusi terhadap penurunan kadar asam urat dan perlindungan jaringan ginjal (Alvarez-Suarez *et al.* 2018; Widodo & Fajrin, 2020).

Tanin dalam *E. bulbosa* dan *S. polyanthum* turut berperan dalam mekanisme antihiperurisemia melalui kemampuan kelatnya terhadap ion logam transisi, seperti Fe^{2+} dan Cu^{2+} , yang merupakan katalis pembentukan ROS melalui reaksi Fenton. Dengan menghambat proses ini, tanin mengurangi stres oksidatif yang berkontribusi terhadap kerusakan jaringan ginjal dan inflamasi (Zeng *et al.* 2021). Tanin memiliki efek antiinflamasi molekuler melalui inhibisi jalur pensinyalan NF- κ B dan MAPK, yang berperan dalam produksi sitokin proinflamasi seperti TNF- α dan IL-1 β yang meningkat pada kondisi hiperurisemia (Lee *et al.* 2016). Komponen bioaktif *S. polyanthum*, seperti saponin dan alkaloid, juga berkontribusi secara sinergis. Saponin diketahui memiliki aktivitas urikosurik, yaitu meningkatkan ekskresi asam urat melalui peningkatan filtrasi glomerulus dan sekresi tubular, serta menurunkan reabsorpsi asam urat di tubulus proksimal ginjal. Mekanisme ini melibatkan peningkatan ekspresi transport protein

seperti URAT1 dan GLUT9, yang berperan dalam reabsorpsi asam urat, sehingga bila saponin menurunkannya, ekskresi asam urat meningkat (Choi *et al.* 2019; Herlina & Kurniawan, 2023). Minyak atsiri dan alkaloid dalam *S. polyanthum* berperan dalam perlindungan sel epitel ginjal, baik secara langsung dengan menstabilkan membran sel, maupun tidak langsung melalui efek antiinflamasi. Beberapa alkaloid bersifat inhibitor siklooksigenase (COX-2) dan induktor Nrf2, yaitu faktor transkripsi yang mengatur ekspresi enzim antioksidan endogen seperti SOD dan catalase, yang penting dalam mengatasi kerusakan oksidatif akibat akumulasi asam urat (Susanti *et al.* 2019; Widodo & Fajrin, 2020).

Senyawa flavonoid dari kedua bahan herbal ini memiliki mekanisme kerja ganda, yaitu menghambat pembentukan asam urat dan menangkal radikal bebas yang memperparah peradangan akibat kristal urat (Widodo & Fajrin, 2020). Sinergi saponin dan tanin semakin memperkuat efek antiinflamasi dan perlindungan sel (Fithriyah & Rachmawati, 2022; Herlina & Kurniawan, 2023). Mekanisme ganda dari flavonoid pada kedua tanaman ini sebagai inhibitor enzim xantin oksidase dan antioksidan yang menetralkan radikal bebas merepresentasikan pendekatan terapi berbasis sinergi multikomponen, yang merupakan karakter khas dari fitofarmaka modern (Fithriyah & Rachmawati, 2022; Hujjatusnaini & Nirmalasari, 2024). Efek ini diperkuat dengan kehadiran saponin dan tanin yang mendukung aktivitas antiinflamasi dan nefroprotektif melalui modulasi sistem imun dan jalur pensinyalan molekuler (Fithriyah & Rachmawati, 2022; Hujjatusnaini *et al.* 2024)

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kombinasi ekstrak *E. bulbosa* dan *S. polyanthum* berpotensi sebagai alternatif terapi herbal untuk menurunkan kadar asam

urat. Kelompok P6 yang menunjukkan hasil penurunan mendekati kontrol positif (allopurinol) dapat menjadi indikasi dosis optimal. Efek gabungan dari senyawa fitokimia dalam kedua tanaman ini bekerja sinergis untuk menghambat pembentukan asam urat, meningkatkan ekskresi, serta memperbaiki peradangan akibat hiperurisemia. Temuan ini sejalan dengan prinsip terapi herbal multikomponen yang memanfaatkan sinergi berbagai senyawa aktif.

