

## Review Article: Activity of Soursop Leaves (*Annona muricata* L.) As Anti-Inflammatory In Burn Wounds

Sendi Sukmara<sup>1\*</sup>, Nyi M. Saptarini<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Indonesia

<sup>2</sup>Departemen Analisis Farmasi dan Kimia Medisinal, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Indonesia

Submitted 13 December 2022; Revised 08 February 2022; Accepted 15 February 2023 ; Published 28 April 2023

\*Corresponding author: [sendisukmara9d24@gmail.com](mailto:sendisukmara9d24@gmail.com)

### Abstract

Inflammation is the body's normal response to noxious stimuli. According to Riskesdas data from 2018, the proportion of burns in Indonesia was 1.3, with Papua having the highest proportion at 3. Soursop leaf (*Annona muricata* L.) is one of the new innovations and treatments for burns that are becoming more popular. The research method used is a literature review with the keywords "Annona muricata L.", "Anti Inflammatory Activity of Annona muricata L.", and "inflammation in burn" with the most recent 10 years of publication in reputable sites such as Google Scholar, ScienceDirect, and Pubmed. Ten scientific articles are among the works that meet the inclusion criteria. It is necessary to look for bioactive compounds that can be used as anti-inflammatory agents in soursop leaf burns. According to the findings of this review, the anti-inflammatory activity of soursop leaf is influenced by the presence of phenol compounds, alkaloids, and other compounds that act as natural antioxidants and have been tested in vitro and in vivo so that they can be used as potential herbal to treat burns through mechanisms such as antioxidants and inhibition of inflammatory mediators.

**Keywords:** Alkaloid, anti-inflammatory, burns, phenol, soursop leaf

## Artikel Ulasan: Aktivitas Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) Sebagai Antiinflamasi Pada Luka Bakar

### Abstrak

Inflamasi merupakan respon normal tubuh mengenali rangsangan berbahaya. Berdasarkan data dari Riskesdas pada tahun 2018 bahwa proporsi untuk luka bakar sebesar 1,3 untuk Indonesia dan paling besar terjadi di Papua dengan proporsi sebesar 3. Daun sirsak (*Annona muricata* L.) menjadi salah satu inovasi sekaligus solusi untuk mengatasi penanganan luka bakar yang terus meningkat. Metode penelitian yang dilakukan adalah pencarian literatur atau studi pustaka dengan kata kunci "Annona muricata L.", "Anti Inflammatory Activity of Annona muricata L.", dan "inflammation in burns" dengan tahun publikasi 10 tahun terakhir dari situs valid seperti Google scholar dan Pubmed. Literatur yang memenuhi kriteria inklusi berjumlah 10 artikel ilmiah. Diperlukan pengkajian atau penelusuran senyawa bioaktif yang dapat dimanfaatkan sebagai antiinflamasi pada luka bakar pada daun sirsak. Hasil dari review ini adalah aktivitas antiinflamasi daun sirsak dipengaruhi oleh kandungan senyawa fenol, alkaloid dan senyawa lainnya yang berperan sebagai antioksidan alami yang telah teruji secara in vitro dan in vivo sehingga dapat dimanfaatkan sebagai herba potensial dalam mengatasi luka bakar dengan mekanisme sebagai antioksidan dan penghambatan mediator inflamasi.

**Kata Kunci:** Alkaloid, antiinflamasi, daun sirsak, fenol, luka bakar

## 1. Pendahuluan

Luka bakar adalah luka yang timbul dari api atau adanya bahan panas yang menyentuh kulit sehingga menimbulkan luka bakar. Luka bakar dapat menimbulkan inflamasi pada area luka atau bahkan sampai infeksi. Berdasarkan data dari Riskesdas, pada tahun 2018 proporsi untuk luka bakar sebesar 1,3 untuk Indonesia dan paling besar terjadi di Papua dengan proporsi sebesar 3.<sup>1</sup> Masalah utama dalam penanganan luka bakar adalah obat medis yang digunakan baik itu berupa sediaan topikal atau oral masih beresiko tinggi dan memiliki harga yang relatif mahal.<sup>2</sup>

