

PERBANDINGAN AKTIVITAS ANTIHIPERURISEMIA EKSTRAK ETANOL DAUN DAN BUAH JUWET (*SYZYGIUM CUMINI* (L.) SKEEL) PADA MENCIT HIPERURISEMIA

COMPARISON OF THE ANTIHYPERURICEMIC ACTIVITIES OF ETHANOL EXTRACTS OF JUWET (*SYZYGIUM CUMINI* (L.) SKEEL) LEAF AND FRUIT IN HYPERURICEMIC MICE

Tuhfatul Ulya^{1*}, Siti Rohmatillah², Siti Muslichah³, Indah Yulia Ningsih³

¹ Program Studi DIII Farmasi, Politeknik Medica Farma Husada Mataram, Mataram

² Instalasi Farmasi Puskesmas Tempeh, Tempeh, Lumajang

³ Program Studi S1 Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Negeri Jember, Jember

*Korespondensi: tuhfatul.ulya@gmail.com

ABSTRAK

Hiperurisemia merupakan kondisi meningkatnya kadar asam urat dalam darah melebihi kadar normal. Pengobatan hiperurisemia utamanya menggunakan allopurinol karena memiliki durasi aksi yang panjang sehingga hanya diberikan sekali dalam sehari. Namun, penggunaan allopurinol menyebabkan efek samping seperti hipersensitivitas dan beberapa efek samping berat diantaranya hepatitis dan nefritis eosinofil. Hal tersebut mendorong masyarakat memilih pengobatan alternatif dari tumbuhan. Salah satu tumbuhan yang dapat digunakan untuk pengobatan hiperurisemia adalah juwet (*Syzygium cumini*). Daun juwet mengandung kuersetin, kaempferol dan mirisetin yang terbukti menurunkan kadar asam urat melalui penghambat enzim xantin oksidase. Penelitian buah juwet sebagai antihiperurisemia belum pernah dilakukan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbandingan aktivitas daun dan buah juwet sebagai agen antihiperurisemia pada mencit hiperurisemia.

Sebanyak dua puluh tujuh mencit jantan dibagi menjadi sembilan kelompok yaitu KN (kelompok normal); K(-) sebagai kontrol negatif (diberi CMC Na 1%); K(+) sebagai kontrol positif (diberi allopurinol 10 mg/kg BB); P1, P2 dan P3 (setiap kelompok diberi ekstrak etanol 70% daun juwet dosis 140, 280, and 420 mg/kg BB); P4, P5 dan P6 (setiap kelompok diberi ekstrak etanol 70% buah juwet dosis 140, 280, and 420 mg/kg BB). Ekstrak uji diberikan pada mencit selama lima hari. Induksi hiperurisemia menggunakan kombinasi jus hati ayam dan suspensi buah melinjo 10% dari pakan standar mencit, yang diberikan selama tujuh hari. Kalium oksonat 250 mg/kgBB diberikan dua jam sebelum pengambilan sampel darah. Kadar asam urat diukur menggunakan reagen DHBSA.

Hasil penelitian menunjukkan ekstrak etanol daun dan buah juwet dosis 140, 280 dan 420 mg/kg BB mampu menurunkan kadar asam urat pada mencit hiperurisemia. Aktivitas antihiperurisemia ekstrak daun juwet dosis 140 mg/kg BB setara dengan ekstrak buah juwet dosis 140 mg/kg BB. Aktivitas antihiperurisemia ekstrak daun dan buah juwet dosis 140 mg/kg BB lebih besar dibandingkan dosis 280 mg/kg BB dan 420 mg/kg BB. Senyawa yang diduga bertindak sebagai antihiperurisemia adalah flavonoid, antosianin, asam fenolat, alkaloid, tanin dan terpenoid.

Kata kunci: Aktivitas antihiperurisemia, asam urat, buah juwet, daun juwet

ABSTRACT

Hyperuricemia is a condition of high uric acid levels in the blood. The main treatment for hyperuricemia is allopurinol because it has a long duration of action so it is given once a day. However, the use of allopurinol causes side effects such as hypersensitivity and some serious side effects like hepatitis and eosinophil nephritis. This encourages people to choose alternative medicine from plants. One of the plants known as antihyperuricemia is juwet (*Syzygium cumini*). Juwet leaves contain quercetin, kaempferol and myricetin which can reduce uric acid level by inhibiting the xanthine oxidase enzyme. While research on juwet fruit as an antihyperuricemia has not been investigated. The aim of this study to comparison activity of juwet leaves and fruits extract as antihyperuricemic agent on hyperuricemic mice.