KESIMPULAN

Penelitian ini membuktikan bahwa kombinasi ekstrak *E. bulbosa* dan *S. polyanthum* memiliki potensi sebagai agen antihiperurisemia. Pemberian kombinasi ekstrak 200 mg dengan rasio 1:2 menunjukkan efektivitas dalam menurunkan kadar asam urat pada mencit jantan galur Balb/c yang diinduksi pakan tinggi purin. Efektivitas optimal terlihat pada dosis sedang, sedangkan dosis rendah belum memberikan hasil yang signifikan dan dosis tinggi tidak menunjukkan penurunan tambahan yang lebih baik. Kandungan senyawa bioaktif seperti flavonoid, tanin dan saponin pada kombinasi ekstrak diduga berperan melalui mekanisme penghambatan enzim xantin oksidase dan efek antioksidan sinergis. Hasil ini menunjukkan potensi kombinasi kedua tanaman sebagai alternatif fitofarmaka untuk pengobatan hiperurisemia yang lebih aman. Penelitian lanjutan diperlukan untuk mengeksplorasi mekanisme kerja kombinasi ekstrak secara lebih mendalam pada tingkat molekuler, termasuk uji toksisitas kronis dan efektivitasnya pada model hewan lain. Selain itu, perlu dilakukan formulasi sediaan yang lebih stabil untuk pengembangan produk fitofarmaka berbasis kombinasi *E. bulbosa* dan *S. polyanthum* sebagai terapi hiperurisemia.