Berdasarkan penelitian Soekaryo dkk pada tahun 2016, ekstrak etanol daun sirsak menghasilkan aktivitas inhibisi terhadap enzim Siklooksigenase 2 (COX-2) dengan nilai  $IC_{50}$  sebesar 115,93 ppm sedangkan untuk ekstrak air daun sirsak didapatkan nilai  $IC_{50}$  sebesar 312,82 ppm.<sup>3</sup> Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Meisyayati dan Dewiwaty pada tahun 2015, ekstrak etanol daun sirsak dengan dosis 25 mg/kg bb menghasilkan efek antiinflamasi karena adanya efek adisi sehingga dapat mengurangi inflamasi pada tikus yang diinduksi karagen 1%.<sup>4</sup>

*Annona muricata* L. adalah bagian dari suku Annonaceae yang memiliki lebih dari 130 marga serta 2300 spesies. Sirsak banyak tumbuh di daerah tropis dan subtropis. Sirsak banyak ditemukan di seluruh wilayah di Indonesia terutama daerah Jawa, Sumatera dan Nusa Tenggara.<sup>5</sup> *A. muricata* L digunakan dalam berbagai pengobatan tradisional seperti gangguan pernapasan, penyakit

kulit, demam, infeksi, diabetes, serta kanker. Berdasarkan penelitian telah ditemukan 212 senyawa bioaktif yang didapatkan dari sirsak.<sup>6</sup> Kandungan senyawa bioaktif dalam sirsak diantaranya adalah fenol, alkaloid, flavonoid dan golongan lainnya dengan berbagai aktivitas seperti antikanker dan antiinflamasi.<sup>7</sup>

Tumbuhan sirsak (Gambar 1) memiliki karakteristik tumbuhan kayu dengan tinggi pohon sekitar 7 m. Daun tanaman ini berbentuk elips berwarna hijau pucat, bagian tepi daun tidak bergerigi, panjang tangkai daun 3 – 10 mm dan berbau menyengat.<sup>5</sup> Batang tumbuhan ini kasar dan berwarna coklat tua. Bunganya berukuran 3,2-3,8 cm. Buah sirsak berbentuk bulat telur atau berbentuk seperti hati, berwarna hijau tua dan berubah menjadi agak hijau muda setelah matang. Buah sirsak memiliki berat rata-rata 4 kg di beberapa negara dan di negara lainnya memiliki berat antara 0,4-1 kg dengan daging buah berwarna putih yang memiliki aroma dan rasa yang khas. Biji yang terdapat dalam buah sirsak memiliki panjang 1-2 cm dan berat 0,33-0,59 g.<sup>8</sup>

Klasifikasi *Annona muricata* L.<sup>10</sup> :

Kerajaan	: Plantae
Divisi	: Tracheophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Bangsa	: Magnoliales
Suku	: Annonaceae
Marga	: <i>Annona</i> L
Jenis	: <i>Annona muricata</i> L.

Sirsak diketahui memiliki kandungan



**Gambar 1.** Tumbuhan sirsak (*Annona muricata* L.)<sup>9</sup>

berbagai senyawa seperti asetogenin, flavonoid, fenolik, glikosida, saponin, tanin serta karbohidrat.<sup>11</sup> Asetogenin merupakan senyawa turunan asam lemak rantai panjang yang banyak terdapat pada famili Annonaceae.<sup>12</sup> Fenolik yang banyak ditemukan dalam tanaman ini adalah kuersetin, asam galat, asam klorogenat, asam kafeat, asam tanat, asam ferulat dan asam askorbat. Sedangkan senyawa lain selain golongan senyawa yang telah disebutkan adalah vitamin, karotenoid, amida, dan siklopeptida.<sup>11,13,14</sup> Berdasarkan kandungan kimia yang dimiliki oleh sirsak maka review ini menjelaskan terkait aktivitas daun sirsak sebagai fitoterapi potensial terhadap luka bakar.