Twenty seven male mice were divided into nine groups, i.e KN as normal control; K(-) as negative control (treated with CMC Na 1%); K(+) as positive control (treated with allopurinol 10 mg/kgBW); P1, P2

and P3 (each group was treated with 140, 280, and 420 mg/kgBW ethanol 70% extract of juwet leaves); P4, P5 and P6 (each group was treated with 140, 280, and 420 mg/kg BW ethanol 70% extract of juwet fruits). The extract was given to mice for five days. Hyperuricemic induction used a combination of chicken liver juice and melinjo fruit suspense 10% b/b of standard feed mice for seven days. Potassium oxonate 250 mg/kgBW was given at two hours before the blood sample collection. The uric acid concentration was determined using DHBSA.

The results showed that the ethanol extract of juwet leaves and fruit doses of 140, 280 and 420 mg/kg BW reduced uric acid levels in hyperuricemia mice. The antihyperuricemia activity of juwet leaf extract at a dose of 140 mg/kg BW is equivalent to juwet fruit extract at a dose of 140 mg/kg BW. The antihyperuricemia activity of juwet leaf and fruit extract at a dose of 140 mg/kg BW was greater than the doses of 280 mg/kg BW and 420 mg/kg BW. The substance that may have antihyperuricemic activity were flavonoids, anthocyanins, fenolic acids, alkaloids, tannins and terpenoids.

Keywords: Antihyperuricemic activity, juwet fruits, juwet leaves, uric acid

PENDAHULUAN

Hiperurisemia merupakan kondisi meningkatnya kadar asam urat dalam darah melebihi kadar normal 7 mg/dl pada pria dan 6 mg/dl pada wanita (Gollan *et al.*, 2007). Adanya peningkatan kadar asam urat dapat memicu terbentuknya kristal asam urat yang memperparah kondisi hiperurisemia menjadi gout. Prevalensi hiperurisemia memiliki angka yang tinggi di Amerika yaitu 21,2% pada pria dan 21,6% pada wanita berdasarkan data penelitian *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) IV pada tahun 2007-2008. Prevalensi hiperurisemia tersebut mengalami peningkatan sebesar 3,2% dibandingkan dengan data NHANES III (Zhu *et al.*, 2012). Angka kejadian hiperurisemia di Indonesia sendiri mencapai 18% berdasarkan data 1980-2015 (Smith dan March, 2015).

Pengobatan hiperurisemia secara konvensional menggunakan allopurinol. Allopurinol dipilih sebagai terapi utama hiperurisemia karena memiliki durasi aksi yang panjang sehingga hanya diberikan sekali dalam sehari. Allopurinol dapat menurunkan kadar asam urat dengan mekanisme menghambat enzim xantin oksidase (Katzung *et al.*, 2012). Namun, penggunaan allopurinol menyebabkan efek samping seperti hipersensitivitas dan beberapa efek samping berat diantaranya hepatitis dan nefritis eosinofil (Dipiro *et al.*, 2012).

