



**PENGARUH INFUSA DAUN SIRSAK
(*Annona muricata L.*) PADA REMODELING
JARINGAN KARDIOMIOSIT VENTRIKEL TIKUS
MODEL OBESITAS**

SKRIPSI

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh:

HAFIDH NUR HAQ

21801101003

**PROGRAM STUDI SARJANA KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM MALANG
2022**



**PENGARUH INFUSA DAUN SIRSAK
(*Annona muricata L.*) PADA REMODELING
JARINGAN KARDIOMIOSIT VENTRIKEL TIKUS
MODEL OBESITAS**

SKRIPSI

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh:

HAFIDH NUR HAQ

21801101003

**PROGRAM STUDI SARJANA KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM MALANG
2022**



**PENGARUH INFUSA DAUN SIRSAK
(*Annona muricata L.*) PADA REMODELING
JARINGAN KARDIOMIOSIT VENTRIKEL TIKUS
MODEL OBESITAS**

SKRIPSI

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh:

HAFIDH NUR HAQ

21801101003

**PROGRAM STUDI SARJANA KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM MALANG
2022**

RINGKASAN

Hafidh Nur Haq. Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang, 20 Januari 2022. Pengaruh Infusa Daun Sirsak (*Annona muricata L.*) Pada Remodeling Jaringan Kardiomiosit Ventrikel Tikus Model Obesitas. Pembimbing 1: Dini Sri Damayanti. Pembimbing 2: Aris Rosidah

Pendahuluan: Obesitas dapat menyebabkan terjadinya hiperlipidemia yang berkontribusi terhadap peningkatan risiko komplikasi gagal jantung. Daun sirsak dikenal memiliki potensi antioksidan, namun penelitian tentang efek daun sirsak terhadap komplikasi gagal jantung belum pernah dilakukan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek infusa daun sirsak (IDS) terhadap jumlah nekrosis, diameter kardiomiosit dan densitas kolagen pada jantung tikus dengan induksi diet tinggi lemak tinggi fruktosa (TLTF).

Metode: Hewan coba tikus diberi induksi diet TLTF dan IDS selama 10 minggu yang dibagi menjadi 5 kelompok, yaitu kelompok normal (KN), kelompok positif (KP) dan kelompok infusa daun sirsak (IDS) dosis I (100 mg/kgBB), II (200 mg/kgBB) dan III (400 mg/kgBB) (n=6 ekor). Selanjutnya tikus dilakukan pengorbanan dan diambil organ jantung kemudian jantung tikus diblok parafin. Jumlah nekrosis dan diameter kardiomiosit dihitung dari pengecatan *Hematoxylin Eosin*, sedangkan densitas kolagen jantung dari pengecatan *Masson's Trichrome* lalu diamati dengan mikroskop trinokuler dan *dotSlide* pada perbesaran 200x dan 400x. Analisa statistik menggunakan *One Way ANOVA* dilanjutkan dengan uji *LSD* ($p < 0,05$).

Hasil: Pemberian IDS dengan dosis I, II dan III secara signifikan menurunkan jumlah nekrosis kardiomiosit sekitar 20% dibanding kelompok positif ($p < 0,00$), sedangkan densitas kolagen jantung menurun sekitar 35% ($p < 0,00$). Pada pemberian IDS dengan dosis II dan III menurunkan diameter kardiomiosit secara signifikan yaitu 2% dibanding kelompok positif ($p < 0,02$), sedangkan pemberian IDS dosis I tidak mampu menurunkan diameter kardiomiosit.

Kesimpulan: Pemberian IDS dapat menghambat remodeling jaringan kardiomiosit ventrikel tikus model obesitas melalui penurunan jumlah nekrosis kardiomiosit dan penurunan densitas jaringan ikat kolagen jantung.

Kata Kunci: Daun Sirsak, Diet TLTF, Obesitas, Nekrosis, Diameter Kardiomiosit, Densitas Kolagen.

