












Open access article

## TANAMAN OBAT SEBAGAI INHIBITOR XANTHINE OXIDASE DENGAN MEKANISME MULTITARGET PADA HIPERURISEMIA DAN GOUT

*Medicinal Plants as Xanthine Oxidase Inhibitors with a Multitarget Mechanism in Hyperuricemia and Gout*

**Penulis / Author (s)**

Srimuliana <sup>1</sup> 	<sup>1</sup> Program Studi Magister Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Halu Oleo, Kendari, Indonesia
Nasrudin <sup>1</sup> 	<sup>2</sup> Politeknik Bina Husada, Kendari, Indonesia
Sahidin <sup>1</sup> 	
Muhammad Arba <sup>1</sup> 	<i>Koresponden</i> : Asriullah Jabbar <sup>1</sup> 
Adryan Fristiohady <sup>1</sup> 	<i>e-mail korespondensi</i> : <a href="mailto:asriullahjabbar@uho.ac.id">asriullahjabbar@uho.ac.id</a>
Irnowati <sup>1</sup> 	
Muhammad Ilyas Y <sup>2</sup> 	<i>Reviewed</i> : 15-02-2026
Asriullah Jabbar <sup>1</sup> 	<i>Accepted</i> : 30-04-2026

DOI: <https://doi.org/10.32382/mf.v22i1.2024>

**ARTICLE INFO**

**ABSTRACT / ABSTRAK**

**Keywords:**

Gout;  
Hyperuricemia;  
Multitarget inhibitors;  
Medicinal Plants;  
Xanthine Oxidase;

**Kata Kunci**

Gout;  
Hiperurisemia;  
Inhibitor multitarget;  
Tanaman Obat;  
Xantin oksidase;

*Hyperuricemia is the main causative factor of gout, associated with elevated uric acid levels resulting from overproduction or impaired excretion. The enzyme xanthine oxidase (XO) plays an important role in the formation of uric acid, this becoming a primary target in gout therapy. This review aims to identify and analyze medicinal plants that have xanthine oxidase (XO) inhibitory activity and their therapeutic potential in the management of hyperuricemia and gout. A literature search was conducted on the Scopus, PubMed, ScienceDirect, and Google Scholar databases for articles published from 2020 to 2025 using a combination of keywords related to "xanthine oxidase inhibitor," "hyperuricemia," and "medicinal plants." Inclusion criteria included original studies (in vitro and/or in vivo) with clearly described XO assay methods, while non-peer-reviewed articles, those without complete data, or those without validated methods were excluded. From the selection results, 23 plants were found to meet the criteria. Active compounds such as chrysin (*Piper sarmentosum*), limonene (*Pistacia chinensis*), andrographolide (*Andrographis paniculata*), and morin (*Maclura cochinchinensis*) showed high potential, in some studies approaching or exceeding that of allopurinol. In addition to inhibiting XO, medicinal plants also work through modulation of uric acid transporters (URAT1, GLUT9, OAT1, ABCG2), as well as possessing anti-inflammatory and antioxidant activities that contribute to renal and hepatic protection. With their multi-target mechanisms of action and better safety profiles, medicinal plants have the potential to become an alternative therapy for gout, although further clinical trials are still needed.*

Hiperurisemia merupakan faktor utama penyebab gout yang berkaitan dengan peningkatan kadar asam urat akibat produksi berlebih maupun

gangguan ekskresi. Enzim xanthine oxidase (XO) berperan penting dalam pembentukan asam urat sehingga menjadi target utama dalam terapi gout. Review ini bertujuan untuk mengidentifikasi dan menganalisis tanaman obat yang memiliki aktivitas penghambatan enzim xanthine oxidase (XO) serta potensi terapinya dalam penanganan hiperurisemia dan gout. Pencarian literatur dilakukan pada database Scopus, PubMed, ScienceDirect, dan Google Scholar untuk artikel tahun 2020-2025 menggunakan kombinasi kata kunci terkait “xanthine oxidase inhibitor”, “hyperuricemia”, dan “medicinal plants”. Kriteria inklusi meliputi studi original (in vitro dan/atau in vivo) dengan metode uji XO yang jelas, sedangkan artikel non peer-reviewed, tanpa data lengkap, atau tanpa metode valid dikeluarkan. Dari hasil seleksi, diperoleh 23 tanaman yang memenuhi kriteria. Senyawa aktif seperti chrysin (*Piper sarmentosum*), limonene (*Pistacia chinensis*), andrographolide (*Andrographis paniculata*), dan morin (*Maclura cochinchinensis*) menunjukkan potensi tinggi, pada beberapa studi mendekati atau melebihi allopurinol. Selain menghambat XO, tanaman obat juga bekerja melalui modulasi transporter asam urat (URAT1, GLUT9, OAT1, ABCG2), serta memiliki aktivitas antiinflamasi dan antioksidan yang berkontribusi pada proteksi ginjal dan hati. Dengan mekanisme kerja yang bersifat multi-target dan profil keamanan yang lebih baik, tanaman obat berpotensi menjadi alternatif terapi gout, meskipun uji klinis lanjutan masih diperlukan.

## PENDAHULUAN

Gout merupakan bentuk artritis inflamasi yang paling umum, ditandai oleh deposisi kristal monosodium urat (MSU) pada sendi dan jaringan periartikular akibat kondisi hiperurisemia kronis (1). Pada manusia, asam urat merupakan produk akhir metabolisme purin yang terbentuk melalui aktivitas enzim xanthine oxidase (XO) atau bentuk lainnya, xanthine oxidoreductase (XOR) yang mengoksidasi hipoksantin menjadi xantin dan selanjutnya menjadi asam urat (2). Peningkatan produksi asam urat yang melampaui kapasitas ekskresi ginjal dan usus, ataupun gangguan pada mekanisme pengeluarannya, menyebabkan akumulasi asam urat dalam darah. Kondisi ini berkontribusi pada pembentukan kristal urat dan memicu proses inflamasi khas gout (3). Selain itu, aktivitas XO tidak hanya menghasilkan asam urat tetapi juga spesies oksigen reaktif (ROS), yang memperparah stres oksidatif serta kerusakan jaringan sendi dan vaskular (4).

Secara global, beban penyakit gout terus mengalami peningkatan. Analisis Global Burden of Disease (GBD) tahun 2020 menunjukkan sekitar 55,8 juta kasus gout dengan peningkatan prevalensi age-standardized sebesar 22,5% sejak 1990. Tren ini sejalan dengan berbagai tinjauan epidemiologis yang melaporkan peningkatan prevalensi, insiden, dan disability-adjusted life years (DALYs) akibat gout yang dipengaruhi oleh pola makan, obesitas, penuaan populasi, dan komorbiditas metabolik (5). Di Indonesia, Risdas 2023 melaporkan prevalensi

hiperurisemia sebesar 12,9% berdasarkan diagnosis tenaga kesehatan dan 25,7% berdasarkan diagnosis atau gejala. Oleh karena itu, penting untuk membedakan istilah hiperurisemia sebagai kondisi biokimia dengan gout sebagai manifestasi klinisnya, agar tidak terjadi tumpang tindih interpretasi data. Prevalensi tertinggi ditemukan pada kelompok usia  $\geq 75$  tahun (54,8%), dan kasus lebih banyak terjadi pada perempuan (6). Data ini menegaskan bahwa gout dan hiperurisemia merupakan masalah kesehatan yang signifikan dan terus berkembang.