Adanya efek samping dari allopurinol mendorong masyarakat memilih pengobatan alternatif dari tumbuhan. Salah satu tumbuhan yang dapat digunakan untuk pengobatan hiperurisemia adalah juwet. Secara tradisional di India tumbuhan juwet banyak digunakan untuk pengobatan jaundice, diare, diabetes, nyeri lambung dan retensi urin (Sowjanya *et al.*, 2013). Daun juwet sendiri yang diekstraksi dengan etanol 96% telah diteliti dapat menurunkan kadar asam urat dalam darah mencit hiperurisemia pada dosis 37 mg/kgBB, 56 mg/kgBB dan 74 mg/kgBB (Rukmana, 2012). Daun juwet mengandung senyawa kimia esterese, triterpenoid, β -sitosterol dan karboksilase galoil. Beberapa flavonoid yang terkandung dalam daun juwet antara lain katekin, kaempferol, mirisetin, mirisetin 3-*O*- β -D-glukuronopiranosida, mirisetin 4'-metil eter 3-*O*- α -ramnopiranosida, mirisetin 4"-*O*-asetat, mirisetin 4"-*O*-asetil-2-*O*-galat, mirisitrin dan kuersetin-3-*O*- α -ramnopiranosida (Chagas *et al.*, 2015). Senyawa fenol yang ada di daun juwet yaitu asam kafeat, asam klorogenat, asam elagat, asam ferulat dan asam galat. Daun juwet juga mengandung tannin niocetin dan minyak atsiri terpena seperti α -pinena, α -kadinol, pinokarvon, pinokarveol, α -terpeneol, mirtenol, eukarvon, murlolol, mirtenal, sineol dan geranilaseton (Ramya *et al.*, 2012). Daun juwet mengandung senyawa flavonoid yang telah teruji menurunkan asam urat melalui penghambat enzim xantin oksidase yaitu kuersetin, kaempferol dan mirisetin (Mo *et al.*, 2007). Buah juwet mengandung antosianin sianidin-3,5- diglukosida, delfinidin-3,5-diglukosida, malvidin- 3,5-diglukosida, peonidin-3,5-diglukosida dan petunidin-3,5-diglukosida yang bertanggung jawab terhadap warna buah yang keunguan (Sari dkk., 2009). Selain itu, buah juwet juga mengandung flavonoid mirisetin dan mirisetin deoksiheksosida serta senyawa fenol asam elagat dan asam galat. Minyak atsiri yang terkandung dalam buah juwet antara lain sitronelol, geraniol, hotrienol, nerol, β -feniletanol dan fenilpropanal. Buah juwet mengandung tanin HHDP-galoil glukosa dan tri galoil glukosa (Chagas *et al.*, 2015). Penelitian buah juwet sebagai antihiperurisemia belum pernah dilakukan. Namun, buah juwet mengandung beberapa jenis antosianin yang sama dengan buah plum dan anggur yaitu sianidin, malvidin, peonidin dan pelargonidin yang telah diteliti mampu menghambat xantin oksidase hingga 50% (Alonso *et al.*, 2005).

Berdasarkan potensi daun dan buah juwet yang dijelaskan di atas, maka dalam penelitian ini dilakukan uji perbandingan aktivitas antihiperurisemia ekstrak etanol 70% daun dan buah juwet pada mencit jantan yang sudah diinduksi hiperurisemia menggunakan kalium oksonat. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas antara ekstrak etanol daun dan buah juwet dalam menurunkan kadar asam urat pada mencit hiperurisemia.

METODE PENELITIAN

Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium, menggunakan rancangan eksperimental murni (*true experimental design*), dengan rancangan penelitian *post-test only control design*.

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan diantaranya fotometer (Biolyzer 100TM), *rotary evaporator* (Heidolph-Laborata 4000), *freeze dryer* (Zibrus VaCo 5-11-D), sentrifuge (Hettich), neraca analitik digital (Ohaus), neraca lengan (Ohaus), *hot plate* (Branstead), oven, mikropipet (Socorex), blender, maserator, mess, spatula, sonde, spuit dengan jarum suntik (OneMed), pipa kapiler hematokrit, mikrotip, vial dan pipet tetes.

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini antara lain daun juwet yang berwarna hijau tua dan buah juwet matang ditandai dengan warna buah ungu diambil pada bulan Oktober dari pohon juwet yang tumbuh di kampus Tegal Boto Universitas Jember, etanol 70%, CMC Na, Kalium oksonat (Sigma), hati ayam segar, buah melinjo segar, allopurinol (Omeric), reagen kit DHBSA (Analyticon), dan kertas saring.

Hewan uji yang digunakan pada penelitian ini adalah 27 ekor mencit putih jantan (galur *balb/c*) usia 2-3 bulan dengan berat rata-rata 20-30 gram, dalam keadaan sehat dan dibagi menjadi 9 kelompok. Masing-masing sampel ditimbang dan diberi tanda pengenal pada bagian ekor sesuai dengan kelompoknya.

Pembuatan Jus Hati Ayam dan Suspensi Buah Melinjo

Suspensi CMC Na 1% dibuat dengan menimbang sebanyak 2 gram CMC, kemudian ditaburkan di atas 200 ml aquadest hangat dan dibiarkan sampai mengembang lalu diaduk hingga homogen. Pembuatan jus hati ayam dilakukan dengan menimbang 50 gram hati ayam segar yang diblender halus dengan ditambahkan 50 ml aquadest hingga terbentuk jus hati ayam yang homogen.

Pembuatan suspensi buah melinjo diawali dengan memisahkan daging buah melinjo dengan kulit luar dan cangkangnya. Daging buah melinjo kemudian diiris tipis dan dikeringkan di oven dengan suhu 40°C hingga mengering. Daging buah selanjutnya dihaluskan menggunakan blender dan diayak menggunakan ayakan mesh 100. Serbuk buah melinjo selanjutnya disuspensikan ke dalam CMC Na 1% dengan perbandingan 1 gram serbuk dan 3 ml CMC Na 1%, campuran diblender hingga terbentuk suspensi yang homogen (Sadiah dkk., 2022).