SUMMARY

Hafidh Nur Haq. Faculty of Medicine, Islamic University of Malang, 20 January 2022. Effect Soursoup (*Annona muricata L.*) Leaf Water Extract On Remodeling Of Ventricle Heart Tissue In Obesity Rats Model. Supervisor 1: Dini Sri Damayanti. Supervisor 2: Aris Rosidah

Introduction: Obesity can lead to hyperlipidemia which contributes to an increased risk of heart failure complications. Soursop leaf are known to has potential of antioxidant, but research about the effects of soursop leaf on complications of heart failure has never been studied. This research aims to determine the effect of soursop leaf water extract (SLWE) on total of cardiomyocyte necrosis, cardiomyocyte diameter and density of cardiac collagen in obesity rats.

Method: Rats were induced by diet high-fat high-fructose (HFHF) and SLWE for 10 weeks which were divided into 5 groups, namely normal group, obesity group and soursop leaf water extract group dose I (100 mg/kgbw), II (200 mg/bw) and III (400 mg/kgbw) (n=6 rats). Furthermore, the rats were sacrificed and the heart organs were taken, then the rat hearts were blocked by paraffin. The number of necrosis and diameter of cardiomyocytes were measured from Hematoxylin Eosin staining, while the density of cardiac collagen from Masson's Trichrome staining was then observed with a trinocular microscope and dotSlide at 200x and 400x magnification. Statistical analysis using One Way ANOVA followed by LSD test ($p<0.05$).

Result: Group soursop leaf water extract with doses I, II and III significantly reduced the number of cardiomyocyte necrosis approximately 20%, compared to the obesity group ($p<0.00$), while cardiac collagen density decreased approximately 35% ($p<0.00$). The soursop leaf water extract group with doses II and III significantly reduced cardiomyocytes diameter compared to the obesity group ($p<0.02$), while dose I was unable to reduce cardiomyocytes diameter.

Conclusion: Administration of SLWE can inhibit ventricular cardiomyocyte tissue remodeling in obese rat models by decreasing the number of cardiomyocyte necrosis and decreasing the density of cardiac collagen connective tissue..

Keyword: *Soursop Leaf, TLTF Diet, Obesity, Necrosis, Cardiomyocyte Diameter, Collagen Density.*

BAB I PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Obesitas merupakan suatu keadaan dimana terjadi penumpukan lemak yang berlebih di dalam tubuh. Menurut *World Health Organization* (WHO) tahun 2016 kriteria obesitas apabila indeks massa tubuh tubuh melebihi 30 kg/m^2 . Prevalensi obesitas semakin tahun semakin meningkat jumlahnya di dunia, sekitar 39% dari penduduk dunia dan 33.5% penduduk Indonesia menderita obesitas secara klinis. Obesitas diketahui dapat menjadi salah satu faktor resiko dari berbagai penyakit degeneratif, salah satunya adalah penyakit kardiovaskular (Powell-Wiley *et al.*, 2021). Menurut IHME *Global Burden of Disease* (2017), sekitar 4 juta kematian penderita obesitas di tahun 2015, lebih dari dua pertiganya disebabkan oleh penyakit kardiovaskular.

Salah satu penyebab penyakit kardiovaskular pada penderita obesitas adalah diet tinggi lemak tinggi fruktosa. Diet tinggi lemak tinggi fruktosa dapat menyebabkan kadar TG dan FFA meningkat. Fruktosa yang dikonsumsi akan ditransport ke hepar dan diubah menjadi TG (Prahastuti, 2011). Selanjutnya TG akan disimpan pada jaringan adiposa, akan tetapi pada penderita obesitas terjadi disfungsi adiposa sehingga lemak disimpan pada jaringan non-adiposa seperti otot jantung. Deposit lemak pada jaringan jantung akan menginduksi terjadinya lipotoksisitas dan peningkatan stress oksidatif sehingga terjadi resistensi insulin pada jaringan jantung (Powell-Wiley *et al.*, 2021). Peningkatan mediator inflamasi dan radikal bebas juga diakibatkan karena disfungsi jaringan adiposa. Hal tersebut yang menyebabkan nekrosis kardiomyosit dan pembentukan fibrosis pada miokardium (Riehle & Abel, 2016).

