

EFEK ANTI-HIPERURISEMIA KOMBINASI EKSTRAK *Eleutherine bulbosa* dan *Zingiber officinale* PADA MENCIT HIPERURISEMIA

Rafli Bilal Firdizky¹, Noor Hujjatusnaini², Lilin Ika Nurindahsari³

IAIN Palangkaraya^{1,2,3}

noor.hujjatusnaini@iain-palangkaraya.ac.id²

ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi efektivitas kombinasi ekstrak *Eleutherine bulbosa* dan *Zingiber officinale* sebagai terapi antihiperurisemia pada mencit. Metode yang digunakan adalah rancangan *post-test only control group* dengan tujuh kelompok perlakuan, terdiri atas kontrol negatif, kontrol positif (allopurinol), serta lima kelompok kombinasi ekstrak dengan variasi dosis dan rasio. Kadar asam urat dianalisis menggunakan uji ANOVA satu arah dan dilanjutkan dengan uji Duncan pada taraf signifikansi 5%. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kombinasi ekstrak mampu menurunkan kadar asam urat secara signifikan dibandingkan kontrol negatif, meskipun tidak terdapat perbedaan signifikan antar kelompok kombinasi. Dosis kombinasi 300 mg/kgBB dengan rasio 1:2 memberikan hasil penurunan kadar asam urat paling mendekati kontrol positif. Simpulan, kombinasi ekstrak *E. bulbosa* dan *Z. officinale* berpotensi sebagai agen antihiperurisemia, namun diperlukan penelitian lanjutan untuk mengeksplorasi mekanisme seluler, farmakokinetik, serta ekspresi gen yang terkait.

Kata Kunci: *Eleutherine bulbosa*, Hiperurisemia, Kombinasi Herbal, *Zingiber officinale*

ABSTRACT

This study aimed to evaluate the effectiveness of the combined extracts of Eleutherine bulbosa and Zingiber officinale as an antihyperuricemic therapy in mice. The research employed a post-test only control group design with seven treatment groups, consisting of a negative control, a positive control (allopurinol), and five groups receiving different doses and ratios of the combined extracts. Uric acid levels were analyzed using a one-way ANOVA followed by Duncan's multiple range test at a 5% significance level. The results showed that the combined extracts significantly reduced uric acid levels compared to the negative control, although no significant differences were observed among the combination groups. The combination dose of 300 mg/kg body weight with a 1:2 ratio produced a reduction in uric acid levels most comparable to the positive control. In conclusion, the combination of E. bulbosa and Z. officinale shows potential as an antihyperuricemic agent; however, further studies are required to explore the cellular mechanisms, pharmacokinetics, and related gene expression involved.

Keywords: *Eleutherine bulbosa*, *Hyperurisemia*, *Combination of Extracts*, *Zingiber officinale*

PENDAHULUAN

Hiperurisemia merupakan kondisi peningkatan kadar asam urat dalam darah yang melebihi batas normal dan dapat memicu gangguan metabolisme seperti gout arthritis, nefropati urat, serta peningkatan risiko penyakit kardiovaskular (Dalbeth et al., 2021). Secara fisiologis, asam urat merupakan produk akhir dari metabolisme purin yang umumnya diekskresikan melalui ginjal. Ketidakseimbangan antara produksi dan ekskresi asam urat menjadi faktor utama terjadinya hiperurisemia (Maiuolo et al., 2016). Hiperurisemia kini menjadi salah satu masalah kesehatan global yang prevalensinya terus meningkat, termasuk di Indonesia. Berdasarkan data Organisasi Kesehatan Dunia (WHO), prevalensi hiperurisemia di Indonesia diperkirakan mencapai 10–15% dari populasi dewasa, dengan faktor risiko seperti pola makan tinggi purin, obesitas, dan gaya hidup sedentari. Kondisi ini tidak hanya dikaitkan dengan gout, tetapi juga berperan dalam perkembangan penyakit kardiovaskular dan gangguan metabolik seperti diabetes melitus. Hiperurisemia secara klinis didefinisikan sebagai peningkatan kadar asam urat dalam darah di atas nilai normal, yaitu lebih dari 7 mg/dL pada laki-laki dan 6 mg/dL pada perempuan (Choi et al., 2019). Kondisi ini dapat menyebabkan komplikasi seperti pembentukan batu ginjal, peradangan sendi, hingga penyakit jantung (Zhang et al., 2019).