Proses Ekstraksi

Serbuk daun juwet sebanyak 200 gram diekstraksi menggunakan metode maserasi bertingkat dengan pelarut etanol 70% selama 3x24 jam. Serbuk daun juwet dimasukkan ke dalam maserator dan ditambahkan pelarut dengan perbandingan 1:7,5, ditutup rapat dan dibiarkan selama 24 jam. Filtrat yang dihasilkan disaring dengan kertas saring, sedangkan residu dimaserasi kembali menggunakan pelarut yang baru sebanyak dua kali. Hasil filtrat maserasi dikumpulkan dan dipekatkan menggunakan *rotary evaporator* untuk mendapatkan ekstrak kental.

Selanjutnya untuk buah juwet dipisahkan terlebih dahulu dengan bijinya, dicuci bersih dengan air dan dikeringkan. Simplisia yang sudah kering selanjutnya dihaluskan dengan blender, sehingga didapatkan bentuk serbuk kering. Serbuk buah juwet sebanyak 100 gram ditimbang, dilakukan maserasi bertingkat dengan pelarut etanol 70% (perbandingan 1:7,5) selama 3x24 jam dan diproses dengan cara yang sama seperti serbuk daun juwet.

Pengujian Hiperurisemia

Hewan uji diadaptasikan selama 7 hari dengan pakan standar dan air minum *ad libitum*. Kemudian hewan uji dibagi secara acak menjadi sembilan kelompok perlakuan masing-masing terdiri dari 3 ekor mencit.

KN : kontrol normal tanpa diberi perlakuan apapun.

K(-) : kontrol negatif diberi suspensi CMC Na 1% secara peroral.

K(+) : kontrol positif diberi suspensi allopurinol 10 mg/kg BB secara peroral.

P1 : perlakuan diberi suspensi ekstrak etanol 70% daun juwet 140 mg/kg BB secara peroral.

P2 : perlakuan diberi suspensi ekstrak etanol 70% daun juwet 280 mg/kg BB secara peroral.

P3 : perlakuan diberi suspensi ekstrak etanol 70% daun juwet 420 mg/kg BB secara peroral.

P4 : perlakuan diberi suspensi ekstrak etanol 70% buah juwet 140 mg/kg BB secara peroral.

P5 : perlakuan diberi suspensi ekstrak etanol 70% buah juwet 280 mg/kg BB secara peroral.

P6 : perlakuan diberi suspensi ekstrak etanol 70% buah juwet 420 mg/kg BB secara peroral.

Kelompok normal tidak diinduksi hiperurisemia dan tidak mendapatkan perlakuan. Kelompok P1 hingga P6 diinduksi hiperurisemia dengan pemberian kombinasi jus hati ayam dan suspensi buah melinjo sebanyak 10% dari jumlah pakan standar selama 7 hari. Pada hari ke-4 hingga ke-8, hewan coba diberi suspensi uji secara peroral sesuai dengan masing-masing kelompok. Pada hari ke-8 semua kelompok dilakukan pengambilan darah. Sebelum pengambilan darah, P1 hingga P6 diinduksi hiperurisemia dengan kalium oksonat 250 mg/kgBB 1 jam sebelum suspensi uji diberikan. Pengambilan darah P1 hingga P6 dilakukan setelah 1 jam pemberian suspensi uji (Wahyuningsih dkk., 2015).

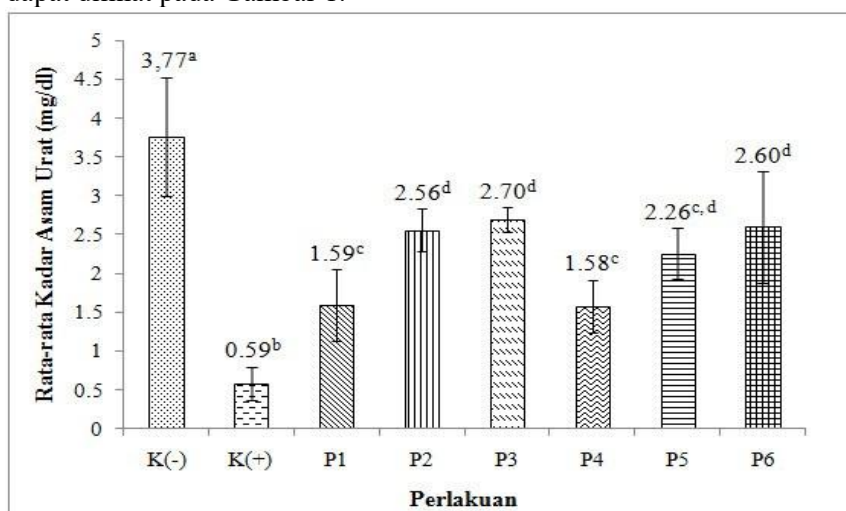
Penetapan kadar asam urat diawali dengan memisahkan serum dari komponen darah lainnya pada sampel darah yang telah diambil. Kemudian 10 μ L serum ditambahkan 500 μ L reagen DHBSA, diinkubasi selama 30 menit pada suhu ruangan. Selanjutnya larutan blanko, standar dan sampel dibaca absorbansinya menggunakan spektrofotometer pada panjang gelombang 546 nm.