Selain itu, kadar TG dan FFA yang tinggi dalam tubuh akan dapat menginfiltrasi sub-endotel arteri dan terjadi lipotoksisitas sehingga akan menyebabkan penyempitan arteri. Hal ini akan meningkatkan tahanan perifer sehingga kekuatan pompa jantung menjadi lebih kuat dan tekanan darah naik (Powell-Wiley *et al.*, 2021). Apabila hal ini berlangsung secara kronis akan menyebabkan hipertropi, dilatasi dan fibrosis miokardium. Nekrosis kardiomyosit, deposit lemak pada jantung dan fibrosis akan menyebabkan menurunnya elastisitas dan kontraktilitas otot jantung sehingga terjadi gagal jantung (Beverly & Carabello, 2000).

Meskipun banyak obat saat ini yang digunakan untuk menurunkan berat badan, hanya orlistat (*inhibitor lipase*) yang memiliki efektivitas dan cukup aman untuk pengobatan obesitas dengan penyakit kardiovaskular seperti gagal jantung (Powell-Wiley *et al.*, 2021). Selain dikenal efektif menurunkan berat badan pada pasien obesitas dengan penyakit kardiovaskular, beberapa penelitian menyebutkan orlistat (*inhibitor lipase*) memiliki efek samping penggunaan jangka panjang pada pasien yaitu kolelithiasis dan pankreatitis akut (Filippatos *et al.*, 2008). Efek samping yang disebabkan oleh obat sintetis mendorong pencarian obat alternatif dari bahan alam yang lebih murah dengan efek samping yang minimal dan sudah ada yang berhasil mencobanya. Salah satu herbal yang banyak digunakan adalah daun sirsak yang digunakan sebagai obat anti obesitas secara tradisional di masyarakat (Coria-Télez *et al.*, 2018).

Dalam penelitian Bharwaj *et al* tahun 2019, disebutkan bahwa ekstrak air daun sirsak (*Annona muricata L.*) banyak mengandung senyawa aktif antara lain alkaloid, *acetogenin*, terpenoid, flavonoid, senyawa fenol, tannin, dan saponin

(Bhardwaj *et al.*, 2019). Dalam penelitian *in vivo* telah terbukti bahwa ekstrak daun sirsak mampu mencegah kerusakan sel beta pankreas yang rusak akibat stress oksidatif sehingga dapat menurunkan glukosa darah (Suastuti *et al.*, 2015; Asmonie, 2013; Esmawati, 2015). Selain itu, dalam penelitian Damayanti *et al.*, (2019) menyebutkan bahwa senyawa aktif daun sirsak mampu meningkatkan produksi insulin tanpa peningkatan proliferasi sel beta pankreas dan menurunkan kadar DPP4 sehingga dapat menurunkan resistensi insulin yang terjadi (Damayanti, Kusuma, & Soeadmadji, 2019; Damayanti, Kusuma, Nurdiana, et al., 2019). Selain itu, ekstrak daun sirsak juga mampu menurunkan kadar kolesterol dan LDL serta menaikkan kadar HDL dalam tubuh (Maulana et al., 2019; Yuniarti et al., 2016). Namun sejauh ini belum ada penelitian tentang efek ekstrak daun sirsak sebagai penghambat nekrosis kardiomyosit, pembesaran kardiomyosit dan pembentukan kolagen jantung secara histologi pada penderita obesitas.

Berdasarkan fakta tersebut, maka penelitian dilakukan bertujuan untuk mengetahui efek pemberian infusa daun sirsak terhadap perubahan struktur jantung dengan diet tinggi lemak dan tinggi fruktosa. Penelitian ini menggunakan organ jantung tikus wistar dan dilakukan pengukuran struktur histologi jantung yaitu diamati adalah nekrosis sel kardiomyosit, ukuran diameter kardiomyosit dan densitas jaringan ikat kolagen yang terbentuk pada sediaan organ jantung tikus. Keluaran dari hasil penelitian dapat digunakan sebagai landasan ilmiah pemanfaatan ekstrak daun sirsak (*Annona muricata L.*) untuk mencegah komplikasi kardiovaskuler pada kondisi obesitas.

1.2. Rumusan Masalah

Adapun permasalahan yang ingin diangkat pada penelitian ini adalah:

1. Apakah infusa daun sirsak (*Annona muricata L.*) berpengaruh terhadap jumlah kardiomyosit yang mengalami nekrosis pada tikus dengan diet tinggi lemak dan tinggi fruktosa?
2. Apakah infusa daun sirsak (*Annona muricata L.*) berpengaruh terhadap diameter kardiomyosit pada tikus dengan diet tinggi lemak dan tinggi fruktosa?
3. Apakah infusa dan sirsak (*Annona muricata L.*) berpengaruh terhadap densitas jaringan ikat kolagen jantung tikus dengan diet tinggi lemak dan tinggi fruktosa?