Terapi konvensional hiperurisemia umumnya mengandalkan inhibitor XO seperti allopurinol dan febuxostat yang efektif dalam menurunkan produksi asam urat. Namun, penggunaannya tidak terlepas dari risiko efek samping, interaksi obat, dan keterbatasan pada kondisi klinis tertentu (7). Keterbatasan ini mendorong pencarian alternatif yang lebih aman dan tolerabel. Dalam konteks tersebut, bahan alam khususnya tanaman obat menjadi sumber yang menjanjikan karena mengandung metabolit sekunder dengan potensi sebagai inhibitor alami XO. Berbagai studi in vitro dan in vivo menunjukkan bahwa senyawa aktif dari tanaman mampu menurunkan aktivitas XO dan kadar asam urat melalui mekanisme biokimia yang beragam (8). Selain itu, banyak senyawa alami memiliki aktivitas antioksidan dan antiinflamasi yang dapat mendukung perbaikan kondisi gout secara komprehensif.

Meskipun XO merupakan target utama

dalam terapi hiperurisemia, pendekatan berbasis satu target seringkali belum cukup untuk mengatasi kompleksitas patofisiologi gout. Oleh karena itu, pendekatan multitarget menjadi penting, yang tidak hanya menekan produksi asam urat melalui inhibisi XO, tetapi juga meningkatkan ekskresi melalui modulasi transporter urat (seperti URAT1, GLUT9, OAT1, dan ABCG2), serta menekan proses inflamasi dan stres oksidatif. Pendekatan ini diharapkan memberikan efek terapeutik yang lebih komprehensif.

Berdasarkan urgensi tersebut, diperlukan kajian literatur yang merangkum tanaman obat dengan aktivitas penghambatan XO sebagai salah satu mekanisme utama penurunan kadar asam urat. Oleh karena itu, review ini bertujuan untuk menganalisis literatur terkini mengenai tanaman yang memiliki potensi sebagai inhibitor XO, meliputi bagian tanaman yang diteliti, senyawa aktif yang diidentifikasi, metode pengujian (in vitro maupun in vivo), serta implikasi terapeutiknya dalam penanganan hiperurisemia dan gout.

## METODE

Review artikel ini menggunakan studi literatur secara ilmiah didapat dengan cara pencarian di internet dengan kata kunci "Tanaman Obat", "xantin oksidase", "hiperurisemia", "Gout", "In Vitro dan In Vivo". Jurnal-jurnal yang didapatkan selanjutnya akan ditentukan sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Pencarian literatur dilakukan pada rentang waktu tahun 2020-2025 dan merupakan penelitian original (in vitro, in vivo, atau in silico), bahasa inggris, sedangkan artikel review hanya digunakan sebagai pendukung teori. Kriteria inklusi dalam penelitian ini meliputi: (1) artikel yang membahas aktivitas penghambatan XO dari tanaman atau senyawa alami, (2) menggunakan metode uji yang jelas baik secara in vitro maupun in vivo, dan (3) melaporkan parameter terkait hiperurisemia seperti kadar asam urat atau aktivitas enzim XO. Kriteria eksklusi ditetapkan secara operasional untuk menghindari subjektivitas, yaitu: (1) artikel yang tidak dipublikasikan dalam jurnal peer-reviewed, (2) tidak memiliki metode pengujian XO yang jelas atau tidak dapat direplikasi, (3) data hasil penelitian tidak lengkap atau tidak menyajikan parameter utama (misalnya IC<sub>50</sub>, persen inhibisi, atau biomarker terkait), dan (4) artikel duplikat atau tidak tersedia dalam full-text. Proses ini dirangkum dalam alur seleksi yang mengacu pada diagram PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*). Ekstraksi data dilakukan secara

sistematis menggunakan format tabel yang telah ditentukan. Variabel yang dikumpulkan meliputi: nama tanaman, bagian tanaman yang digunakan, jenis ekstrak atau senyawa aktif, metode uji (in vitro/in vivo/in silico), model hewan (jika ada), dosis atau konsentrasi, nilai IC<sub>50</sub> atau persentase inhibisi XO, serta parameter biologis lain seperti kadar asam urat (UA), blood urea nitrogen (BUN), kreatinin (Cr), ekspresi transporter urat (URAT1, GLUT9, ABCG2), dan marker inflamasi.

## PEMBAHASAN

Hiperurisemia sebagai faktor patofisiologi sentral dalam gout telah mendorong berkembangnya strategi terapi yang berfokus pada inhibisi enzim xanthine oxidase (XO) (9). Meskipun inhibitor XO sintetik seperti allopurinol dan febuxostat telah menjadi pilihan terapi utama, keterbatasan profil keamanannya mendorong pencarian alternatif yang lebih aman dari sumber alam (10). Dalam konteks ini, tumbuhan obat menawarkan potensi terapeutik yang menjanjikan karena tidak hanya mengandung senyawa dengan aktivitas inhibisi XO, tetapi juga memiliki efek multifaset yang mencakup antioksidan dan anti-inflamasi (11).

Bukti ilmiah terkini menunjukkan bahwa berbagai spesies tumbuhan dan jamur memiliki kemampuan dalam menghambat aktivitas XO dan menurunkan kadar asam urat serum. Kayu *Maclura cochinchinensis* yang mengandung morin menunjukkan aktivitas penghambatan XO sebesar 53%, disertai dengan penurunan signifikan mediator inflamasi seperti TNF- $\alpha$  dan COX-2 (12). Senyawa flavonoid lain seperti epicatechin dari kulit buah *Litchi chinensis* juga menunjukkan aktivitas inhibisi XO yang potensial dengan IC<sub>50</sub> 58  $\mu$ g/ml (13). Temuan ini konsisten dengan penelitian pada *Piper sarmentosum* dimana senyawa chrysin menunjukkan nilai IC<sub>50</sub> 2.05  $\mu$ M yang bahkan lebih kuat dibandingkan allopurinol (14).

Mekanisme kerja senyawa alam tidak terbatas pada inhibisi XO langsung, tetapi juga melibatkan modulasi transporter asam urat di ginjal. Ekstrak daun *Dendropanax morbifera* dilaporkan meningkatkan ekskresi asam urat melalui regulasi positif OAT1 dan inhibisi URAT1 serta GLUT9 (15). Pola serupa diamati pada *Andrographis paniculata* dimana andrographolide menurunkan ekspresi URAT1 dan GLUT9 sambil meningkatkan OAT1. Beberapa sumber alam seperti *Phellinus igniarius* dan *Simiao Powder* juga menunjukkan aktivitas anti-inflamasi dengan menekan sitokin pro-inflamasi IL-1 $\beta$ , IL-6, dan TNF- $\alpha$  melalui modulasi jalur NF- $\kappa$ B dan NLRP3 (16). Ringkasan data aktivitas penghambatan xanthine

oxidase (XO) dari berbagai penelitian dirangkum

dalam **Tabel 1**.