Analisis Data

Data yang diperoleh dari masing-masing kelompok berupa kadar asam urat dalam serum dengan satuan mg/dl. Data kadar asam urat dianalisis dengan uji normalitas (*Saphiro-Wilk*) dan uji homogenitas (*Levene test*) yang digunakan sebagai syarat uji analisis ANOVA satu arah, setelah itu dilanjutkan dengan uji LSD (*Least Significant Difference*). Hasil uji ANOVA satu arah dan LSD menunjukkan nilai yang signifikan bila didapat harga $p < 0,05$.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Ekstraksi daun dan buah juwet dengan pelarut etanol 70% secara maserasi masing-masing memiliki rendemen sebesar 11,38% dan 28,96%. Hasil ekstraksi dipekatkan menjadi ekstrak kental dan dibuat menjadi suspensi uji untuk pengujian pada hewan uji. Pengujian antihiperurisemia didapatkan kadar asam urat setelah 5 hari pemberian suspensi uji. Rata-rata kadar asam urat kelompok normal tidak ikut dianalisis statistik karena kelompok normal tidak diberi perlakuan apapun dan digunakan sebagai pembanding yang menunjukkan adanya kenaikan kadar asam urat setelah induksi hiperurisemia menggunakan kombinasi jus hati ayam dan suspensi buah melinjo, diikuti pemberian kalium oksonat. Kelompok normal memiliki rata-rata kadar asam urat sebesar $3,33 \pm 0,202$ mg/dl. Rata-rata kadar asam urat kontrol negatif, positif dan perlakuan ekstrak dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Rata-rata kadar asam urat pada masing-masing kelompok penelitian pada hari ke - 8.

Keterangan: Angka yang diikuti huruf yang berbeda menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p > 0,05$) berdasarkan uji LSD pada taraf kepercayaan 95%.

K (-) : kontrol negatif (CMC Na 1%)

K(+) : kontrol positif (allopurinol 10 mg/kg BB)

P1 : ekstrak daun juwet dosis 140 mg/kg BB

P2 : ekstrak daun juwet dosis 280 mg/kg BB

P3 : ekstrak daun juwet dosis 420 mg/kg BB

P4 : ekstrak buah juwet dosis 140 mg/kg BB

P5 : ekstrak buah juwet dosis 280 mg/kg BB

P6 : ekstrak buah juwet dosis 420 mg/kg BB

Berdasarkan Gambar 1 diketahui kontrol negatif memiliki kadar asam urat paling tinggi hingga $3,77 \pm 0,766$ mg/dl. Kontrol positif memiliki kadar asam urat paling rendah mencapai $0,59 \pm 0,216$ mg/dl. Pemberian ekstrak etanol 70% daun dan buah juwet dosis 140 mg/kg BB memiliki kadar asam urat masing-masing $1,59 \pm 0,462$ mg/dl dan $1,58 \pm 0,341$ mg/dl lebih rendah dibanding dosis 280 mg/kg BB dan 420 mg/kg BB. Ekstrak daun dan buah juwet dosis 280 mg/kg BB memiliki kadar asam urat masing-masing $2,56 \pm 0,271$ mg/dl dan $2,26 \pm 0,330$ mg/dl. Kemudian ekstrak daun dan buah juwet dosis 420 mg/kg BB memiliki kadar asam urat masing-masing $2,70 \pm 0,159$ mg/dl dan $2,60 \pm 0,726$ mg/dl.