## 2. Metode

Metode yang digunakan dengan tinjauan literatur (*literatur review*). Pengumpulan dan pencarian literatur dilakukan pada bulan Mei 2022. Media data yang digunakan adalah *Google Scholar*, *ScienceDirect*, dan *Pubmed*. Kata kunci yang digunakan dalam pengumpulan literatur adalah “*Annona muricata* L.”, “*Anti Inflammatory Activity of Annona muricata* L.”, dan “*inflammation in burns*”.

Kriteria inklusi merupakan artikel ilmiah dengan tahun publikasi 10 tahun terakhir yaitu dari tahun 2012-2022, menjelaskan senyawa aktif dan menjelaskan efek secara *in vitro* atau *in vivo* terkait aktivitas farmakologis antiinflamasi. Diperoleh artikel ilmiah yang memenuhi syarat inklusi berjumlah 10 artikel ilmiah. Kriteria eksklusi merupakan artikel ilmiah 10 tahun terakhir namun tidak menggunakan Bahasa Indonesia atau Bahasa Inggris dan tidak berkaitan dengan tema daun sirsak sebagai antiinflamasi pada luka bakar.

## 3. Hasil dan Pembahasan

### 3.1. Tanaman Sirsak (*Annona muricata* L.)

Tanaman sirsak (*Annona muricata* L.) merupakan tanaman yang tumbuh di daerah tropis dan subtropis. Tanaman ini dapat ditemukan berbagai daerah yang ada di Indonesia seperti di Pulau Jawa, Sumatera,

dan Nusa Tenggara. Tanaman sirsak sering disebut nangka belanda atau durian belanda, serta memiliki nama yang berbeda di setiap daerah seperti nangka landa atau nangka sebrang di Jawa, sirsak atau nangka walanda di Sunda, boh iona di Aceh, nangko belando di Palembang, jambu landa di Lampung, nangka buris atau nangkelan di Madura, durian Betawi di Minangkabau, srikaya jawa di Bali, dan ulondro di Nias.<sup>5</sup> Sirsak telah banyak digunakan dalam berbagai pengobatan tradisional terutama pada negara-negara sub sahara seperti Uganda yang seluruh bagian tanaman dimanfaatkan untuk pengobatan malaria, sakit perut, infeksi parasit, kanker, dan diabetes.<sup>7,15</sup> Di Indonesia sendiri telah digunakan sebagai antiinflamasi dan antikanker.<sup>16</sup>

### 3.2. Kandungan Kimia Antiinflamasi Pada Daun Sirsak

Daun sirsak mempunyai banyak aktivitas farmakologis karena memiliki berbagai kandungan senyawa bioaktif seperti alkaloid, fenol, dan flavonoid. Senyawa bioaktif tersebut banyak ditemukan di buah, akar dan batang namun paling banyak dijumpai pada daun sirsak.<sup>14,17,18</sup> Daun sirsak secara tradisional dimanfaatkan dalam berbagai pengobatan seperti kanker, inflamasi, diabetes, penyakit hati dan abses namun yang paling umum digunakan adalah pada pengobatan antikanker dan antiinflamasi.<sup>18</sup> Kandungan kimia tanaman sirsak dapat dilihat pada Tabel 1.