1.3. Tujuan Penelitian

Adapun tujuan yang ingin dicapai dari penelitian ini antara lain:

1. Membuktikan pengaruh infusa daun sirsak (*Annona muricata L.*) terhadap jumlah kardiomyosit yang mengalami nekrosis pada tikus dengan diet tinggi lemak dan tinggi fruktosa.
2. Membuktikan pengaruh infusa daun sirsak (*Annona muricata L.*) terhadap diameter kardiomyosit pada tikus dengan diet tinggi lemak dan tinggi fruktosa.
3. Membuktikan pengaruh infusa dan sirsak (*Annona muricata L.*) terhadap densitas jaringan ikat kolagen jantung tikus dengan diet tinggi lemak dan tinggi fruktosa.

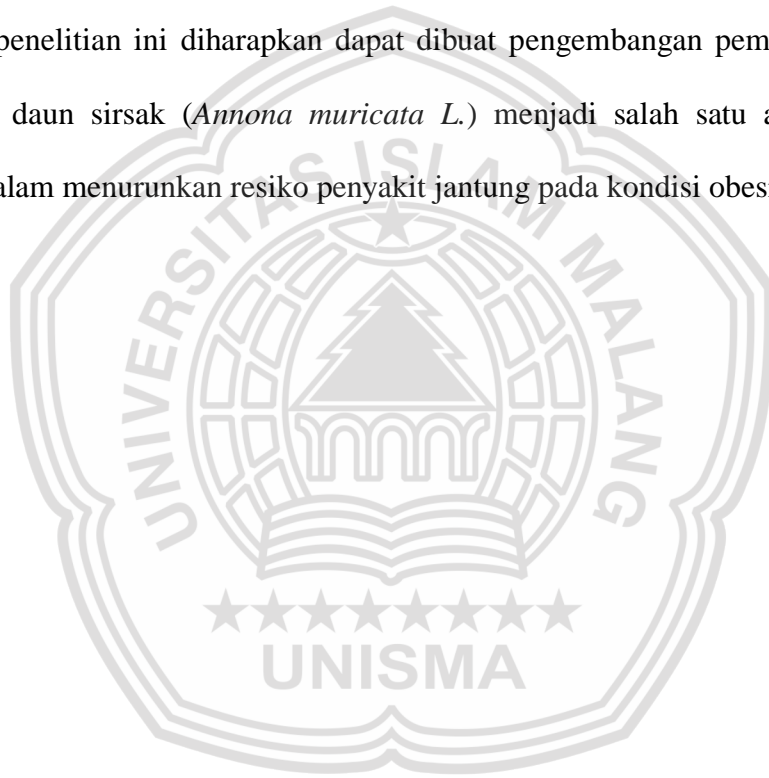
1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

Hasil penelitian ini diharapkan bisa menjadi dasar atau landasan dalam penelitian eksperimental atau penelitian lebih lanjut mengenai ekstrak daun sirsak (*Annona muricata L.*) dalam mencegah obesitas dan beberapa faktor resiko penyakit seperti penyakit kardiovaskular.

1.4.2. Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat dibuat pengembangan pemanfaatan herbal infusa daun sirsak (*Annona muricata L.*) menjadi salah satu alternatif pengobatan dalam menurunkan resiko penyakit jantung pada kondisi obesitas.



BAB VII

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan diatas dapat disimpulkan bahwa:

1. Induksi diet TLTF meningkatkan jumlah nekrosis kardiomiosit, diameter kardiomiosit dan densitas jaringan ikat kolagen jantung dibanding kontrol normal.
2. Pemberian infusa daun sirsak dosis 100 mg/kgBB, 200 mg/kgBB dan 400 mg/kgBB secara signifikan menghambat peningkatan jumlah nekrosis kardiomiosit dengan efek paling kuat terdapat pada dosis 400 mg/kgBB.
3. Pemberian infusa daun sirsak dosis 200 mg/kgBB dan 400 mg/kgBB secara signifikan mampu menghambat peningkatan diameter kardiomiosit, sedangkan dosis 100 mg/kgBB tidak mampu menghambat peningkatan diameter kardiomiosit.
4. Pemberian infusa daun sirsak 100 mg/kgBB, 200 mg/kgBB dan 400 mg/kgBB secara signifikan menghambat peningkatan densitas jaringan ikat kolagen pada jantung dengan efek paling kuat terdapat pada dosis 100 mg/kgBB.