**Tabel 1** Aktivitas Penghambatan Xanthine Oxidase oleh Berbagai Tanaman Obat

No	Tanaman / Sumber	Bagian	Metode	Senyawa Aktif	Mekanisme Kerja	Hasil Utama	Ref.
1.	<i>Maclura cochinchinensis</i>	Kayu (heartwood)	In vitro & In vivo	Morin	Inhibisi XO; menekan TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , iNOS, COX-2	Menurunkan UA secara signifikan; menghambat XO 53%; mengurangi ekspresi mediator inflamasi setara dexamethasone	(12)
2.	<i>Litchi chinensis</i>	Kulit buah/pericarpe	In vitro & In vivo	Epicatechin, A-type dimer & trimer, caffeic acid	Inhibisi XO oleh metabolit aktif; antioksidan	5 metabolit utama menghambat XO >50%; IC50 epicatechin 58 $\mu$ g/mL; menunjukkan potensi anti-gout melalui aktivitas metabolit	(13)
3.	<i>Dendropanax morbifera</i>	Daun	In vitro & In vivo	Flavonoid & polifenol	Inhibisi XO; meningkatkan ekskresi UA ( $\uparrow$ OAT1, $\downarrow$ URAT1, $\downarrow$ GLUT9)	Menurunkan UA serum & urine; menurunkan aktivitas XO hati; meningkatkan ekskresi UA; melindungi ginjal	(15)
4.	<i>Inonotus obliquus</i> (Chaga mushroom)	Jamur obat	In vitro & In vivo	8 triterpenoid acids	Inhibisi XO tipe campuran (mixed-type); anti-inflamasi	Menurunkan UA, XO hati, BUN, memperbaiki kerusakan ginjal & inflamasi	(11)
5.	<i>Pistacia chinensis</i>	Daun (essential oil)	In vitro	Limonene, 3-carene	Inhibisi XO tipe campuran; limonene paling aktif	Essential oil & limonene menunjukkan penghambatan XO kuat, potensi tinggi sebagai anti-gout	(17)
6.	<i>Cortex Phellodendri</i>	Kulit batang	In silico + In vivo	Berberine	Menghambat XO; anti-inflamasi (MAPK, NF- $\kappa$ B, NLRP3)	UA, kreatinin, BUN dan XO hati turun signifikan; memperbaiki histologi ginjal; multi-target anti-gout	(16)
7.	<i>Phellinus igniarius</i>	Jamur	In vivo	Protocatechuic aldehyde, hispidin, dll.	Inhibisi XO; anti-inflamasi ( $\downarrow$ IL-1 $\beta$ , IL-6)	Menurunkan UA, XO, Cr, BUN, mengurangi pembengkakan sendi akibat kristal MSU; memperbaiki ginjal	(18)
8.	<i>Andrographis paniculata</i>	Daun	In vitro & In vivo	Andrographolide	Inhibisi XO; menurunkan URAT1 & GLUT9; meningkatkan OAT1; anti-inflamasi (MyD88/NLRP3)	Menurunkan UA & XO hati; mengurangi inflamasi sendi; menurunkan IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ; efek mirip indometasin/dexamethasone	(19)
9.	Simiao Powder (4 herbal)	Formula herbal	In vivo:	20 komponen aktif	Regulasi inflamasi: PPAR- $\gamma$ , IL-6, Bcl-2; menurunkan XOD	Menurunkan UA & XOD; memperbaiki fungsi ginjal; mengatur jalur imun-inflamasi	(20)
10.	<i>Terminalia chebula</i>	Buah	In vitro & In vivo	Triterpenoid & polifenol	Inhibisi XO; memperbaiki barrier usus; anti-inflamasi	Menurunkan UA & XOD; memperbaiki ginjal, memperbaiki mikrobiota; menurunkan IL-6, TNF- $\alpha$	(21)
11.	<i>Ilex cornuta</i>	Daun	In vitro & In vivo	Saponin & flavonoid	Inhibisi XO; regulasi transporter UA: $\uparrow$ ABCG2,	Mengurangi UA, menurunkan XOD serum & hati, menjaga fungsi ginjal &	(22)

MEDIA FARMASI/ Srimuliana, dkk (2026) / DOI: <https://doi.org/10.32382/mf.v22i1.2024>

					↓GLUT9, ↓URAT1	hati	
12.	<i>Cornus officinalis</i>	Buah	In vitro & In vivo	Cornuside, hydroxygen kwanin, tetrahydroalstonine	Menghambat XOD, meningkatkan jalur antioksidan Nrf2/HO-1, menekan inflamasi PI3K/Akt/NF-κB, mengatur XDH dan HRP.	Menurunkan kadar asam urat secara signifikan, memperbaiki fungsi ginjal (penurunan BUN dan kreatinin), mengurangi peradangan jaringan, dan memperbaiki mikrobiota usus.	(23)
13.	<i>Piper sarmentosum</i>	Bagian aerial	In vitro & In vivo	Chrysin	Menghambat XO, bersifat antioksidan, menekan produksi NO, TNF-α, dan IL-6.	IC50 XO 13.9 μg/mL (ekstrak), chrysin 2.05 μM (lebih kuat dari allopurinol). Mengurangi pembengkakan dan respons inflamasi pada model hewan.	(14)
14.	<i>Benincasa hispida</i>	Kulit buah	In vitro & In vivo	Flavonoid, alkaloid, terpenoid	Menghambat XOD, menurunkan URAT1 dan GLUT9, meningkatkan OAT1 dan ABCG2, menekan jalur inflamasi TLR4/NF-κB/NLRP3.	Kadar asam urat menurun signifikan, aktivitas XOD berkurang, fungsi ginjal membaik, inflamasi ginjal menurun, serta perbaikan profil lipid terjadi.	(24)
15.	<i>Caryota mitis</i>	Kulit buah	In vitro & In vivo	Emodin, esculetin	Menghambat XOD, mengurangi ROS, menghambat NO dan IL-6, mendukung perbaikan jaringan kartilago.	Menghasilkan penghambatan XO yang signifikan, mengurangi inflamasi sendi, serta meningkatkan regenerasi kartilago dengan efektivitas yang sebanding obat anti-inflamasi.	(25)
16.	<i>Chaenomeles speciosa</i>	Daun	In vitro & In vivo	Oleanolic acid, ursolic acid, vit E	Inhibisi XOD; antioksidan; proteksi hati & ginjal	Turun UA 48.5%; XO IC50 5.628 mg/mL; aman in vivo	(26)
17.	<i>Astragalus membranaceus</i>	Akar	In vitro & In vivo	Glycitein, isoformononetin	Menghambat XOD, menekan jalur inflamasi JNK/AP-1/NLRP3, memberikan perlindungan ginjal.	Menurunkan kadar asam urat dan aktivitas XOD, memperbaiki kerusakan ginjal seperti fibrosis dan inflamasi, serta meningkatkan ekskresi asam urat.	(27)
18.	<i>Desmodium caudatum</i>	Daun	In vitro & In vivo	Isovitexin	Mengurangi ROS, menekan TGF-β1, menurunkan URAT1 dan GLUT9, meningkatkan ABCG2 dan OAT3	Asam urat dan aktivitas XOD menurun, fibrosis ginjal berkurang, serta ekskresi asam urat meningkat melalui regulasi transporter ginjal.	(28)
19.	<i>Ligusticum chuanxiong</i>	Rimpang	In vitro & In vivo	(Z)-3-butylidene-4,5-dihydroxyphthalide (CX-F14)	Menghambat XOD, menurunkan URAT1 dan GLUT9, meningkatkan OAT1 dan ABCG2	Menurunkan kadar asam urat, BUN, dan kreatinin. Perbaikan struktur ginjal terlihat melalui evaluasi histologis.	(29)