Hasil penelitian menunjukkan kadar asam urat kelompok normal sangat tinggi mencapai $3,33 \pm 0,202$ mg/dl. Kadar asam urat kelompok normal tersebut menunjukkan bahwa mencit telah mengalami hiperurisemia karena melebihi batas normal 1,7 mg/dl (Muhtadi dkk., 2012). Kondisi tingginya kadar asam urat pada kelompok normal ini diduga dipengaruhi oleh pakan yang diberikan. Pakan yang mengandung protein tinggi dapat meningkatkan purin dalam tubuh mencit sehingga produksi asam urat menjadi lebih tinggi.

Kelompok negatif memiliki kadar asam urat paling tinggi mencapai $3,77 \pm 0,766$ mg/dl dan memberikan hasil uji statistik yang berbeda signifikan dengan kelompok perlakuan pemberian ekstrak daun dan buah juwet pada semua dosis. Pemberian ekstrak daun dan buah juwet pada dosis 280 mg/kg BB dan 420 mg/kg BB memiliki kadar asam urat berkisar 2,26-2,70 mg/dl atau 30%-40% lebih rendah dari kontrol negatif. Sedangkan pada dosis paling rendah yaitu 140 mg/kg BB memiliki kadar asam urat 1,59 mg/dl atau 50% lebih rendah dari kontrol negatif. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol daun dan buah juwet pada semua dosis mampu menurunkan kadar asam urat mencit hiperurisemia.

Kadar asam urat paling rendah terjadi pada kelompok kontrol positif yang diberikan allopurinol dan berbeda signifikan dengan pemberian ekstrak etanol daun dan buah juwet pada semua dosis. Sehingga ekstrak etanol daun dan buah juwet pada dosis 140 mg/kg BB, 280 mg/kg BB dan 420 mg/kg BB yang diberikan memiliki aktivitas penghambatan xantin oksidase yang belum sebanding dengan allopurinol. Hal ini disebabkan ekstrak mengandung berbagai jenis senyawa kimia namun hanya sebagian kecil yang aktif menurunkan asam urat. Selain itu, lama pemberian ekstrak juga dapat mempengaruhi aktivitas. Pemberian ekstrak selama lima hari belum cukup mengakumulasi senyawa aktif yang menurunkan asam urat hingga setara dengan kerja allopurinol.

Pemberian ekstrak daun dan buah juwet memiliki kadar asam urat paling rendah pada dosis 140 mg/kg BB. Kadar asam urat pemberian ekstrak daun juwet dosis 140 mg/kg BB setara dengan buah juwet dengan dosis 140 mg/kg BB. Hasil ini dapat diartikan bahwa daun dan buah juwet pada dosis 140 mg/kg BB memiliki potensi yang sama sebagai antihiperurisemia. Salah satu senyawa fitokimia daun juwet yang bertanggung jawab menurunkan kadar asam urat adalah flavonoid. Daun juwet mengandung flavonoid kuersetin, kaempferol dan mirisetin. Ketiga senyawa flavonoid tersebut mampu menghambat kerja xantin oksidase hingga 50% (Mo *et al.*, 2007). Sedangkan pada buah juwet mengandung senyawa antosianin yang bertanggung jawab sebagai antihiperurisemia dengan mekanisme menghambat kerja enzim xantin oksidase. Antosianin sianidin, malvidin dan petunidin yang juga terkandung dalam buah juwet telah diuji secara *in vitro* mampu menghambat xantin oksidase hingga 50% (Alonso *et al.*, 2005). Selain itu, daun dan buah juwet memiliki asam fenolat berupa asam galat yang juga mampu menurunkan kadar asam urat. Asam fenolat telah diteliti mampu menurunkan kadar asam urat (Nile *et al.*, 2016). Penurunan kadar asam urat tidak berarti hanya disebabkan oleh flavonoid, antosianin dan asam fenolat. Senyawa fitokimia lainnya dalam tumbuhan seperti alkaloid (Wang *et al.*, 2015), tanin (Ho *et al.*, 2012) dan terpenoid (Priyatno dkk., 2007) telah diteliti juga memiliki aktivitas antihiperurisemia.