### 3.3. Mekanisme Inflamasi Pada Luka Bakar

Setiap jenis luka bakar memicu respons penyembuhan luka yang terdiri dari tiga fase tumpang tindih: inflamasi, proliferasi, dan remodeling. Respon dimulai dengan pelepasan histamin, radikal bebas dan sitokin inflamasi, yang meningkatkan vasodilatasi dan edema jaringan. Ini membawa neutrofil dan monosit ke situs, yang pada gilirannya memberikan sinyal kemotaktik yang merekrut makrofag. Sel-sel inflamasi kemudian memfagositosis jaringan nekrotik, melindungi terhadap patogen, dan menghasilkan faktor pertumbuhan yang memulai respons

**Tabel 1.** Senyawa bioaktif pada daun sirsak sebagai antiinflamasi

Jenis Metabolit	Kandungan Kimia	Referensi
Alkaloid	Asetogenin	18
Fenolik	Asam klorogenat Asam kafeat Asam tanat Asam ferulat Asam askorbat	14
Flavonoid	Rutin	14
Terpenoid	$\beta$ -sitosterol	17

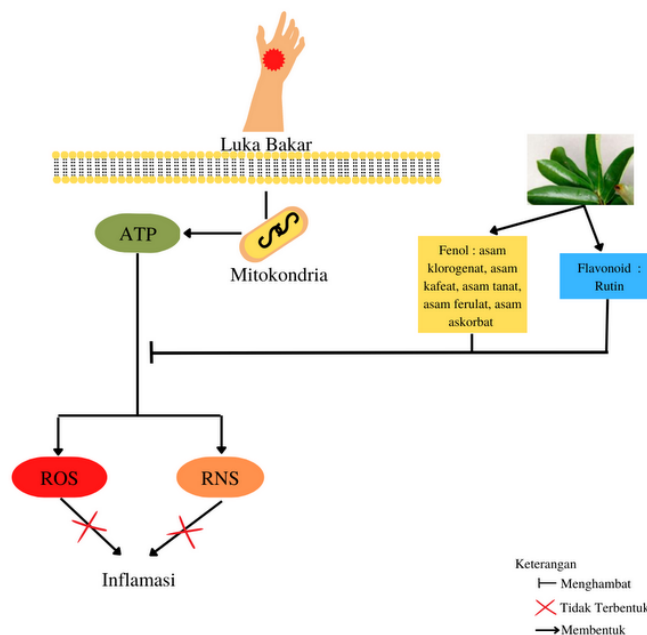
migrasi dan proliferasi. Keratinosit kemudian melakukan epitelisasi ulang pada luka, dan jaringan granulasi yang terovaskularisasi dipulihkan oleh sel endotel dan fibroblas. Secara paralel, fibroblas berdiferensiasi menjadi miofibroblas, berkontribusi pada kontraksi luka bakar dan deposisi penataan kembali serat kolagen, dengan cara yang menentukan kelenturan bekas luka.<sup>19</sup>

3.4. Mekanisme Antiinflamasi Ekstrak Daun Sirsak

3.4.1. Aktivitas Fenol dan Flavonoid Sebagai Antiinflamasi

Fenol dan flavonoid memiliki aktivitas antiinflamasi pada daun sirsak. Senyawa yang dapat memiliki aktivitas sebagai antiinflamasi diantaranya adalah asam klorogenat, asam kafeat, asam tanat, asam ferulat, asam askorbat dan rutin.<sup>14,18</sup> Mekanisme

yang diketahui pada senyawa fenol dan flavonoid adalah sebagai antioksidan dengan mekanisme penurunan spesies oksigen reaktif (ROS) dapat dilihat pada Gambar 2. Pada pembuatan adenosin trifosfat (ATP) dihasilkan produk sampingan berupa spesies oksigen reaktif (ROS) dan spesies nitrogen reaktif (RNS). Pada tingkat yang seimbang ROS dan RNS mempunyai banyak fungsi terutama pada fungsi imun tubuh, akan tetapi apabila konsentrasi ROS dan RNS yang tidak seimbang akan menyebabkan stres oksidatif yang dapat menyebabkan gangguan kronis dan degeneratif bagi tubuh. Senyawa fenol dan flavonoid yang dihasilkan oleh sirsak pada tumbuhan itu sendiri digunakan untuk pertahanan diri atau untuk mendorong pertumbuhan di bawah kondisi yang tidak menguntungkan/ kondisi ekstrim. Selain itu, susunan gugus fungsi, konfigurasi, substitusi, dan