20.	<i>Lychee chinensis</i>	Kulit buah	In vitro & In vivo	Epicatechin, epigallocatechin, procyanidin A2	Menghambat XOD, menurunkan URAT1 dan GLUT9, meningkatkan aktivitas antioksidan.	Kadar asam urat turun signifikan, aktivitas XOD berkurang, dan peningkatan kapasitas antioksidan terjadi bersamaan dengan penurunan reabsorpsi asam urat.	(30)
21.	<i>Operculina turpethum</i>	Akar	In vitro & In vivo	Turpethin dan resin fenolik	Menghambat XO, meningkatkan ekskresi asam urat, memberikan aktivitas antioksidan.	Menurunkan kadar asam urat secara nyata, menurunkan aktivitas XO hati, serta meningkatkan ekskresi urin.	(31)
22.	<i>Lycii Fructus</i> (Goji berry)	Buah	In vitro & In vivo	Glycitein	Menghambat XOD secara langsung.	Menurunkan kadar asam urat pada model hewan dan mengurangi aktivitas enzim XOD secara signifikan.	(32)
23.	<i>Withania coagulans</i> + <i>Fagonia cretica</i>	Ekstrak tanaman	In vitro & In vivo	Metabolit mikrobiota: spermidine (SP), traumatic acid (TA)	WC: inhibisi XO; FC: meningkatkan ekskresi UA (↑ABCG2, Slc2a9)	Menurunkan UA sangat signifikan, SP menghambat XO; TA meningkatkan ekskresi UA; mengurangi IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, inflamasi sendi; efek sinergis	(33)

#### Aktivitas Penghambatan Xantin Oksidase (XO)

Aktivitas penghambatan xantin oksidase (XO) merupakan mekanisme penting dalam menurunkan produksi asam urat, karena enzim XO berperan mengkatalisis konversi hipoksantin menjadi xantin dan akhirnya menjadi asam urat dalam jalur katabolisme purin. Inhibitor XO bekerja dengan menghambat aktivitas enzim tersebut sehingga menurunkan pembentukan asam urat sekaligus menekan produksi *reactive oxygen species* (ROS) yang biasanya dihasilkan selama reaksi oksidasi, sehingga memberi manfaat tambahan berupa efek antioksidan dan perlindungan endotel. Mekanisme ini menjadikan penghambatan XO sebagai strategi terapi utama pada kondisi hiperurisemia dan gout, karena mampu menurunkan kadar asam urat serum secara efektif serta berpotensi memperbaiki profil inflamasi dan risiko kardiovaskular pada pasien yang mengalami peningkatan kadar asam urat kronis (7).

Secara in vitro, berbagai senyawa metabolit sekunder seperti flavonoid, triterpenoid, dan alkaloid menunjukkan kemampuan untuk menekan aktivitas XO secara signifikan. Chrysin dari *Piper sarmentosum* terbukti memiliki potensi penghambatan yang sangat tinggi, dengan nilai IC<sub>50</sub> 2.05  $\mu$ M lebih kuat dibandingkan allopurinol sebagai standar terapi gout (14). Potensi serupa juga ditunjukkan oleh limonene dari *Pistacia chinensis*, yang menghambat XO melalui mekanisme *mixed-type inhibition* sehingga dapat berinteraksi baik pada

situs aktif maupun situs alosterik enzim (17). Selain itu, ekstrak kulit buah *Litchi chinensis*, yang kaya procyanidin dan epicatechin, memberikan persentase penghambatan XO lebih dari 50%, sekaligus menunjukkan bahwa metabolit aktif yang terbentuk setelah biotransformasi juga berperan dalam aktivitas anti-hiperurisemia (13). Temuan-temuan ini mendukung bahwa senyawa alami tidak hanya efektif sebagai inhibitor XO langsung, tetapi juga memiliki struktur kimia yang memungkinkan afinitas interaksi lebih luas dibanding inhibitor sintetik.

#### Senyawa Aktif yang Berperan

Berbagai tanaman yang telah diteliti menunjukkan bahwa senyawa bioaktif dari tanaman, terutama flavonoid, polifenol kompleks, terpenoid, dan alkaloid memiliki peran kunci dalam aktivitas anti-hiperurisemia dengan mekanisme utama seperti *inhibisi enzim xanthine oxidase (XO)* yang menghasilkan penurunan produksi asam urat serta efek anti-inflamasi dan antioksidan yang mendukung pengaturan kadar UA; senyawa-senyawa ini berinteraksi dengan situs aktif XO melalui gaya hidrogen dan ikatan  $\pi$ - $\pi$  sehingga efektif menghambat pembentukan asam urat *in vitro* dan dalam model hewan, menegaskan bahwa keberadaan dan struktur kimianya sangat menentukan efektivitas biologisnya sebagai agen antihiperurisemia alami (Zeng et al., 2025); (35). Flavonoid seperti chrysin, quercetin, rutin, epicatechin, dan procyanidin terbukti berperan sebagai inhibitor utama dalam penghambatan

xanthine oxidase (XO) sekaligus penurun stres oksidatif melalui aktivitas scavenging radikal bebas (14,36). Senyawa triterpenoid seperti limonene dan betulinic acid juga memiliki potensi yang kuat, bekerja melalui mekanisme multi-situs pada XO dan meningkatkan stabilitas konformasi enzim dalam bentuk inaktif (17). Selain itu, andrographolide dari *Andrographis paniculata* terbukti mampu menekan aktivitas XO sekaligus menurunkan ekspresi mediator inflamasi seperti TNF- $\alpha$  dan IL-6, menunjukkan peran ganda pada jalur oksidatif dan inflamasi (19). Keberagaman struktur kimia metabolit aktif inilah yang membuat tanaman obat memiliki profil farmakologis luas dan tidak terbatas pada satu target enzimatik saja.

Selain golongan flavonoid dan terpenoid, senyawa polifenolik kompleks, alkaloid bioaktif, serta metabolit sekunder lain juga berperan besar dalam mekanisme penurunan asam urat dan perlindungan organ. Ekstrak *Maclura cochinchinensis* yang kaya senyawa prennylflavonoid dan stilbenoid terbukti mampu menurunkan produksi ROS, menekan inflamasi, serta memperbaiki struktur jaringan ginjal pada model hiperurisemia (12). Senyawa aktif dalam *Benincasa hispida* dan *Dendropanax morbifera* tidak hanya menurunkan kadar asam urat melalui modulasi transporter ginjal (URAT1, GLUT9, OAT1, ABCG2), tetapi juga meningkatkan ekskresi urinari sehingga mempercepat pembuangan metabolit purin (15,24). Selain itu, polisakarida bioaktif dan  $\beta$ -glukan dari *Inonotus obliquus* menunjukkan efek imunomodulator yang membantu mengurangi inflamasi dan memperbaiki kerusakan jaringan yang diinduksi hiperurisemia kronik (11). Keseluruhan bukti ini menunjukkan bahwa potensi herbal anti-hiperurisemia terletak pada kombinasi aktivitas multi-senyawa, yang saling memperkuat pada jalur XO, inflamasi, antioksidan, dan ekskresi ginjal.