7.2 Saran

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disarankan bahwa:

1. Melakukan penelitian dengan induksi diet TLTF dengan komposisi yang lebih tinggi serta pemberian yang lebih lama yaitu lebih dari 10 minggu.
2. Melakukan penelitian lebih lanjut dengan induksi infusa daun sirsak dengan jarak antar dosis yang lebih sedikit agar mengetahui efek kadar dosis yang lebih spesifik

3. Melakukan penelitian lebih lanjut dengan mengukur tekanan darah pada tikus model obesitas untuk mengetahui perubahan dari diameter kardiomiosit.
4. Melakukan isolasi senyawa aktif seperti flavonoid untuk dilakukan pengujian secara insilico dan invitro.



DAFTAR PUSTAKA

- A. Makuasa, D. A., & Ningsih, P. (2020). The Analysis of Total Flavonoid Levels In Young Leaves and Old Soursop Leaves (*Annona muricata* L.) Using UV-Vis Sepctrofotometry Methods. *Journal of Applied Science, Engineering, Technology, and Education*, 2(1), 11–17. <https://doi.org/10.35877/454ri.asci2133>
- Adhi Suastuti, N., Panca Dewi, I., & Ariati, N. (2015). Pemberian Ekstrak Daun Sirsak (*Annona Muricuta*) Untuk Memperbaiki Kerusakan Sel Beta Pankreas Melalui Penurunan Kadar Glukosa Darah, Advanced Glycation and Product Dan 8-Hidroksi-2-Dioksiganosin Pada Tikus Wistar Hiperglikemia. *Jurnal Kimia*, 9(2), 289–295.
- Aisyah, S., Balqis, U., & Friyan, K. (2014). Histopatologi Jantung Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Akibat Pemberian Minyak Jelantah. *Jurnal Medika Veterinaria*, 8, 87–90.
- Al-Dwairi, A., Alqudah, T. E., Al-Shboul, O., Alqudah, M., Mustafa, A. G., & Alfaqih, M. A. (2018). Glucagon-like peptide-1 exerts anti-inflammatory effects on mouse colon smooth muscle cells through the cyclic adenosine monophosphate/ nuclear factor- κ B pathway in vitro. *Journal of Inflammation Research*, 11, 95–109. <https://doi.org/10.2147/JIR.S152835>
- Andersen, S., Nielsen-Kudsk, J. E., Vonk Noordegraaf, A., & De Man, F. S. (2019). Right Ventricular Fibrosis: A Pathophysiological Factor in Pulmonary Hypertension? *Circulation*, 139(2), 269–285. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035326>
- Aqmar, Z. (2017). Perbedaan Penurunan Tekanan Darah Antara Pasien Obesitas dan Non Obesitas Pengguna Terapi Antihipertensi CCB. *Universitas Muhammadiyah Malang*, 12–13. <http://eprints.umm.ac.id/id/eprint/41662>
- Ariyadi, T., & Suryono, H. (2017). Kualitas Sediaan Jaringan Kulit Metode Microwave dan Conventional Histoprocessing Pewarnaan Hematoxylin Eosin. *Jurnal Labora Medika*, 1(1), 7–11.
- Asmonie, C. (2013). Efek Infusa Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) Terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan Galur Wistar Yang Dibeibani Glukosa. In 2014. Universitas Tanjungpura.
- Balderrama-Carmona, A. P., Silva-Beltrán, N. P., Gálvez-Ruiz, J. C., Ruíz-Cruz, S., Chaidez-Quiroz, C., & Morán-Palacio, E. F. (2020). Antiviral, antioxidant, and antihemolytic effect of *annona muricata* L. Leaves extracts. *Plants*, 9(12), 1–11. <https://doi.org/10.3390/plants9121650>
- Beverly, H. L., & Carabello, B. A. (2000). Left Ventricular Hypertrophy

Pathogenesis, Detection, and Prognosis. *Circulation*, 102, 470–479.