**Gambar 2.** Mekanisme fenol dan flavonoid sebagai antiinflamasi

jumlah gugus hidroksil dapat mempengaruhi aktivitas antioksidan dari flavonoid, misalnya aktivitas penangkapan radikal dan/atau kemampuan khelasi ion logam.<sup>20</sup> Berdasarkan hal tersebut aktivitas fenol dan flavonoid sebagai antiinflamasi berkaitan dengan penangkapan senyawa radikal seperti ROS dan RNS yang diperoleh dari mekanisme inflamasi terutama saat terjadi luka. Ketika radikal bebas yang ditangkap oleh gugus hidroksil yang ada pada senyawa fenol dan flavonoid maka dapat menurunkan efek inflamasi.<sup>17</sup> Penurunan efek inflamasi ini dapat menurunkan proses kematian sel pada luka bakar.<sup>19</sup>

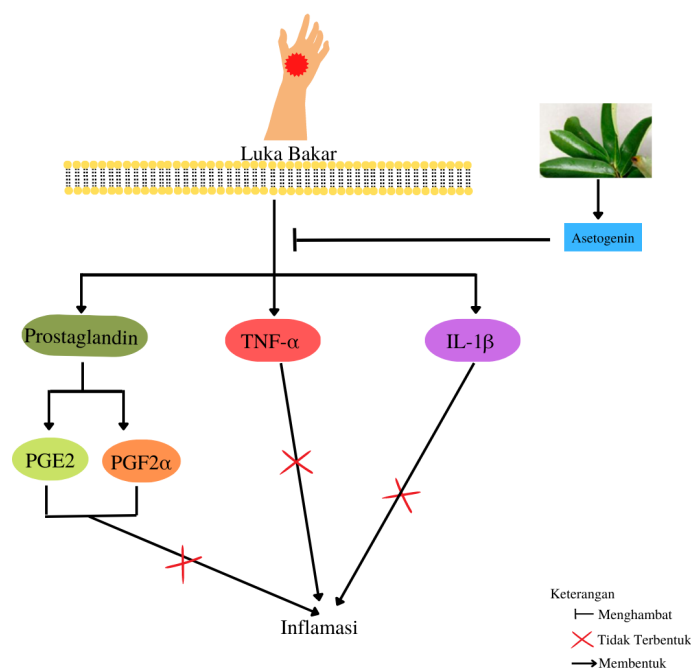
3.4.2. Aktivitas Alkaloid Sebagai Antiinflamasi

Senyawa alkaloid yang mempunyai aktivitas antiinflamasi salah satunya adalah asetogenin.<sup>18</sup> Mekanisme alkaloid sebagai anti inflamasi adalah dengan penghambatan sintesis prostaglandin antara lain penghambatan pada Prostaglandin E (PGE2) dan Prostaglandin F2 $\alpha$  (PGF2 $\alpha$ ). Mekanisme lain dari alkaloid adalah menurunkan aktivitas TNF- $\alpha$  dan IL-1 $\beta$  yang berperan dalam ekspresi inflamasi. TNF- $\alpha$  adalah pengatur peradangan dengan berbagai efek potensial yang berperan pada jaringan luka bakar dan cairan luka yang dapat dilihat pada