#### **Mekanisme Enzimatik dan Tipe Inhibisi**

Sebagian besar senyawa yang dikaji dalam 23 jurnal menunjukkan interaksi langsung dengan XO melalui mekanisme kompetitif, nonkompetitif, maupun *mixed-type inhibition*. Chrysin diketahui menghambat XO secara kompetitif karena struktur aromatik planar dan gugus hidroksilnya memungkinkan ikatan kuat dengan pusat molibdenum enzim, sehingga menghalangi akses substrat xantin untuk masuk ke situs katalitik (14). Pola kompetitif semacam ini juga banyak ditemukan pada flavonoid lain seperti quercetin, rutin, dan morin yang memiliki kesamaan struktur dengan purin. Sementara itu, senyawa triterpenoid acids dari *Inonotus*

*obliquus* menunjukkan pola *mixed-type inhibition*, yaitu kemampuan berikatan pada situs aktif maupun situs allosterik, memungkinkan senyawa ini tetap menghambat XO meskipun konsentrasi substrat meningkat (11). Mekanisme *mixed-type* ini dianggap lebih stabil secara farmakodinamik karena tidak bergantung penuh pada kompetisi dengan substrat fisiologis. Pada *Astragalus membranaceus*, glycitein dan isoformononetin bahkan tidak hanya menghambat XO secara langsung, tetapi juga menurunkan ekspresi protein XOD di jaringan hati, memperlihatkan adanya pengaruh ganda pada level aktivitas enzimatik dan regulasi ekspresi (27). Bukti ini menegaskan bahwa berbagai metabolit tanaman bekerja secara sinergis pada beberapa level pengaturan enzim, bukan hanya pada ikatan molekuler tunggal.

Pemahaman terhadap tipe inhibisi ini sangat penting dalam memprediksi potensi terapeutik jangka panjang suatu senyawa dan menentukan kemungkinan penggunaannya dalam kombinasi terapi. Inhibitor kompetitif umumnya bekerja cepat namun sensitif terhadap konsentrasi substrat, sehingga relevan pada kondisi hiperurisemia akut. Sebaliknya, inhibitor *mixed-type* dan nonkompetitif cenderung memberikan penghambatan yang lebih stabil dan tidak mudah tersaingi oleh kadar purin endogen, sehingga lebih sesuai untuk manajemen jangka panjang. Selain itu, senyawa yang bekerja pada lebih dari satu mekanisme misalnya menghambat XO sekaligus menurunkan ekspresi XOD seperti pada glycitein dan isoformononetin memiliki potensi bekerja lebih kuat dibandingkan inhibitor sintetik tunggal yang hanya menargetkan sisi aktif enzim. Pemahaman ini juga membuka peluang kombinasi inhibitor alami dengan obat sintetik seperti allopurinol atau febuxostat, terutama bila mekanisme keduanya saling melengkapi tanpa meningkatkan risiko toksisitas. Dengan demikian, karakterisasi mekanisme inhibisi bukan hanya relevan secara biokimia, tetapi juga memiliki implikasi klinis yang signifikan terhadap desain terapi yang lebih efektif, aman, dan bersifat multimodal.

#### **Aktivitas Antioksidan sebagai Pendukung Efek Antihiperurisemia**

Peningkatan kadar asam urat tidak hanya memicu pembentukan kristal urat, tetapi juga berkaitan erat dengan peningkatan stres oksidatif pada hepar, ginjal, dan jaringan sendi. Hiperurisemia kronik memicu pembentukan ROS (reactive oxygen species) melalui dua jalur utama: aktivitas XO yang tinggi serta inflamasi berkelanjutan yang menghasilkan radikal bebas dalam jumlah besar. Dalam kondisi ini, jaringan mengalami penurunan aktivitas enzim

antioksidan endogen seperti SOD, CAT, dan GPx, bersamaan dengan peningkatan biomarker kerusakan oksidatif seperti MDA. Karena itu, banyak penelitian menekankan bahwa efek antihiperurisemia tidak akan optimal tanpa adanya dukungan aktivitas antioksidan yang mampu menetralkan ROS dan memperbaiki keseimbangan redoks sel. Ekstrak kulit buah leci, misalnya, menunjukkan peningkatan SOD dan penurunan MDA yang signifikan, mengindikasikan pemulihan status oksidatif pada jaringan hati dan ginjal pada model hiperurisemia (30). Hal ini menunjukkan bahwa perbaikan kadar asam urat pada hewan uji tidak hanya disebabkan oleh penghambatan XO, tetapi juga oleh pemulihan sistem antioksidan yang mencegah kerusakan lebih lanjut pada organ target.

Selain mekanisme penangkapan radikal bebas langsung, beberapa tanaman terbukti mengaktifkan jalur molekuler yang berperan dalam pertahanan antioksidan tubuh. *Caryota mitis* misalnya, tidak hanya mengurangi pembentukan ROS tetapi juga memperbaiki kondisi chondrocytes pada model osteoarthritis/gout, yang menunjukkan bahwa antioksidannya bekerja hingga pada level proteksi jaringan sendi (25). Mekanisme ini sangat relevan karena peradangan sendi akibat deposit monosodium urat sering disertai kerusakan seluler akibat stres oksidatif lokal. Ekstrak *Cornus officinalis* bahkan mampu mengaktifkan jalur Nrf2/HO-1 melalui komponen aktif cornuside dan hydroxygenkwanin, yang berfungsi sebagai mekanisme pertahanan seluler untuk meningkatkan ekspresi enzim antioksidan endogen (24). Aktivasi Nrf2 tidak hanya meningkatkan toleransi sel terhadap kondisi oksidatif yang berat, tetapi juga mempercepat proses regenerasi jaringan. Oleh karena itu, dukungan antioksidan yang diberikan oleh tanaman ini memiliki kontribusi penting dalam mencegah kerusakan organ kronik akibat hiperurisemia sekaligus menambah efek protektif terhadap hati, ginjal, dan jaringan sendi yang menjadi target utama kerusakan akibat akumulasi asam urat.

#### **Aktivitas Anti-inflamasi dan Modulasi Jalur Molekuler TGF- $\beta$**

Peradangan merupakan komponen sentral dalam patogenesis gout, di mana endapan kristal monosodium urat (MSU) memicu aktivasi jalur inflamasi seperti TLR4/NF- $\kappa$ B dan inflammasom NLRP3. Banyak tanaman yang dikaji dalam literatur terbukti mampu memodulasi jalur fisiologis tersebut, memberikan efek anti-inflamasi yang signifikan

pada model hiperurisemia dan gout. *Benincasa hispida* serta *Astragalus membranaceus* dilaporkan mampu menekan aktivasi TLR4/NF- $\kappa$ B/NLRP3, sehingga mengurangi produksi IL-1 $\beta$  dan TNF- $\alpha$  yang menjadi pemicu utama serangan gout akut (24,27). Mekanisme ini sangat relevan, mengingat aktivasi inflammasom NLRP3 merupakan titik kritis dalam respon inflamasi terhadap kristal urat. Efek anti-inflamasi yang diberikan tanaman ini tidak hanya menghambat pelepasan sitokin proinflamasi, tetapi juga mencegah rekrutmen neutrofil ke jaringan sendi, yang biasanya menyebabkan rasa nyeri hebat dan kerusakan jaringan. Dengan demikian, aktivitas ini bukan hanya bersifat simptomatik, tetapi juga mengintervensi mekanisme dasar inflamasi pada gout.