Terapi konvensional hiperurisemia umumnya menggunakan obat-obatan seperti allopurinol dan febuxostat yang bekerja dengan menghambat enzim xanthine oxidase. Namun, penggunaan jangka panjang obat tersebut seringkali menimbulkan efek samping seperti hepatotoksitas, gangguan gastrointestinal, dan reaksi hipersensitivitas (Stamp & Barclay, 2018). Oleh karena itu, pencarian alternatif pengobatan yang lebih aman, efektif, dan berbasis bahan alam menjadi fokus utama penelitian farmakologi modern.

Salah satu kandidat bahan alam yang menjanjikan adalah *Eleutherine bulbosa* dan *Zingiber officinale*. *E. bulbosa* diketahui mengandung senyawa aktif seperti eleutherinol dan naphthoquinones yang memiliki aktivitas antioksidan serta antiinflamasi (Suryani et al., 2020). Sementara itu, *Z. officinale* mengandung gingerol dan shogaol yang dilaporkan mampu menghambat enzim xanthine oxidase dan menurunkan pembentukan asam urat (Hujjatusnaini & Nirmalasari, 2024). Kedua tanaman ini telah banyak diteliti secara terpisah dan menunjukkan efek antihiperurisemia yang signifikan.

Penelitian oleh Herlina dan Kurniawan (2023) menunjukkan bahwa ekstrak *E. bulbosa* dapat menurunkan kadar asam urat pada mencit dengan mekanisme penghambatan enzim xanthine oxidase. Sementara itu, studi oleh Andriani et al. (2021) melaporkan bahwa ekstrak *Z. officinale* berperan dalam menurunkan kadar asam urat melalui aktivitas antioksidan dan antiinflamasi. Namun, hingga saat ini

masih terbatas penelitian yang mengkaji kombinasi kedua ekstrak tersebut dalam satu formulasi untuk melihat adanya potensi efek sinergis terhadap penurunan kadar asam urat (Hujjatusnaini, Iswahyudi, et al., 2024).

Kebaruan (novelty) penelitian ini terletak pada penggabungan ekstrak *E. bulbosa* dan *Z. officinale* dalam satu formulasi sebagai terapi antihiperurisemia. Kombinasi kedua tanaman ini diharapkan mampu memberikan efek sinergis melalui dua mekanisme kerja utama, yaitu penghambatan aktivitas enzim xanthine oxidase dan peningkatan ekskresi asam urat melalui ginjal (Karlina et al., 2025). Pendekatan kombinasi ekstrak ini mengacu pada temuan Zeng et al. (2021), yang menunjukkan bahwa kombinasi beberapa tanaman obat dapat meningkatkan efektivitas terapi dibandingkan dengan penggunaan tunggal.

Informasi yang diperoleh dari penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar ilmiah bagi pengembangan fitofarmaka antihiperurisemia berbasis kombinasi bahan alam lokal yang aman, efektif, dan berkelanjutan. Selain itu, hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi terhadap pengembangan terapi alternatif berbasis tanaman obat untuk menekan angka kejadian hiperurisemia di masyarakat.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental yang dilaksanakan di Animal House IAIN Palangkaraya. Hewan uji yang digunakan adalah mencit jantan galur *Balb/c* sebanyak 28 ekor. Penelitian ini telah memperoleh persetujuan etik dari Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Palangka Raya dengan nomor 142/UN24.9/LL/2025.

Tahapan penelitian diawali dengan penyortiran dan pembersihan bahan tanaman berupa umbi *Eleutherine bulbosa* dan rimpang *Zingiber officinale* yang diperoleh dari sumber terpercaya. Bahan tanaman kemudian dipotong tipis dan dikeringkan menggunakan oven bersuhu rendah (<50°C) hingga kadar air minimal tercapai. Simplisia kering selanjutnya diekstraksi dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol 96% selama 24 jam, dengan rasio pelarut terhadap bahan sebesar 1:1 (b/v). Filtrat hasil maserasi disaring dan diuapkan menggunakan rotary evaporator hingga diperoleh ekstrak kental semi-padat yang kemudian digunakan sebagai bahan uji.

Rancangan penelitian ini menggunakan desain post-test only control group dengan tujuh kelompok perlakuan. Kelompok P1 berfungsi sebagai kontrol positif yang diberikan allopurinol, sedangkan P2 merupakan kontrol negatif yang diberikan aquadest. Kelompok P3 diberikan ekstrak *Eleutherine bulbosa* dengan dosis 100 mg/kgBB, dan P4 diberikan ekstrak *Zingiber officinale* dengan dosis yang sama. Selanjutnya, kelompok P5, P6, dan P7 masing-masing mendapatkan kombinasi ekstrak *E. bulbosa* dan *Z. officinale* dengan rasio 1:2 pada dosis berturut-turut 100 mg/kgBB, 200 mg/kgBB, dan 300 mg/kgBB. Rancangan ini bertujuan

untuk membandingkan efektivitas tunggal dan kombinasi ekstrak dalam menurunkan kadar asam urat pada mencit hiperurisemia.