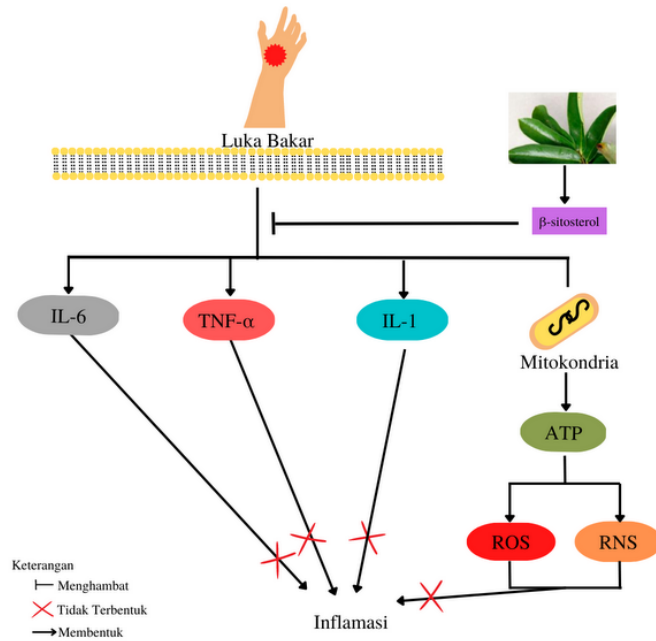
Gambar 3.<sup>21</sup> Mekanisme inflamasi diketahui terjadi ketika pembentukan prostaglandin yang akan memicu sintesis asam arakidonat sehingga terjadilah inflamasi. Berdasarkan hal tersebut dapat diketahui bahwa alkaloid dapat mengganggu proses pembentukan prostaglandin sehingga asam arakidonat tidak terbentuk dan mengurangi efek inflamasi.<sup>22</sup>

3.4.3. Aktivitas Terpenoid Sebagai Antiinflamasi

Senyawa terpenoid yang mempunyai aktivitas antiinflamasi salah satunya adalah  $\beta$ -sitosterol. Mekanisme inflamasi dapat disebabkan oleh berbagai faktor seperti adanya kelebihan produksi sitokin pro inflamasi dan mediator inflamasi seperti IL-1, IL-6, Nitrit Oksida (NO) serta TNF- $\alpha$  dari hasil sintesis NO sintase, dan PGE2 yang disintesis dari COX2 seperti pada Gambar 4.<sup>23</sup> Pada umumnya senyawa terpenoid dapat mengurangi ekspresi sitokin proinflamasi seperti TNF- $\alpha$ , IL-6 dan IL-124. Selain dengan pengurangan ekspresi pada sitokin proinflamasi aktivitas terpenoid juga berperan dalam efek spesies oksidatif reaktif yang dapat memicu peningkatan aktivitas katalase, superoksida dismutase, peroksidase, dan menurunkan kandungan glutathione,



Gambar 3. Mekanisme alkaloid sebagai antiinflamasi



**Gambar 3.** Mekanisme terpenoid sebagai antiinflamasi

serta dapat mengembalikan kembali fungsi membran mitokondria.<sup>23</sup>

**3.5. Uji Aktivitas Antiinflamasi pada Ekstrak Daun Sirsak**

Ekstrak dari daun sirsak telah banyak dilakukan pengujian sebagai antiinflamasi dengan berbagai metode pengujian baik secara in vivo maupun secara in vitro seperti yang tercantum pada Tabel 2.