Pemberian ekstrak daun dan buah juwet dengan kenaikan dosis hingga 280 mg/kg BB dan 420 mg/kg BB memiliki kadar asam urat lebih tinggi dibandingkan dosis 140 mg/kg BB. Hasil ini menunjukkan peningkatan dosis tidak meningkatkan respon dalam menurunkan kadar asam urat. Penurunan respon ini disebabkan ekstrak mengandung berbagai jenis senyawa yang dapat memberikan efek sinergisme, aditif maupun antagonis terhadap penurunan kadar asam urat. Peningkatan dosis menyebabkan senyawa kimia yang dikandung lebih banyak sehingga enzim xantin oksidase menjadi jenuh dan efek inhibisi ekstrak berkurang (Hamzah dkk., 2014). Ditinjau dari metode pengukuran kadar asam urat menggunakan urikase tidak langsung, terjadi reaksi antara urikase dengan asam urat dalam serum menghasilkan allantoin dan hidrogen peroksida. Hidrogen peroksida tersebut akan bereaksi dengan DHBSA dan 4-aminoantipirin membentuk senyawa berwarna yang kadarnya setara dengan kadar asam urat. Urikase merupakan enzim yang spesifik mengubah asam urat menjadi allantoin (Lario dan Vicenta, 2010). Sehingga urikase tidak dapat bereaksi dengan senyawa fenol dan tidak menghasilkan hidrogen peroksida. Maka senyawa fenol seperti

flavonoid dan antosianin dari ekstrak yang diduga masih terlarut dalam serum tidak memberikan pengaruh terhadap pembacaan kadar asam urat. Penelitian antihiperurisemia pada tumbuhan lain juga melaporkan bahwa penurunan aktivitas dapat terjadi ketika dilakukan peningkatan dosis. Ekstrak daun tumbuhan *Sparattosperma leucanthum* pada dosis 125 mg/kg BB mampu menghambat kerja xantin oksidase hingga 34% dibandingkan dosis 250 mg/kg BB dan 500 mg/kg BB yang tidak menunjukkan penghambatan terhadap xantin oksidase (Lima *et al.*, 2015). Penelitian lainnya dari ekstrak air daun tanaman bistik (*Perilla frutescens*) pada dosis 500 mg/kg BB, 1 g/kg BB dan 2 g/kg BB memiliki kadar asam urat dalam serum masing-masing 150 $\mu\text{mol/L}$, 200 $\mu\text{mol/L}$ dan 200 $\mu\text{mol/L}$ menunjukkan dosis rendah memiliki aktivitas antihiperurisemia yang ternyata lebih tinggi (Huo *et al.*, 2015).

KESIMPULAN

Ekstrak etanol daun dan buah juwet dosis 140, 280 dan 420 mg/kg BB mampu menurunkan kadar asam urat pada mencit hiperurisemia. Aktivitas antihiperurisemia ekstrak daun juwet dosis 140 mg/kg BB setara dengan ekstrak buah juwet dosis 140 mg/kg BB. Aktivitas antihiperurisemia ekstrak daun dan buah juwet dosis 140 mg/kg BB lebih besar dibandingkan dosis 280 mg/kg BB dan 420 mg/kg BB. Senyawa yang diduga bertindak sebagai antihiperurisemia adalah flavonoid, antosianin, asam fenolat, alkaloid, tanin dan terpenoid. Saran untuk penelitian selanjutnya adalah pengujian dengan penurunan dosis ekstrak etanol daun dan buah juwet yang digunakan, untuk mengetahui dosis optimum keduanya sebagai antihiperurisemia