Penentuan dosis kombinasi ekstrak didasarkan pada kisaran dosis efektif dari penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa dosis 100 mg/kgBB efektif menurunkan kadar asam urat secara *in vivo*. Rentang dosis 100–300 mg/kgBB digunakan untuk mengevaluasi respons biologis dalam bentuk penurunan kadar asam urat serta mengamati kemungkinan efek dosis terhadap efektivitas kombinasi.

Mencit jantan galur *Balb/c* diadaptasikan selama satu minggu sebelum perlakuan. Setelah masa adaptasi, mencit diinduksi hiperurisemia menggunakan pakan tinggi purin yang terdiri atas jus hati ayam, jus kacang tanah, dan jus biji melinjo, diberikan secara bergantian setiap hari dengan dosis masing-masing 0,75 mg/kgBB. Pemberian dilakukan bersamaan dengan potongan tempe sebagai sumber nutrisi tambahan. Induksi dilakukan hingga mencit menunjukkan tanda-tanda hiperurisemia secara klinis, seperti pembengkakan pada ekstremitas.

Pengukuran kadar asam urat dilakukan dalam tiga tahap, yaitu pra-perlakuan (sebelum induksi), pasca-induksi (setelah mencit mengalami hiperurisemia), dan pasca-perlakuan (setelah pemberian ekstrak kombinasi selama tujuh hari berturut-turut). Sebelum pengambilan sampel darah, mencit dipuasakan selama 10 jam. Sampel darah diperoleh melalui pengambilan darah vena pada ekor mencit, kemudian disentrifugasi untuk memisahkan serum.

Kadar asam urat diukur menggunakan spektrofotometer UV-Vis merek Shimadzu UV-1800 dengan panjang gelombang 293 nm berdasarkan metode enzimatik kolorimetri asam urat. Data hasil pengukuran kadar asam urat dianalisis menggunakan uji ANOVA satu arah untuk mengetahui adanya perbedaan antar kelompok perlakuan, kemudian dilanjutkan dengan uji post hoc Tukey untuk menentukan kelompok yang menunjukkan perbedaan signifikan. Hasil analisis digunakan untuk menilai efektivitas kombinasi ekstrak *Eleutherine bulbosa* dan *Zingiber officinale* sebagai agen antihiperurisemia.

HASIL PENELITIAN

Data hasil uji metabolit sekunder *Zingiber officinale* yang digunakan dalam penelitian eksperimental laboratorium yang diukur secara kuantitatif, disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1. Hasil Uji fitokimia Ekstrak *Eleutherine bulbosa* dan *Zingiber officinale*

Sample	Identifikasi Senyawa						
	Flavonoid	Alkaloid			Terpenoid		
		Dragendroff	Bouchardat	Tanin/Fenol	Steroid	Triterpenoid	Saponin
<i>E. bulbosa</i>	+	+	+	+	-	+	+
<i>Z. officinale</i>	+	+	+	+	+	+	+

(+): Terdeteksi mengandung senyawa kimia yang diuji

(-) : Tidak terdeteksi mengandung senyawa kimia yang diuji

Analisis fitokimia terhadap ekstrak *Eleutherine bulbosa* dan *Zingiber officinale* dilakukan untuk mengidentifikasi kandungan metabolit sekunder, termasuk flavonoid, alkaloid, tanin, saponin, dan terpenoid. Hasil pengujian yang tercantum pada Tabel 1 menunjukkan bahwa *Eleutherine bulbosa* mengandung flavonoid, alkaloid (terdeteksi dengan uji Dragendorff dan Bouchardat), tanin/fenol, triterpenoid, dan saponin, namun tidak mengandung steroid. Sementara itu, *Zingiber officinale* diketahui memiliki kandungan flavonoid, alkaloid, tanin/fenol, steroid, triterpenoid, dan saponin secara lengkap (Hidayati *et al.*, 2025).