Selain modulasi jalur TLR4/NF- $\kappa$ B, beberapa tanaman juga bekerja pada lapisan molekuler yang lebih dalam dengan menargetkan adaptor sinyal dan jalur amplifikasi inflamasi. Andrographolide dari *Andrographis paniculata* secara signifikan menghambat jalur MyD88/NLRP3, serta menurunkan kadar IL-1 $\beta$ , IL-6, dan TNF- $\alpha$ , menunjukkan spektrum anti-inflamasi yang luas dan kuat pada model hiperurisemia (19). Senyawa ini juga dikenal memiliki kemampuan menurunkan ROS, sehingga memberi pengaruh ganda melalui penghambatan inflammasom berbasis stres oksidatif. Pada *Phellinus igniarius*, hispidin dan protocatechuic aldehyde memperlihatkan aktivitas anti-inflamasi yang menonjol pada model artritis induksi MSU, termasuk penurunan ekspresi sitokin proinflamasi dan perbaikan infiltrasi sel inflamasi pada jaringan sendi (18). Kombinasi efek anti-inflamasi kuat pada jalur kunci inflamasi bersama kemampuan beberapa senyawa tanaman untuk sekaligus menghambat XO menjadikan tanaman-tanaman tersebut kandidat unggulan untuk terapi komplementer gout dan hiperurisemia kronik, dengan profil yang lebih multimodal dibandingkan obat sintetik tunggal.

#### **Perlindungan Renal dan Hepatik pada Model Hiperurisemia**

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa tanaman tidak hanya menurunkan kadar asam urat, tetapi juga memberikan perlindungan struktural dan fungsional terhadap ginjal dan hati yang mengalami kerusakan akibat hiperurisemia kronik. Endapan kristal monosodium urat pada tubulus ginjal dapat memicu inflamasi, fibrosis, dan perubahan fenotip sel epitel melalui proses *epithelial-mesenchymal transition* (EMT). Ekstrak *Desmodium caudatum* terbukti menghambat proses ini dengan menekan ekspresi TGF- $\beta$ 1,  $\alpha$ -SMA, dan penanda EMT lain yang

berperan dalam progresi fibrosis ginjal (28). Dengan mengintervensi jalur TGF- $\beta$ /EMT, tanaman ini tidak hanya mengurangi kerusakan struktural, tetapi juga memperlambat perkembangan nefropati urat. Penelitian lain pada *Cornus officinalis* menunjukkan bahwa efek perlindungan ginjal tidak hanya berasal dari sifat antioksidan dan anti-inflamasi, tetapi juga melalui modulasi profil metabolomik ginjal dan pemulihan komposisi mikrobiota usus, yang diketahui memiliki hubungan erat dengan metabolisme purin dan ekskresi asam urat (24). Temuan ini menekankan bahwa mekanisme perlindungan ginjal oleh tanaman bersifat multi-level melibatkan modulasi jalur molekuler, metabolik, dan lingkungan mikrobiota.

Perlindungan hepatic pada model hiperurisemia juga merupakan area penting, mengingat peningkatan aktivitas XO di hepar menyebabkan produksi ROS berlebih yang dapat merusak hepatosit dan meningkatkan kadar ALT/AST. *Inonotus obliquus* menunjukkan aktivitas protektif signifikan melalui penurunan BUN, kreatinin, inflamasi ginjal, serta penekanan stres oksidatif di hepar (11). Selain itu,  $\beta$ -glukan dan senyawa polifenolik dari jamur ini berperan sebagai imunomodulator yang membantu menstabilkan respons inflamasi sistemik. Mekanisme perlindungan organ dari tanaman ini tidak hanya berfokus pada penghambatan XO atau penurunan asam urat, tetapi juga mencakup pencegahan kerusakan jaringan melalui pengurangan ROS, penekanan jalur inflamasi NF- $\kappa$ B, serta peningkatan ekspresi enzim antioksidan seperti HO-1 dan SOD. Perlindungan ginjal dan hati ini sangat relevan secara klinis karena hiperurisemia sering disertai nefropati urat dan stres oksidatif hepatic yang memperburuk kondisi pasien. Dengan demikian, tanaman-tanaman tersebut menunjukkan potensi besar sebagai terapi adjuvan yang mampu menargetkan tidak hanya patologi asam urat, tetapi juga komplikasi organik yang menyertainya.

#### **Potensi Sinergi pada Formula Multi-Herbal**

Pendekatan *multi-herbal* menunjukkan potensi terapeutik yang lebih kuat pada kondisi kompleks seperti hiperurisemia, karena mampu menarget berbagai mekanisme patologis termasuk inhibisi xanthine oxidase, aktivitas anti-inflamasi, dan modulasi stres oksidatif, serta menunjukkan pengurangan uric acid secara signifikan tanpa toksisitas hati atau ginjal (37,38). Kombinasi *Withania coagulans* dan *Fagonia cretica* merupakan contoh yang jelas dari efek sinergis ini. Spermidine dari *W. coagulans* berperan sebagai inhibitor XO yang efektif, menekan produksi asam urat di hepar, sedangkan

traumatic acid dari *F. cretica* meningkatkan ekskresi urin dengan mengaktifkan transporter ABCG2, salah satu saluran utama untuk sekresi asam urat di tubulus ginjal (33). Kombinasi ini tidak hanya menghambat pembentukan asam urat, tetapi juga mempercepat pembuangannya, menghasilkan efek penurunan kadar asam urat yang lebih kuat dibandingkan pemberian tunggal. Selain itu, mekanisme ganda seperti ini mengurangi beban kerja masing-masing jalur biologis, sehingga berpotensi menurunkan risiko toksisitas dan meningkatkan tolerabilitas jangka panjang.

Formula multi-herbal klasik seperti *Simiao Powder* juga memperlihatkan dampak antihiperurisemia yang luas karena mempengaruhi banyak target biologis secara bersamaan. Formula ini bekerja melalui modulasi jalur inflamasi termasuk penurunan aktivasi NF- $\kappa$ B dan NLRP3 inflammasome serta perbaikan metabolisme purin, stabilisasi mikrobiota usus, dan penurunan stres oksidatif pada jaringan ginjal dan hati (20). Selain itu, *Simiao Powder* memiliki kemampuan memperbaiki fungsi ginjal melalui peningkatan ekspresi transporter ekskretor seperti OAT1 dan ABCG2, serta menurunkan ekspresi URAT1 yang bertanggung jawab dalam proses reabsorpsi asam urat. Efek multi-target ini menunjukkan bahwa formula herbal mampu menghasilkan profil terapeutik yang lebih komprehensif dibandingkan monoterapi berbasis tanaman tunggal maupun obat sintetik. Dengan demikian, sinergi multi-herbal menawarkan pendekatan yang sangat menjanjikan untuk terapi hiperurisemia kronik, karena menggabungkan aktivitas anti-inflamasi, antioksidan, penghambatan enzim, serta peningkatan ekskresi dalam satu kesatuan yang terintegrasi.

#### **KESIMPULAN**

Tanaman obat menunjukkan potensi yang menjanjikan dalam pengelolaan hiperurisemia dan gout melalui berbagai mekanisme biologis yang saling melengkapi. Mayoritas kandidat tidak hanya bekerja sebagai inhibitor xantin oksidase (XO), tetapi juga menunjukkan aktivitas multitarget yang meliputi modulasi transporter urat (URAT1, GLUT9, OAT1, ABCG2) serta penghambatan jalur inflamasi seperti NF- $\kappa$ B dan NLRP3. Pendekatan ini memberikan keuntungan karena mampu menargetkan berbagai aspek patofisiologi penyakit secara simultan.