- Bhardwaj, R., Pareek, S., Sagar, N. A., & Vyas, N. (2019). Bioactive Compounds of *Annona*. *Springer Nature Switzerland*, 37–62. https://doi.org/10.1007/978-3-030-30182-8_5
- Chiong, M., Wang, Z. V., Pedrozo, Z., Cao, D. J., Troncoso, R., Ibacache, M., Criollo, A., Nemchenko, A., Hill, J. A., & Lavandero, S. (2011). Cardiomyocyte death: Mechanisms and translational implications. *Cell Death and Disease*, 2(12), 1–11. <https://doi.org/10.1038/cddis.2011.130>
- Coelho, D. F., Pereira-Lancha, L. O., Chaves, D. S., Diwan, D., Ferraz, R., Campos-Ferraz, P. L., Poortmans, J. R., & Lancha, A. H. (2011). Effect of high-fat diets on body composition, lipid metabolism and insulin sensitivity, and the role of exercise on these parameters. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 44(10), 966–972. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2011007500107>
- Coria-Téllez, A. V., Montalvo-González, E., Yahia, E. M., & Obledo-Vázquez, E. N. (2018). *Annona muricata*: A comprehensive review on its traditional medicinal uses, phytochemicals, pharmacological activities, mechanisms of action and toxicity. *Arabian Journal of Chemistry*, 11(5), 662–691. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2016.01.004>
- Damayanti, D. S. (2020). Efek Pemberian Ekstrak Air Daun Sirsak (*Annona Muricata*) Mencegah Resistensi Insulin Melalui Penghambatan Dpp4 Pada Tikus Wistar Jantan. *Universitas Brawijaya*, 330.
- Damayanti, D. S., Kusuma, C., & Soeadmadji, D. W. (2019). *The potency of soursop leaf water extract on activating GLP-1R, inhibiting DPP4 and FOXO1 protein based on in silico analysis*.
- Damayanti, D. S., Kusuma, H. C., Nurdiana, & Soeatmadji, D. W. (2019). Soursop (*Annona Muricata*) Leaf Water Extract (SLWE) Prevent Pancreatic B-Cell Damage in Male Wistar Rats Induced By High Fat and High Fructose (HFHF) Diet. *Int J Diabetes Metab Disord*, 1–8.
- Ellulu, M. S., Patimah, I., Khaza'ai, H., Rahmat, A., & Abed, Y. (2017). Obesity & inflammation: The linking mechanism & the complications. *Archives of Medical Science*, 13(4), 851–863. <https://doi.org/10.5114/aoms.2016.58928>
- Elmore, S. A., Berridge, B. R., Boyle, M. C., Cora, M. C., Hoenerhoff, M. J., Kooistra, L., Laast, V. A., Morrison, J. P., Rao, D., Rinke, M., & Yoshizawa, K. (2013). Proceedings of the 2012 National Toxicology Program Satellite Symposium. *Toxicologic Pathology*, 41(2), 151–180. <https://doi.org/10.1177/0192623312467102>
- Esmawati, E. (2015). Pengaruh Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) Terhadap Kadar Glukosa Darah Dan Histologi Pankreas Tikus (*Rattus*

norvegicus) Yang Diinduksi Allkosan. *Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang*, 1–8.