Keberadaan senyawa-senyawa bioaktif tersebut diperkirakan berkontribusi terhadap penurunan kadar asam urat pada hewan uji, karena masing-masing senyawa memiliki peran farmakologis yang mendukung mekanisme kerja kombinasi ekstrak *Eleutherine bulbosa* dan *Zingiber officinale* secara *in vivo* pada mencit model hiperurisemia. Flavonoid dan tanin berperan sebagai antioksidan dan antiinflamasi, sedangkan alkaloid diketahui memiliki efek analgesik dan antipurin. Terpenoid dan saponin turut berperan dalam menstabilkan fungsi ginjal dan meningkatkan ekskresi asam urat. Dengan demikian, kombinasi kedua ekstrak ini berpotensi memberikan efek sinergis dalam terapi hiperurisemia.

Tabel 2. Rekapitulasi Data Sebelum dan Sesudah Pemberian Kombinasi Ekstrak *Eleutherine bulbosa* dan *Zingiber officinale*

Perlakuan	Rerata kadar asam urat normal (mg/dL)	Rerata kadar asam urat puasa (mg/dL)	Rata-rata kadar asam urat Hiperurisemia (mg/dL)	Rata-rata kadar asam urat setelah terapi (mg/dL)	Penurunan (mg/dL)
P1 (-)	1,0	1,0	3,4	2,5	1,0
P2 (+)	1,0	1,0	3,3	2,0	1,3
P3	1,0	1,0	4,2	2,1	2,2
P4	1,0	1,0	3,4	1,3	2,2
P5	1,0	1,0	3,8	1,3	2,5
P6	1,0	1,0	3,6	1,3	2,3
P7	1,0	1,0	4,0	1,9	2,1

Hasil pengukuran kadar asam urat yang disajikan pada Tabel 2 menunjukkan adanya perbedaan kadar sebelum dan sesudah pemberian kombinasi ekstrak *Eleutherine bulbosa* dan *Zingiber officinale* pada masing-masing kelompok perlakuan. Rata-rata kadar asam urat awal pada semua kelompok mencit berada pada kisaran 1,0 mg/dL, yang tetap stabil setelah periode puasa dengan nilai yang tidak berubah signifikan. Induksi hiperurisemia menggunakan pakan tinggi purin berhasil meningkatkan kadar asam urat pada seluruh kelompok, dengan rata-rata berkisar antara 3,3 hingga 4,0 mg/dL, sehingga memastikan keberhasilan model hiperurisemia pada hewan uji.

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. Analisis Statistik Kadar Asam Urat Mencit Pasca Terapi

Kombinasi ekstrak umbi <i>Eleutherine bulbosa</i> dan daun <i>Zingiber officinale</i>		Shapiro Wilk		
		Statistik	df	Sig
Uji Normalitas	P1	0,939	4	0,650
	P2	0,906	4	0,462
	P3	0,897	4	0,414
	P4	0,980	4	0,900
	P5	0,801	4	0,103
	P6	0,982	4	0,911
	P7	0,953	4	0,734
Uji Homogenitas	Based on Mean			
	Levene Statistic			1,076
	df1			6
	df2			21
	Sig of homogeneity			0,408
One Way Anava	Mean square			1,245
	f			6,614
	Sig			,000

Berdasarkan hasil uji normalitas *Shapiro-Wilk* pada Tabel 3, semua kelompok perlakuan menunjukkan nilai signifikansi (Sig) > 0,05, yang berarti data terdistribusi normal. Selanjutnya, uji homogenitas varians dengan Levene's test juga menghasilkan nilai signifikansi sebesar 0,408 (> 0,05), sehingga data dianggap homogen. Dengan terpenuhinya asumsi normalitas dan homogenitas, analisis dilanjutkan menggunakan ANOVA satu arah.

Hasil ANOVA menunjukkan nilai *Sum of Homogeneity* sebesar 7,469, yang mengindikasikan adanya perbedaan rerata kadar asam urat antar kelompok perlakuan setelah terapi. Uji lanjut disajikan pada Tabel 4.

Tabel 4. Hasil Uji Duncan Kadar Asam Urat Mencit Pasca Terapi

Group	Mean Uric Acid Level (mg/dL)	Notification
P1	0,9500	a
P2	1,3250	ab
P7	2,1000	ab
P4	2,1500	ab
P3	2,1500	b
P6	2,2750	b
P5	2,4750	a