Selain itu, aktivitas antiinflamasi, antioksidan, serta efek proteksi organ seperti ginjal dan hati semakin memperkuat potensi terapeutik tanaman obat sebagai alternatif atau terapi pendamping.

Namun demikian, terdapat kesenjangan bukti yang signifikan, terutama terkait masih terbatasnya uji klinis pada manusia, belum adanya standarisasi dosis dan ekstrak, serta kurangnya evaluasi mengenai keamanan dan potensi interaksi obat-herbal.

Oleh karena itu, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengonfirmasi efektivitas dan keamanan penggunaan tanaman obat dalam praktik klinis, sehingga dapat dikembangkan menjadi terapi yang berbasis bukti dan terstandarisasi.

#### SARAN

Pemanfaatan tanaman obat yang memiliki aktivitas penghambatan xanthine oxidase (XO) disarankan untuk dikembangkan sebagai terapi komplementer sebagai pendekatan pendukung dalam pengelolaan hiperurisemia, khususnya pada pasien yang memiliki keterbatasan terhadap terapi konvensional, dengan memperhatikan standarisasi bahan baku, metode ekstraksi, dan penentuan dosis agar konsistensi efektivitas dan keamanannya dapat terjamin dalam praktik. Penelitian lanjutan perlu dilakukan melalui uji in vivo dan uji klinis terkontrol untuk mengevaluasi efektivitas, keamanan, serta potensi efek sinergis dari formulasi multi-herbal. Selain itu, pendekatan mekanisme multi-jalur yang mencakup inhibisi XO, modulasi inflamasi, stres oksidatif, dan ekskresi asam urat ginjal dapat dijadikan dasar dalam pengembangan teori baru terkait terapi hiperurisemia berbasis fitofarmaka.

#### UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Program Studi Magister Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Halu Oleo atas dukungan yang diberikan dalam penyusunan artikel ini.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Asghari KM, Zahmatyar M, Seyedi F, Motamedi A, Zolfi M, Alamdary SJ, et al. *Gout: global epidemiology, risk factors, comorbidities and complications: a narrative review. BMC Musculoskeletal Disorders.* BioMed Central Ltd; 2024. doi:10.1186/s12891-024-08180-9 PubMed PMID: 39702222.
2. Chen CJ, Lü JM, Yao Q. *Hyperuricemia-related diseases and xanthine oxidoreductase (XOR) inhibitors: An overview.* Medical Science Monitor. International Scientific Literature Inc.; 2016. p. 2501–12. doi:10.12659/MSM.899852 PubMed PMID: 27423335.
3. Yanai H, Adachi H, Hakoshima M, Katsuyama H. *Molecular biological and clinical understanding of the pathophysiology and treatments of hyperuricemia and its association with metabolic syndrome, cardiovascular diseases and chronic kidney disease.* Int J Mol Sci. 2021;22(17). doi:10.3390/ijms22179221 PubMed PMID: 34502127.
4. Chen C. *Hyperuricemia – A narrative review.* Tungs' Medical Journal. 2022 Jul;16(2):43–6. doi:10.4103/etmj.tmj-111008
5. Cross M, Ong KL, Culbreth GT, Steinmetz JD, Cousin E, Lenox H, et al. *Global, regional, and national burden of gout, 1990–2020, and projections to 2050: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021.* Lancet Rheumatol. 2024;6(8):e507–17. doi:10.1016/S2665-9913(24)00117-6 PubMed PMID: 38996590.
6. Christina E, Martha Y, Stikes M, Adiguna P, Program S, S1 K, et al. *Pengaruh terapi senam lien tien kung terhadap penurunan kadar asam urat pada lansia.* Jurnal kesehatan dan pembangunan. 2025.
7. Cicero AFG, Fogacci F, Kuwabara M, Borghi C. *Therapeutic strategies for the treatment of chronic hyperuricemia: An evidence-based update.* Medicina (Lithuania). MDPI AG; 2021. p. 1–18. doi:10.3390/medicina57010058 PubMed PMID: 33435164.
8. Li K, Wang Y, Liu W, Zhang C, Xi Y, Zhou Y, et al. *Structure–Activity Relationships and Changes in the Inhibition of Xanthine Oxidase by Polyphenols: A Review.* Foods. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024. doi:10.3390/foods13152365
9. Chen CJ, Lü JM, Yao Q. *Hyperuricemia-related diseases and xanthine oxidoreductase (XOR) inhibitors: An overview.* Medical Science Monitor. 2016;22:2501–12. doi:10.12659/MSM.899852 PubMed PMID: 27423335.
10. Cicero AFG, Fogacci F, Cincione RI, Tocci G, Borghi C. *Clinical Effects of Xanthine Oxidase Inhibitors in Hyperuricemic Patients.* Medical Principles and Practice. 2021;30(2):122–30. doi:10.1159/000512178 PubMed PMID: 33040063.
11. Luo L song, Wang Y, Dai L jun, He F xia,