**Tabel 2.** Pengujian efikasi aktivitas fitokimia daun sirsak (*Annona muricata* L.)

Jenis Pengujian	Hasil Pengujian	Referensi
In vivo	<p>Pengujian dilakukan pada 5 kelompok uji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Kelompok 1 diberikan kombinasi astaxanthin 0,108 mg/hari dan ekstrak daun sirsak 400 mg/kgBB</li> <li>Kelompok 2 diberikan kombinasi astaxanthin 0,216 mg/hari dan ekstrak daun sirsak 400 mg/kgBB</li> <li>Kelompok 3 diberikan kombinasi astaxanthin 0,432 mg/hari dan ekstrak daun sirsak 400 mg/kgBB</li> <li>Kelompok 4 atau kontrol negatif diberikan CMC 0,5 mg/kgBB</li> <li>Kelompok 5 atau kontrol positif diberikan celecoxib 18 mg/kgBB</li> </ul> <p>Pada kelompok 1 2 dan 3 terjadi penurunan jumlah neutrofil yang signifikan (LSD &lt;0,05) yang berarti kombinasi ekstrak daun sirsak dan astaxanthin memiliki efek antiinflamasi dengan dosis efektif daun sirsak sebesar 400 mg/kgBB pada tikus galur wistar.</p>	22
In vitro	Ekstrak etanol daun sirsak memiliki aktivitas penghambatan denaturasi albumin pada konsentrasi 500 µg/mL (p <0,01) pada pengujian aktivitas antioksidan dengan metode DPPH	17
In vitro	Ekstrak etanol daun sirsak memiliki aktivitas antiinflamasi tertinggi dengan nilai persentase (96,66% ± 1,17%) menggunakan metode DPPH dan FRAP	14
In vitro	Pemberian ekstrak daun sirsak pada mencit yang diinduksi inflamasi pada telinga yang kemudian diberikan ekstrak sebanyak 0,3 1 dan 3 mg setiap telinga dan diamati histologinya menunjukkan efek antiinflamasi dengan penghambatan stress oksidatif	25

#### 4. Simpulan

Berdasarkan review diketahui bahwa daun sirsak *Annona muricata* L. memiliki aktivitas antiinflamasi untuk luka bakar dengan adanya kandungan senyawa bioaktif alkaloid, fenol, flavonoid, dan terpenoid dengan mekanisme sebagai antioksidan alami yang telah teruji secara *in vitro* dan *in vivo*.

#### Daftar Pustaka

1. Kemenkes R. Laporan Nasional RISKEDAS. Kementerian Kesehatan RI; 2018.
2. Persada AN, Windarti I, Fiana DN. The Second Degree Burns Healing Rate Comparison Between Topical Mashed Binahong (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis) and Hydrogel On White Rats (*Rattus norvegicus*) Sprague Dawley Strain. *J Kedokt Unila*. 2014;2(2):1-10.
3. Soekaryo. Uji Inhibisi Enzim Siklooksigenase-2 ( COX-2 ) dari Ekstrak Daun Sirsak. 4th Univ Res Coloqium. 2016;2:485-492.
4. Meisyayati S, Dewiwaty M. Efektifitas Antiinflamasi Ekstrak Daun Sirsak Sebagai Komplemen Natrium Diklofenak Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar. *Kartika J Ilm Farm*. 2015;3(2):18-21. doi:10.26874/kjif.v3i2.100
5. Fatmawati S. Bioaktivitas Dan Konstituen Kimia Tanaman Obat Indonesia. Deepublish; 2019.
6. Coria-Téllez, A. V. E, Montalvo-González EM, Yahia and EN, Obledo Vázquez. *Annona muricata*: A comprehensive review on its traditional medicinal uses, phytochemicals, pharmacological activities, mechanisms of action and toxicity. *Arab J Chem*. 2018;11(5):662-691.
7. Gavamukulya, Y. F, Wamunyokoli., El-Shemy HA. *Annona muricata*: Is the natural therapy to most disease conditions including cancer growing in our backyard? A systematic review of its research history and future prospects. *Asian Pac J Trop Med*. 2017;10(9):835-848.
8. Pinto AC, de Q. MCR, Corderio SRM, et al. *Annona* Species, Taxonomy and Botany International Centre Underutilised Crops.
9. Moghadamtousi SZM, Fadaeinasab S, Nikzad G, Mohan HM, Ali, Kadir A. *Annona muricata* (Annonaceae): A review of its traditional uses, isolated acetogenins and biological activities. *Int J Mol Sci*. 2015;16(7):15625–15658.
10. GBIF. *Annona muricata* L. Published 2022. Accessed April 4, 2022. <https://www.gbif.org/species/5407273>
11. Vijayameena, C. G, Subhashini M, Loganayagi, Ramesh B. Phytochemical screening and assessment of antibacterial activity for the bioactive compounds in *Annona muricata*. *Int J Curr Microbiol Appl Sci*. 2013;2(1):1-3.
12. Sun, S. J, Liu N, Zhou W, Zhu QP, Dou, Zhou K. Isolation of three new annonaceous acetogenins from Graviola fruit (*Annona muricata*) and their anti-proliferation on human prostate cancer cell PC-3. *Bioorganic Med Chem Lett*. 2016;26(17):4382–4385.
13. Nawwar, M. N, Ayoub S, Hussein A, et al. A flavonol triglycoside and investigation of the antioxidant and cell stimulating activities of *Annona muricata* Linn. *Arch Pharm Res*. 2012;35(5):761-767.
14. Arnaud K, Nicodème C, Durand D-N, et al. Antioxidant, Anti-Inflammatory Efficacy and HPLC Analysis of *Annona muricata* Leaves Extracts from Republic of Benin. *Am J Plant Sci*. 2020;11(06):803-818. doi:10.4236/ajps.2020.116057
15. Ssenyange, C. W. A, Namulindwa. BO, Ssebuliba. J. Plants used to manage type ii diabetes mellitus in selected districts of central Uganda. *African Heal Sci*. 2015;15(2):496–502.
16. Hussaana, A. Q, Djam'an EG, Chodidjah. Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata*) Sebagai Penghambat Perkembangan Tumor Payudara. *J Pharm Sci*. 2015;2(2):41–44.
17. Nwaehujor IU, Olatunji GA, Fabiyi OA, Akande SA. Antioxidant and anti-inflammatory potential, and chemical composition of fractions of ethanol extract of *Annona muricata* leaf. *Ruhuna*