Hasil uji Duncan pada Tabel 4 dengan tingkat signifikansi 5% menunjukkan bahwa pemberian kombinasi ekstrak *Eleutherine bulbosa* dan *Zingiber officinale* menghasilkan dua kelompok (subset) berbeda setelah terapi. Subset pertama terdiri

atas kelompok kontrol negatif (P1) dan kontrol positif (P2) dengan rata-rata kadar asam urat masing-masing sebesar 0,9500 mg/dL dan 1,3250 mg/dL. Tidak terdapat perbedaan signifikan antara keduanya, yang menguatkan bahwa allopurinol pada P2 efektif menurunkan kadar asam urat melalui mekanisme penghambatan enzim xanthine oxidase. Pada subset kedua, kelompok perlakuan P3 hingga P7 menunjukkan kadar asam urat yang lebih tinggi, berkisar antara 2,1000 hingga 2,4750 mg/dL. Meskipun dosis dan komposisi kombinasi ekstrak pada tiap kelompok berbeda, tidak terdapat perbedaan signifikan antar kelompok dalam subset ini. Hal ini menunjukkan bahwa semua dosis kombinasi ekstrak memberikan efek penurunan kadar asam urat yang relatif setara, tanpa adanya peningkatan manfaat seiring kenaikan dosis.

PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil penelitian pada Tabel 2 menunjukkan selama periode terapi, bahwa pemberian kombinasi ekstrak menunjukkan efek penurunan kadar asam urat yang bervariasi antar kelompok perlakuan. Kelompok P3 mengalami penurunan rata-rata sebesar 2,2 mg/dL, sedangkan kelompok P5 mencatatkan penurunan tertinggi sebesar 2,5 mg/dL. Sebagai perbandingan, kelompok kontrol positif (P2) hanya mengalami penurunan sebesar 1,3 mg/dL, sementara kelompok kontrol negatif (P1) menunjukkan penurunan sebesar 1,0 mg/dL. Variasi penurunan kadar asam urat ini mengindikasikan adanya hubungan antara dosis kombinasi ekstrak dan tingkat efektivitasnya dalam menurunkan kadar asam urat.

Penurunan yang paling signifikan pada kelompok P5 menunjukkan bahwa dosis kombinasi ekstrak pada kelompok ini berpotensi sebagai dosis optimum. Efektivitas ini diduga berkaitan dengan keberadaan senyawa bioaktif, seperti flavonoid dan saponin pada *Eleutherine bulbosa* serta gingerol dan shogaol pada *Zingiber officinale*, yang diketahui mampu menghambat aktivitas enzim xantin oksidase. Mekanisme penghambatan tersebut mendukung peran kombinasi ekstrak dalam menurunkan kadar asam urat secara sistemik.

Secara statistik dibuktikan bahwa nilai signifikansi antar kelompok dalam masing-masing subset (0,235 pada subset 1 dan 0,285 pada subset 2) pada Tabel 4 menunjukkan bahwa kelompok-kelompok di dalam subset tersebut tidak memiliki perbedaan yang bermakna secara statistik. Artinya, efektivitas penurunan kadar asam urat dalam tiap subset cenderung serupa. Hal ini sejalan dengan hasil uji ANOVA yang sebelumnya menunjukkan adanya perbedaan signifikan antara kelompok kontrol dan perlakuan, namun tidak antar kelompok dalam subset yang sama. Tetapi kelompok P7 (300 mg rasio 1:2) yang menunjukkan kadar asam urat mendekati kontrol positif dapat menjadi kandidat dosis potensial untuk penelitian lanjutan.

Penelitian lebih lanjut masih diperlukan untuk mengeksplorasi mekanisme molekuler serta efek jangka panjangnya sebagai terapi komplementer. Hasil uji fitokimia pada Tabel 1 mengenai ekstrak *E. bulbosa* dan *Z. officinale* menunjukkan

adanya kandungan metabolit sekunder berupa flavonoid, alkaloid, terpenoid (tannin/fenol, steroid, triterpenoid), dan saponin. Kehadiran berbagai kelompok senyawa bioaktif ini mendukung potensi farmakologis kedua tanaman tersebut dalam pengelolaan hiperurisemia. Kombinasi ekstrak *Eleutherine bulbosa* dan *Zingiber officinale* diketahui mengandung senyawa bioaktif seperti flavonoid, saponin, dan gingerol yang memiliki potensi sebagai inhibitor enzim xantin oksidase serta agen antiinflamasi dan diuretik.

Pada level seluler, efektivitas senyawa-senyawa ini sangat dipengaruhi oleh bioavailabilitas, metabolisme hepatic, serta afinitas dan kompetisi mereka terhadap target enzim seperti xantin oksidase dan transporter ginjal seperti URAT1 dan GLUT9 (Yokozawa et al., 2014; Zhang et al., 2021; Choudhary et al., 2021).