- Zhang J liang, Zhou Q. *Triterpenoid acids from medicinal mushroom Inonotus obliquus (Chaga) alleviate hyperuricemia and inflammation in hyperuricemic mice: Possible inhibitory effects on xanthine oxidase activity.* J Food Biochem. 2022 Mar 1;46(3). doi:10.1111/jfbc.13932 PubMed PMID: 34528276.
12. Sato VH, Chewchinda S, Parichatikanond W, Vongsak B. *In vitro and in vivo evidence of hypouricemic and anti-inflammatory activities of Maclura cochinchinensis (Lour.) Corner heartwood extract.* J Tradit Complement Med. 2020 Jan 1;10(1):85–94. doi:10.1016/j.jtcme.2019.03.003
  13. Sui Y, Shi J, Cai S, Xiong T, Xie B, Sun Z, et al. *Metabolites of Procyanidins From Litchi Chinensis Pericarp with Xanthine Oxidase Inhibitory Effect and Antioxidant Activity.* Front Nutr. 2021 Sep 21;8. doi:10.3389/fnut.2021.676346
  14. Tai DC, Le Hang DT, Minh Nhut KD, Anh Thu DN, Cuong TH, Xuan Phuong NT, et al. *Metabolomic profiling of Piper sarmentosum Roxb. Extracts reveal potent xanthine oxidase inhibition and anti-inflammatory effects.* J Ethnopharmacol. 2026 Jan 10;354. doi:10.1016/j.jep.2025.120499
  15. Lee D, Kim JK, Han Y, Park K II. *Antihyperuricemic Effect of Dendropanax morbifera Leaf Extract in Rodent Models. Evidence-based Complementary and Alternative Medicine.* 2021;2021. doi:10.1155/2021/3732317
  16. Xu L, Cheng J, Lu J, Lin G, Yu Q, Li Y, et al. *Integrating network pharmacology and experimental validation to clarify the anti-hyperuricemia mechanism of cortex phellodendri in mice.* Front Pharmacol. 2022 Nov 10;13. doi:10.3389/fphar.2022.964593
  17. Huang CY, Chang YY, Chang ST, Chang HT. *Xanthine Oxidase Inhibitory Activity and Chemical Composition of Pistacia chinensis Leaf Essential Oil.* Pharmaceutics. 2022 Oct 1;14(10). doi:10.3390/pharmaceutics14101982
  18. Li H, Zhang X, Gu L, Li Q, Ju Y, Zhou X, et al. *Anti-Gout Effects of the Medicinal Fungus Phellinus igniarius in Hyperuricaemia and Acute Gouty Arthritis Rat Models.* Front Pharmacol. 2022 Jan 11;12. doi:10.3389/fphar.2021.801910
  19. Rahmi EP, Kumolosasi E, Jalil J, Buang F, Jamal JA. *Extracts of Andrographis paniculata (Burm.f.) Nees Leaves Exert Anti-Gout Effects by Lowering Uric Acid Levels and Reducing Monosodium Urate Crystal-Induced Inflammation.* Front Pharmacol. 2022 Jan 10;12. doi:10.3389/fphar.2021.787125
  20. Xu H, Wu J, Wang S, Xu L, Liu P, Shi Y, et al. *Network pharmacology and in vivo experiments reveal the pharmacological effects and molecular mechanisms of Simiao Powder in prevention and treatment for gout.* BMC Complement Med Ther. 2022 Dec 1;22(1). doi:10.1186/s12906-022-03622-0 PubMed PMID: 35672755.
  21. Liu W, Zhang M, Tan J, Liu H, Wang L, Liao J, et al. *Integrated Data Mining and Animal Experiments to Investigate the Efficacy and Potential Pharmacological Mechanism of a Traditional Tibetan Functional Food Terminalia chebula Retz. in Hyperuricemia.* Journal of Inflammation Research . 2024;17:11111–28. doi:10.2147/JIR.S484987
  22. Mao Y, Xu H, Xia P. *Ilex cornuta leaves extracts ameliorate hyperuricemia by modulating uric acid transporters.* J Ethnopharmacol. 2025 Jan 10;336. doi:10.1016/j.jep.2024.118618 PubMed PMID: 39069031.
  23. Ding B, Liu J, Kasay ILT, Konsue N, Lin X, Yan F, et al. *The renoprotective anti-hyperuricemia effect of Cornus officinalis extract in hyperuricemia rats based on network pharmacology and multiple omics.* J Ethnopharmacol. 2026;354:120519. doi:https://doi.org/10.1016/j.jep.2025.120519
  24. Tong R, Ding B, Chen S, Yang W, Yi Y, He W, et al. *Antihyperuricemic, hepatoprotective and nephroprotective roles of Benincasae Exocarpium in hyperuricemia rats.* J Ethnopharmacol. 2025 Aug 29;352. doi:10.1016/j.jep.2025.120185 PubMed PMID: 40544980.
  25. Nhat Trinh PT, Danh TT, Tai DC, Van Trung P, Truong LH, Le Hang DT, et al. *Ethnopharmacological and scientific validation of Caryota mitis Lour fruit peel for osteoarthritis and gout management.* J Ethnopharmacol. 2025;350:120043. doi:https://doi.org/10.1016/j.jep.2025.120043
  26. Zheng RB, RYL, PSQ, LK, HMJ. Zheng, R.-B., Ran, Y.-L., Peng, S.-Q., Luo, K., He, M.-J. *Tianran Chanwu Yanjiu yu Kaifa.* 2025;37(9):1715–23.
  27. Xia H, He W, Lv C, Zhang J, Lin X, Qin S. *The inhibitory effect of Astragalus flavone extract on hyperuricemia and its underlying molecular mechanism by targeting JNK/AP-*

- 1/NLRP3/IL-1 $\beta$  signaling pathway. *Phytomedicine*. 2025;140:156622. doi:<https://doi.org/10.1016/j.phymed.2025.156622>
28. Lin HH, Liang YH, Chyau CC, Tseng CY, Zhang JQ, Chen JH. *Desmodium caudatum* (Thunb.) DC. extract attenuates hyperuricemia-induced renal fibrosis via modulating TGF- $\beta$ 1 pathway and uric acid transporters: Evidence from in vitro and in vivo studies. *J Ethnopharmacol*. 2025;345:119609. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jep.2025.119609>
29. Ma K, Zhou R, Yang HD, Pang XY, Li N, Song ZX, et al. *Chuanxiong Rhizoma* extracts alleviate hyperuricaemia-induced renal injury by reducing serum UA levels and renoprotection. *Fitoterapia*. 2025;182:106456. doi:<https://doi.org/10.1016/j.fitote.2025.106456>
30. Guo Z, Zhang L, Liu J, Yang Z. Lychee Peel Extract Ameliorates Hyperuricemia by Regulating Uric Acid Production and Excretion in Mice. *Curr Issues Mol Biol*. 2025 Feb 1;47(2). doi:10.3390/cimb47020076
31. Deshmukh DB, Mandal S Das. Antihyperuricemic Effects of *Operculina turpethum*; Linn (Indian Jalap) Root Extract in Rodent Models. *Journal of Natural Remedies*. 2025 May 6;901–10. doi:10.18311/jnr/2025/45247
32. Yang S, Chen Q, You Y, Wu C, Chen M, Yang AWH, et al. *Molecular mechanisms of Lycii Fructus* (Goji berries) against xanthine dehydrogenase in hyperuricemia management: Integrating computational, metabolomic, and experimental approaches. *Food Research International*. 2025 Mar;204:115926. doi:10.1016/j.foodres.2025.115926
33. Naveed M, Atta A, Rui B, Khan I, Xue Q, Zhou M, et al. *Combination of Withania*
- coagulans* and *Fagonia cretica* ameliorates hyperuricemia by re-modulating gut microbiota-derived spermidine and traumatic acid. *Phytomedicine*. 2025 Sep 1;145. doi:10.1016/j.phymed.2025.157079 PubMed PMID: 40712280.
34. Zeng W, Ghamry M, Zhao Z, Kang F, Li J. *Hyperuricemia insights: Formation, targets and hypouricemic natural products*. Food Bioscience. Elsevier Ltd; 2025. doi:10.1016/j.fbio.2025.105944
35. Li Y, Lin Z, Jin H, Wei F, Ma S, Zhang B. *The anti-hyperuricemia potential of bioactive natural products and extracts derived from traditional Chinese medicines: A review and perspective*. *Journal of Pharmaceutical Analysis*. Xi'an Jiaotong University; 2025. doi:10.1016/j.jpha.2024.101183
36. Sui H, Li M, Gao Y, Luo J, Ban F, Xu T, et al. *Solvent-Driven Enrichment and Multiplex Analysis of Local Anesthetics by Thin-Layer Chromatography Coupled with Surface-Enhanced Raman Spectroscopy*. *Molecules*. 2025 Apr 1;30(7). doi:10.3390/molecules30071585 PubMed PMID: 40286164.
37. Huang J, Lin Z, Wang Y, Ding X, Zhang B. *Wuling San Based on Network Pharmacology and in vivo Evidence Against Hyperuricemia via Improving Oxidative Stress and Inhibiting Inflammation*. *Drug Des Devel Ther*. 2023 Mar 1;17:675–90. doi:10.2147/DDDT.S398625 PubMed PMID: 36911073.
38. Park JU, Jo SJ, Gong Y, Jiang R, Lee J, Park JW, et al. *Dual Effects of a Combination of Scutellaria baicalensis and Nelumbo nucifera on Inflammation and Hyperuricemia*. *Prev Nutr Food Sci*. 2025;30(4):340–8. doi:10.3746/pnf.2025.30.4.340



Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution, and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The images or other third-party material in this article are included in the article's Creative Commons license unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons license and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.