- J Sci. 2020;11(2):131. doi:10.4038/rjs.v11i2.92
18. Wahab SMA, Jantan I, Haque MA, Arshad L. Exploring the leaves of *Annona muricata* L. as a source of potential anti-inflammatory and anticancer agents. *Front Pharmacol.* 2018;9(JUN):1-20. doi:10.3389/fphar.2018.00661
  19. Rose LF, Chan RK. The Burn Wound Microenvironment. *Adv Wound Care.* 2016;5:106–118.
  20. Tungmunnithum D, Thongboonyou A, Pholboon A, Yangsabai A. Flavonoids and Other Phenolic Compounds from Medicinal Plants for Pharmaceutical and Medical Aspects. An Overview. *Med (Basel).* 2018;5(3):93.
  21. Friedrich E, Sun L, Natesan S, Zamora D, Christy R, Washburn N. Effects of hyaluronic acid conjugation on anti-TNF- $\alpha$  inhibition of inflammation in burn. *J Biomed Mater Res A.* Published online 2014:1527-1536.
  22. Sundari, Ilmiawan MI, Rahmayanti S. Uji Efek Antiinflamasi Kombinasi Astaxanthin dan Ekstrak Etanol 70% Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) Terhadap Hitung Jenis Neutrophil pada Tikus Putih Galur Wistar yang diberikan Karagenin. *Maj Kedokt Andalas.* 2021;44(2):86-92.
  23. Kim T, Song B, Cho KS, Lee I. Therapeutic Potential of Volatile Terpenes and Terpenoids from Forests for Inflammatory Diseases. *Int J Mol Sci.* 2020;21:2187.
  24. Li F, Zhang J, Lin M, et al. Phytochemistry Anti-inflammatory terpenes from *Schefflera rubriflora* C . J . Tseng & G . Hoo with their TNF- $\alpha$  and IL-6 inhibitory activities. *Phytochemistry.* 2019;163(December 2018):23-32. doi:10.1016/j.phytochem.2019.03.021
  25. Cercato LM, Araújo JMD, Oliveira AS, et al. Reduced cutaneous inflammation associated with antioxidant action after topical application of the aqueous extract of *Annona muricata* leaves. *Inflammopharmacology.* 2021;29(1):307-315. doi:10.1007/s10787-020-00735-1