Efek kombinasi ekstrak diketahui bahwa penurunan kadar asam urat pada semua dosis kombinasi relatif setara, tanpa adanya peningkatan manfaat seiring kenaikan dosis. Temuan ini sejalan dengan beberapa penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa ketika dosis mencapai ambang tertentu, sistem enzimatik seluler mungkin mengalami saturasi atau desensitisasi reseptor, sehingga meskipun dosis meningkat, respons biologis tetap konstan. Fenomena ini dikenal sebagai *plateau effect*, di mana setelah mencapai dosis optimal, penambahan dosis tidak lagi meningkatkan efektivitas (Patel & Singh, 2022). Selain itu, kemungkinan lainnya adalah adanya interaksi antagonistik antar senyawa dalam kombinasi ekstrak yang dapat mengurangi efektivitas secara sinergis. Penelitian oleh Lee et al. (2016) menunjukkan bahwa kombinasi fitokimia yang tidak seimbang dapat mengganggu stabilitas struktur enzim target atau menginduksi respons kompensasi dari jalur metabolik lain. Dengan demikian, meskipun terdapat penurunan kadar asam urat secara umum, tidak signifikan secara statistik karena respons seluler yang telah mencapai ambang maksimal atau karena adanya gangguan dalam afinitas senyawa terhadap target biologisnya.

Secara teoritis, efek penurunan kadar asam urat ini didukung oleh kandungan metabolit sekunder dalam ekstrak. Flavonoid dan alkaloid berperan sebagai inhibitor enzim xanthine oxidase, menghambat pembentukan asam urat dari purin (Zhang et al., 2019). Sedangkan terpenoid dan saponin membantu mempercepat ekskresi asam urat melalui efek diuretik ringan (Zhao et al., 2020). Kandungan senyawa aktif ini terkonfirmasi melalui uji fitokimia (Tabel 1), yang menunjukkan adanya flavonoid, alkaloid, terpenoid, dan saponin pada kedua ekstrak.

Kombinasi ekstrak *E. bulbosa* dan *Z. officinale* memiliki potensi sebagai terapi tambahan untuk hiperurisemia. Senyawa aktif seperti naphthoquinone, flavonoid, dan tanin dalam *E. bulbosa* dilaporkan dapat menghambat sintesis asam urat dan menurunkan inflamasi, sedangkan gingerol dan shogaol dalam *Z. officinale* mendukung efek urikosurik dan perlindungan terhadap kerusakan ginjal (Choudhary et al., 2021). Efek sinergis ini dapat meningkatkan ekskresi asam urat melalui urin serta mengurangi pembentukan kristal urat di jaringan (Patel & Singh,

2022). Flavonoid yang terdeteksi pada ekstrak *Eleutherine bulbosa* memiliki sifat antioksidan yang kuat, yang berperan penting dalam menghambat produksi radikal bebas dan mengurangi stres oksidatif (Hujjastusnani et al., 2025). Stres oksidatif diketahui menjadi salah satu faktor pemicu peningkatan kadar asam urat, sehingga senyawa flavonoid dapat memberikan efek perlindungan melalui penghambatan aktivitas enzim xanthine oxidase yang berperan dalam konversi purin menjadi asam urat (Zhao et al., 2020).

Alkaloid yang teridentifikasi melalui pereaksi Mayer, Dragendorff, dan Bouchardat juga berkontribusi terhadap efek antihiperurisemia. Alkaloid memiliki aktivitas sebagai inhibitor enzim XO dan meningkatkan ekskresi asam urat melalui mekanisme diuretik ringan (Mehmood et al., 2019). Senyawa ini juga memiliki efek antiinflamasi yang dapat mengurangi peradangan akibat deposisi kristal monosodium urat di jaringan (Hujjatusnani et al., 2024). Terpenoid termasuk tannin/fenol, steroid, dan triterpenoid yang ditemukan pada kedua ekstrak memberikan aktivitas sinergis. Tannin memiliki efek adstringen dan antiinflamasi yang dapat membantu mencegah kerusakan jaringan akibat inflamasi kronis pada hiperurisemia. Steroid nabati berfungsi sebagai agen antiinflamasi alami, sedangkan triterpenoid berpotensi menghambat sintesis asam urat melalui penghambatan enzim-enzim yang terlibat dalam jalur purin (Nguyen et al., 2021). Saponin yang juga terdeteksi dikenal memiliki aktivitas sebagai imunomodulator dan diuretik, membantu mempercepat ekskresi asam urat melalui ginjal, sehingga mengurangi akumulasi dalam darah (Choudhury et al., 2023).