DAFTAR PUSTAKA

- Alvarez-Suarez, J. M., Giampieri, F., & Battino, M. (2018). Molecular nutrition of polyphenols and the prevention of oxidative stress-related diseases. *Expert Review Of Clinical Pharmacology*.
- Arlinda P.S., Putri Grisna, & Nurwidyaningtyas Wiwit. (2021). Profil karakteristik individu terhadap kejadian hiperurisemia. *Jurnal Ilmiah Media Husada*, 10(1), 28–33.
- Asih, P. W., Wibowo, A., & Handayani, D. (2021). Studi dosis-respons sediaan herbal: tantangan dan prospek. *Jurnal Fitofarmaka Indonesia*.
- Aziz, Z. A. A., Ahmad, A., Setapar, S. H. M., Karakucuk, A., Azim, M. M., Lokhat, D., & Ahmad, H. I. (2018). *Syzygium polyanthum* (Wight) Walp.: A comprehensive review on botany, traditional uses, phytochemistry, and pharmacology. *Journal Of Ethnopharmacology*.
- Becker, M. A., Schumacher Jr, H. R., Wortmann, R. L., Macdonald, P. A., Eustace, D., Palo, W. A., & Joseph-Ridge, N. (2005). Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *New England Journal Of Medicine*, 2450–2461.
- Calabrese, E. J., & Baldwin, L. A. (2003). Hormesis: the dose–response revolution. *Annual review of pharmacology and toxicology*, 175–197.
- Choi, H. K., Chen-Xu, M., Yokose, C., Rai, S. K., & Pillinger, M. H. (2019). Gout and the risk of cardiovascular disease: a mendelian randomization study. *Arthritis & Rheumatology*, 71(6), 991–999.
- Dungga, E. (2022). Analisis kasus gout arthritis di provinsi gorontalo tahun 2017. *Repository Universitas Negeri Gorontalo*.
- Fithriyah, F. N., & Rachmawati, E. (2022). Aktivitas antihiperurisemia ekstrak etanol bawang dayak terhadap mencit yang diinduksi asam urat. *Jurnal Fitofarmaka Indonesia*, 9(1), 45–53.
- Herlina, R. , A. A. N., & Kurniawan, H. (2023). Efek sinergis kombinasi herbal terhadap penurunan asam urat. *Jurnal Penelitian Farmasi Dan Fitokimia*, 11(2), 89–97.
- Hidayah, R. N. , Et Al. (2018). Efektivitas ekstrak air daun salam dalam menurunkan kadar asam urat darah pada mencit yang diinduksi jus hati ayam dan kalium oksonat. *Jurnal Ilmiah Kesehatan*.
- Hujjatusnaini, N., & Nirmalasari, R. (2024). Antihyperglycemic effect of musa paradisiaca extract in vivo. *Medisains*. <https://doi.org/10.30595/Xxxxx>
- Hujjatusnaini, N., Setyawan, A., & Rahmah, A. (2024). Synergistic effects of dayak onion and ginger extract on uric acid levels in hyperuricemic mice. *Journal Of Herbal Pharmacotherapy, In Press*.
- Iskandar, J., Nurlaelah, S., & Hanifah, L. (2018). Kandungan fitokimia dan aktivitas farmakologis *Syzygium polyanthum* (wight) walp. *Prosiding Seminar Nasional*.
- Kurniawan, R. A., Anggraini, A., & Nurfitri. (2021). Efektivitas Ekstrak Daun Salam Dalam Menurunkan Kadar Asam Urat Pada Tikus Putih. *Media Kedokteran Hewan*, 28(1), 55–61.
- Lee, Y. M., Kim, Y. S., Lee, H. J., & Hwang, K. A. (2016). Anti-inflammatory effects of tannins from ecklonia cava on cytokine production and the mapk/nf-kb signaling pathway in lps-stimulated raw264.7 macrophages. *Food And Chemical Toxicology*.
- Liu, R., Han, C., Wu, D., Xia, X., Gu, J., Guan, H., & Zhao, D. (2015). Prevalence of hyperuricemia and gout in mainland china from 2000 to 2014: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Research International*.
- Nguyen, M. T. T., Awale, S., & Tezuka, Y. (2021). Structure–activity relationships of flavonoids as xanthine oxidase inhibitors: insights into mechanism and therapeutic potential. *Journal Of Natural Products*.
- Nisak, F. A., & Erviana, A. R. (2020). Allopurinol sebagai kontrol positif dalam uji aktivitas penurun asam urat. *Jurnal Biomedis Indonesia*, 6(3), 120–126.
- Rahmawati, E., Apriyani, N., & Saputri, R. (2022). Profil senyawa flavonoid dan naphtoquinon pada eleutherine bulbosa sebagai potensi antihiperurisemia. *Jurnal Farmasi Indonesia*.
- Riset Kesehatan Dasar. (2018). Badan penelitian dan pengembangan kesehatan. *Kemendes*. <http://kesmas.kemkes.go.id/>
- Ritz, C. , Baty, F. , Streibig, J. C., & Gerhard, D. (2015). Dose–response analysis using r. *Plos One*, 10(11).
- Rosyidah, F., Puspitasari, R., & Rahardjo, M. (2020). Peran tanin dalam efek antiinflamasi dan antihiperurisemia. *Jurnal Penelitian Biologi Molekuler*, 5(1), 22–29.
- Sari, M., Hujjatusnaini, N., & Ika Nur Indah Sari, L. (2025). S-iga levels and urinary tract mucosal fluid secretion: an in vivo study of the effectiveness of etlingera elatior extract therapy. *Jurnal Medika Veterinaria*, 2025(1), 9–19. <https://doi.org/10.21157/J.Med.Vet.V14i2.43553>
- Susanti, N., Mustofa, M., & Nugroho, A. E. (2019). Flavonoid dan saponin pada daun salam sebagai antioksidan dan antihiperurisemia. *Jurnal Farmasi Sains Dan Praktik*, 6(3), 88–95.
- Tallarida. (2001). Sinergisme obat dan analisis data efek dosis. *Crc Press*.
- Wahyuni, R. (2019). Uji aktivitas antihiperurisemia ekstrak etanol umbi bawang dayak (eleutherine bulbosa (mill.)) pada mencit putih (mus musculus l) jantan. *Skripsi, Pekanbaru : S1 Farmasi Stifar Riau*, 2019.
- Who. (2019). Who global report on traditional and complementary medicine 2019. *World Health Organization*.
- Widodo, A., & Fajrin, A. (2020). Mekanisme antioksidan flavonoid dalam terapi hiperurisemia. *Jurnal Kedokteran Eksperimen*, 7(4), 130–137.
- Widyawati, T., Kusumaningrum, I., Dewi, F., & Oktaviani, M. (2015). Phytochemical screening and antioxidant activity of *Eleutherine bulbosa* bulb extract. *Procedia Chemistry*, 402–406.
- Williamson, E. M., Liu, X., & Izzo, A. A. (2013). Trends in use, pharmacology, and safety of herbal medicines. *Pharmacological Research*.
- Zeng, X., Liu, Y., & Wang, J. (2021). Gingerol and shogaol inhibit xanthine oxidase activity: insights from in vitro and in silico studies. *Journal Of Agricultural*

And Food Chemistry, 69(12), 69(32), 9043–9055.
<https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c07321>
Zhang, S., Wang, Y., Cheng, J., Huangfu, N., Zhao, R., Xu, Z., Zhang, F., Zheng, W., & Zhang, D. (2019).

Hyperuricemia and cardiovascular disease. *Current Pharmaceutical Design*, 25(6), 700–709.
<https://doi.org/10.2174/1381612825666190408122557>