DAFTAR PUSTAKA

- Alonso, M.G., Rimbach, G., Sasaki, M., Nakahara, M., Matsugo, S., Uchida, Y. 2005. Electron spin resonance spectroscopy studies on the free radical scavenging activity of wine anthocyanins and pyranoanthocyanins, *Mol Nutr Food Res*, 49 (12): 1112-1119
- Chagas, V.T., Franca, L.M., Malik, S., Paes, A.M.A. 2015. *Syzygium cumini* (L.) skeels: A prominent source of bioactive molecules against cardiometabolic disease, *Front Pharmacol*, 6 (259): 1-8
- Dipiro, J.T., Talbert, R.L., Yee, G.C., Matzke, G.R., Wells, B.G., Posey, L.M. 2012. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, Edisi VIII. Mc Graw Hill Lange: USA.
- Gollan, D.E., Tashjian, H.T., Armstrong, E.J., Armstrong, A.W. 2007. *Principles of Pharmacology: The Pathophysiologic Basis of Drug Therapy*, Edisi II. Lippincott Williams and Wilkins: Philadelphia.
- Hamzah, L., Arifin, H., Ahmad, A. 2014. Pengaruh ekstrak etanol rambut jagung (*Zea mays* L.) terhadap kadar asam urat darah mencit putih jantan hiperurisemia. *Prosiding, Seminar Nasional dan Workshop Perkembangan Terkini Sains Farmasi dan Klinik IV*. Yogyakarta, 282-293.
- Ho, S.T., Tung, Y.T., Huang, C.C., Kuo, C.L., Lin, C.C., Yang, S.C. 2012. The hypouricemic effect of *Balanophora laxiflora* extracts and derived phytochemicals in hyperuricemic mice. *Evid Based Complement Alternat Med*, 19: 1-7.
- Huo, L.N., Wang, W., Zhang, C.Y., Shi, H.B., Liu, Y., Liu, X.H. 2015. Bioassay-guided isolation and identification of xanthine oxidase inhibitory constituents from the leaves of *Perilla frutescens*. *Molecules*, 20, 17848-17859.
- Katzung, B.G., Masters, S.B., Trevor, A.J. 2012. *Basic and Clinical Pharmacology*, Edisi XII. Mc Graw Hill Lange: USA.
- Lario, B.A. dan Vicenta, J.M. 2010. *Evolution of Uric Acid Metabolism in Humans: Evolution and Diversity of Life*. John Wiley dan Sons: Chichester.
- Lima, R.C.L., Ferrari, F.C., Souza, M.R., Pereira, B.M., Paula, C.A., Guimares, D.A.S. 2015. Effect of extracts of leaves from *Sparattosperma leucanthum* on hyperuricemia and gouty arthritis, *J Ethnopharmacology*, 161: 194-199
- Mo, S.F., Zhou, F., Lv, Y.Z., Hu, Q.H., Zhang, D.M., Kong, L.D. 2007. Hypouricemic action of selected flavonoids in mice: structure activity relationships, *Biol Pharm Bull*, 30 (8): 1551 - 1556.
- Muhtadi, Suhendi, A., Nurcahyanti, W., Sutrisna, E.M. 2012. Potensi daun salam (*Syzygium polyanthum* Walp.) dan biji jinten hitam (*Nigella sativa* Linn.) sebagai kandidat obat herbal terstandar asam urat, *Pharmacon*, 13 (1): 30-36.
- Nile, S.H., Ko, E.Y., Kim, D.H., Keum, Y.S. 2016. Screening of ferulic acid related compounds as inhibitory of xanthine oxidase and cyclooxygenase-2 antiinflammatory activity, *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 26: 50-55
- Priyatno, L.H.A., Sukandar, E.Y., Ibrahim, S., Adnyana, L.K. 2007. Xanthine oxidase inhibitor activity of

- terpenoid and pyrrole compounds isolated from snake fruit (*Salacca edulis* Reinw.) cv. Bongkok, *J Applied Sci*, 7 (20): 3127-3130.
- Ramya, S., Neethirajan, K., Jayakumararaj, R. 2012. Profile of bioactive compounds in *Syzygium cumini*: A review, *J Pharm Res*, 5 (8): 4548-4553.
- Rukmana, D. 2012. Uji aktivitas ekstrak etanol 96% daun juwet (*Syzygium cumini* (L.) Skeels) dalam menurunkan kadar asam urat dalam darah mencit hiperurisemia, *Thesis*, Universitas Airlangga.
- Sari, P., Wijaya, C.H., Sajuthi, D., Supratman, U. 2009. Identifikasi antosianin buah djuwet (*Syzygium cumini*) menggunakan kromatografi cair kinerja tinggi – *Diode array detection*, *J Teknol dan Industri Pangan*, 20 (2): 103-110
- Smith, E. dan March, L. 2015. Global prevalence of hyperuricemia: A systematic review of population-based epidemiological studies, *Arthritis Rheumatol*, 67 (10)
- Sowjanya, K.M., Swathi, J., Narendra, K., Krishna, S.A. 2013. A review on phytochemical constituents and bioassay of *Syzygium cumini*, *Int J Nat Prod Sci*, 3 (2): 1-11
- Wahyuningsih, S., Yulinah, E., Sukrasno. 2015. Efek antihiperurikemia ekstrak air kelopak bunga rosela (*Hibiscus sabdariffa* L.) pada tikus putih wistar jantan, *Jurnal Farmasi Sains dan Terapan*, 2 (1): 4-7.
- Wang, M.X., Liu, Y.L., Yang, Y., Zhang, D.M., Kong, L.D. 2015. Nuciferine restores potassium oxonate induced hyperuricemia and kidney inflammation in mice. *Eur J Pharmacol*, 747: 59-70.
- Zhu, Y., Pandya, B.J., Choi, H.K. 2012. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: The national health and nutrition examination survey 2007-2008, *Arthritis dan Rheumatism*, 63 (10): 3136-3141