Akan tetapi, efek yang tidak berbeda secara statistik pada setiap rentang dosis kombinasi ekstrak *Eleutherine bulbosa* dan *Zingiber officinale* pada mencit hiperurisemia, selain kemungkinan dipengaruhi oleh fenomena *plateau effect*, secara seluler dapat pula dijelaskan melalui kemungkinan rendahnya bioavailabilitas senyawa aktif utama dari kedua ekstrak, seperti eleutherin dan gingerol, di jaringan target seperti ginjal dan hati, di mana keduanya berperan penting dalam metabolisme dan ekskresi asam urat. Penelitian sebelumnya oleh Setiawan et al., (2024) menunjukkan bahwa senyawa gingerol dalam *Z. officinale* membutuhkan sistem penghantaran khusus agar dapat mencapai target organ secara optimal. Meskipun *E. bulbosa* kaya akan senyawa flavonoid dan naphthoquinon, memerlukan konsentrasi yang cukup tinggi agar dapat menghambat kerja enzim xanthine oxidase secara efektif (Field, 2018).

Ketidaksignifikanan efek juga dapat dikaitkan dengan adanya interaksi antagonistik antar senyawa bioaktif kedua ekstrak. Dalam beberapa kasus, senyawa fenolik tertentu dapat berkompetisi dalam jalur metabolisme yang sama, sehingga justru menghambat efek terapeutik satu sama lain. Studi oleh Sari et al. (2025) menyoroti bahwa kombinasi zat antiradang dari dua sumber berbeda tidak selalu memberikan efek sinergis dan bahkan dapat mengurangi efektivitas masing-masing. Selain itu, pada level ekspresi genetik, belum tentu terjadi peningkatan ekspresi transporter asam urat seperti URAT1 atau GLUT9, yang memainkan peran

penting dalam reabsorpsi dan ekskresi asam urat, karena tidak semua senyawa herbal mampu memodulasi transkripsi gen ini secara langsung (Hujjatusnaini et al., 2024; Zhu et al., 2019; Yang et al., 2019).

Meskipun secara teoritis kedua tanaman memiliki potensi antihiperurisemia melalui mekanisme penghambatan enzim xanthine oxidase dan peningkatan ekskresi asam urat, efektivitasnya sebagai kombinasi masih memerlukan pengujian lebih lanjut, termasuk kajian farmakokinetik, farmakodinamik, serta analisis histologis dan molekuler pada ginjal dan hati untuk mengetahui potensi efek terapetiknya secara lebih menyeluruh. Studi lanjutan dengan dosis yang lebih tinggi, fraksinasi senyawa aktif, serta penggunaan marker biomolekuler (misalnya ekspresi XO, URAT1, dan IL-1 β) sangat disarankan untuk mengungkap potensi aktual kedua ekstrak dalam penanganan hiperurisemia.

SIMPULAN

Kombinasi ekstrak *Eleutherine bulbosa* dan *Zingiber officinale* menunjukkan potensi sebagai agen antihiperurisemia melalui kandungan senyawa aktif seperti flavonoid, alkaloid, saponin, dan terpenoid yang berperan dalam penghambatan enzim xanthine oxidase serta peningkatan ekskresi asam urat. Namun, hasil penelitian menunjukkan bahwa penurunan kadar asam urat pada mencit hiperurisemia tidak berbeda signifikan antar dosis kombinasi, mengindikasikan kemungkinan terjadinya *plateau effect*, interaksi antagonistik antar senyawa, atau keterbatasan bioavailabilitas senyawa aktif di jaringan target seperti ginjal dan hati. Selain itu, tidak adanya regulasi signifikan terhadap ekspresi transporter asam urat seperti URAT1 dan GLUT9 dapat turut berkontribusi terhadap rendahnya efektivitas kombinasi tersebut.

Kelompok perlakuan dengan dosis 300 mg/kgBB (rasio 1:2) menunjukkan nilai yang paling mendekati kontrol positif, sehingga berpotensi dikembangkan lebih lanjut. Diperlukan studi lanjutan yang lebih komprehensif pada tingkat molekuler, termasuk analisis farmakokinetik, fraksinasi senyawa aktif, serta pemeriksaan ekspresi gen dan biomarker inflamasi untuk mendukung penggunaan kombinasi *E. bulbosa* dan *Z. officinale* sebagai fitofarmaka dalam pengelolaan hiperurisemia.

DAFTAR PUSTAKA

- Abinash Choudhury, P. A. Singh, N. Bajwa, S. Dash, & P. Bisht. (2023). Pharmacovigilance of herbal medicines: Concerns and future prospects. *Journal of Ethnopharmacology*, 309, 1. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.116383>
- Choudhary, D., Kumar, A., & Singh, P. (2021). Ginger-derived phenolics: Therapeutic potential and molecular mechanisms in renal protection. *Journal of Ethnopharmacology*, 278, 114–120. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114120>

- Hidayati, M., Hujjatusnaini, N., & Nirmalasari, R. (2025). Potensi terapi kombinasi ekstrak *Piper crocatum* dan *Tinospora crispa* dalam memperbaiki skin barrier mencit hiperglikemia. *Bioeksakta: Jurnal Ilmiah Biologi Unsoed*, 7(1), 12-23. <https://doi.org/10.20884/1.bioe.2025.7.1.14812>
- Hujjatusnani, N., Muh Amin, A., Nirmalasari, R., Maharani Awaluddin, A., Dwi Nur Latifah, N., Riana, R., Nisa, K., Wahyu Ningsih, I., & Anisa, N. (2025). Efek antimikroba ekstrak *Arcangelisia flava*, *Curcuma longa*, *Curcuma zanthorrhiza* terhadap *Bacillus* dan *Pseudomonas* penyebab diare. *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 5(1), 13-26. <https://doi.org/10.36805/jbf.v5i1.1256>
- Hujjatusnain, N., Nirmalasari, R., Muh Amin, A., Mila, S., Raima Ihsan, A., Karlina, S., & Defiera Ajiza, P. (2024). Uji sensitifitas *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus*, dan *Fusarium sp.* terhadap *Myrmecodia sp.* sebagai faktor pemicu risiko infeksi pelvic inflammatory disease secara in vitro. *Jurnal Ilmiah Biologi Uma (Jibioma)*, 6(1), 25–36. <https://doi.org/10.31289/jibioma.v6i1.3461>
- Hujjatusnaini, N., Astuti Muh Amin, Dahliyanti, Purwita Sari, & Nur Khusna. (2024). Perbandingan potensi antibakteri ekstrak etanol jahe merah, jahe putih, dan bangle terhadap pertumbuhan *Lactobacillus reuteri* secara in vitro. *Pancasakti Science Education Journal (PSEJ)*, 9(1), 1–8. <https://doi.org/10.24905/psej.v9i1.165>
- 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-κB signaling pathway in LPS-stimulated RAW264.7 macrophages. *Food and Chemical Toxicology*, 100, 168-174. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2016.12.022>
- Mehmood, A., Ishaq, M., Zhao, L., Safdar, B., Rehman, A., Munir, M., Raza, A., Nadeem, M., Iqbal, W., & Wang, C. (2019). Natural compounds with xanthine oxidase inhibitory activity: A review. *Chemical Biology & Drug Design*, 93(4), 387–418. <https://doi.org/10.1111/cbdd.13437>
- 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*, 84(3), 789–799. <https://doi.org/10.3390/molecules23020365>
- Patel, P., & Singh, R. (2022). Phytochemicals as xanthine oxidase inhibitors: A review on structure–activity relationship. *Food Frontiers*, 4(4), 1643–1665. <https://doi.org/10.1002/fft2.287>
- 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*, 14(2), 9–19.
<https://doi.org/10.21157/j.med.vet..v14i2.43553>
- Setiawan, B. A., Puspasari, E., & Rohmayanti, T. (2024). Karakteristik kimia dan sensori minuman serbuk instan umbi bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* (L) Merr) dengan kombinasi sari lemon (*Citrus limon* L). *Karimah Tauhid*, 3(9), 10349–10365.
<https://doi.org/10.30997/karimahtauhid.v3i9>
- Yang, Q., Wang, Q., Feng, Y., Wei, Q., Sun, C., Firempong, C. K., Adu-Frimpong, M., Li, R., Bao, R., Toreniyazov, E., Ji, H., Yu, J., & Xu, X. (2019). Anti-hyperuricemic property of 6-shogaol via self-micro emulsifying drug delivery system in model rats: Formulation design, in vitro and in vivo evaluation. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 45(8), 1265–1276.
<https://doi.org/10.1080/03639045.2019.1594885>
- 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>
- Zhao, J., Huang, L., Sun, C., Zhao, D., & Tang, H. (2020). Studies on the structure-activity relationship and interaction mechanism of flavonoids and xanthine oxidase through enzyme kinetics, spectroscopy methods and molecular simulations. *Food Chemistry*, 323, 126807.
<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.126807>
- Zhu, T., Wang, J., Yue, Q., Yang, L., & Xu, Y. (2019). Lotus-leaf alkaloids (Roemerine and Nuciferine) reduce serum uric acid and inhibit xanthine oxidase in hyperuricemic mice. *Foods*, 8(8), 973.
<https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1186161>