- Filippatos, T. D., Derdemezis, C. S., Gazi, I. F., Nakou, E. S., Mikhailidis, D. P., & Elisaf, M. S. (2008). Orlistat-associated adverse effects and drug interactions: A critical review. *Drug Safety*, *31*(1), 53–65. <https://doi.org/10.2165/00002018-200831010-00005>
- Fioranelli, M., Rocchia, M. G., Flavin, D., & Cota, L. (2021). Regulation of inflammatory reaction in health and disease. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(10), 1–13. <https://doi.org/10.3390/ijms22105277>
- Florence, N. T., Benoit, M. Z., Jonas, K., Alexandra, T., Désiré, D. D. P., Pierre, K., & Théophile, D. (2014). Antidiabetic and antioxidant effects of *Annona muricata* (Annonaceae), aqueous extract on streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, *151*(2), 784–790. <https://doi.org/10.1016/J.JEP.2013.09.021>
- Guo, C. A., & Guo, S. (2017). Insulin receptor substrate signaling controls cardiac energy metabolism and heart failure. *Journal of Endocrinology*, *233*(3), R131–R143. <https://doi.org/10.1530/JOE-16-0679>
- Hafidz, K. A., Puspitasari, N., Azminah, Yanuar, A., Artha, Y., & Mun'Im, A. (2017). HMG-CoA reductase inhibitory activity of *Gnetum Gnemon* seed extract and identification of potential inhibitors for lowering cholesterol level. *Journal of Young Pharmacists*, *9*(4), 559–565. <https://doi.org/10.5530/jyp.2017.9.107>
- Hancock, C. R., Han, D. H., Chen, M., Terada, S., Yasuda, T., Wright, D. C., & Holloszy, J. O. (2008). High-fat diets cause insulin resistance despite an increase in muscle mitochondria. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *105*(22), 7815–7820. <https://doi.org/10.1073/pnas.0802057105>
- Held, P., & BioTek Instruments, I. (2015). An introduction to reactive oxygen species measurement of ROS in yeast cells. *TechNote*, 1–21. <https://www.biotek.com/resources/white-papers/an-introduction-to-reactive-oxygen-species-measurement-of-ros-in-cells/>
- Heymsfield, S. B., & Wadden, T. A. (2017). Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. *New England Journal of Medicine*, *376*(3), 254–266. <https://doi.org/10.1056/nejmra1514009>
- Huang, J.-P., Cheng, M.-L., Wang, C.-H., Shiao, M.-S., Chen, J.-K., & Hung, L.-M. (2016). High-fructose and high-fat feeding correspondingly lead to the development of lysoPC-associated apoptotic cardiomyopathy and adrenergic signaling-related cardiac hypertrophy. *International Journal of Cardiology*, *215*, 65–76. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.03.239>

- Iozzo, P. (2011). Myocardial, perivascular, and epicardial fat. *Diabetes Care*, 34(SUPPL. 2). <https://doi.org/10.2337/dc11-s250>
- Ishola, I. O., Awodele, O., Olusayero, A. M., & Ochieng, C. O. (2014). Mechanisms of analgesic and anti-inflammatory properties of *annona muricata* linn. (Annonaceae) fruit extract in rodents. *Journal of Medicinal Food*, 17(12), 1375–1382. <https://doi.org/10.1089/jmf.2013.0088>
- Jameson, L. (2017). *Harrison's endocrinology 4th Edition* (D. L. Kasper & S. L. Hauser (eds.); 4th ed.). McGraw-Hill Education.
- Jim, E. L. (2014). Metabolisme Lipoprotein. *Jurnal Biomedik (Jbm)*, 5(3). <https://doi.org/10.35790/jbm.5.3.2013.4335>
- Kementerian Kesehatan RI. (2018). Epidemi Obesitas. In *Jurnal Kesehatan* (pp. 1–8).
- Khan, M. N., Mobin, M., Mohammad, F., & Corpas, F. J. (2015). Reactive Nitrogen Species and Nitric Oxide. *Springer International Publishing Switzerland, January*, 1–252. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-17804-2>
- Klop, B., Elte, J. W. F., & Cabezas, M. C. (2013). Dyslipidemia in Obesity: Mechanisms and Potential Targets. *Nutrients*, 5(4), 1218–1240. <https://doi.org/10.3390/nu5041218>
- Li, W., Tang, R., Ouyang, S., Ma, F., Liu, Z., & Wu, J. (2017). Folic acid prevents cardiac dysfunction and reduces myocardial fibrosis in a mouse model of high-fat diet-induced obesity. *Nutrition and Metabolism*, 14(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12986-017-0224-0>
- Liu, Z., Patil, I. Y., Jiang, T., Sancheti, H., Walsh, J. P., Stiles, B. L., Yin, F., & Cadenas, E. (2015). High-fat diet induces hepatic insulin resistance and impairment of synaptic plasticity. *PLoS ONE*, 10(5), 1–16. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0128274>
- Loganathan, R., Bilgen, M., Al-Hafez, B., & Smirnova, I. V. (2006). Characterization of alterations in diabetic myocardial tissue using high resolution MRI. *International Journal of Cardiovascular Imaging*, 22(1), 81–90. <https://doi.org/10.1007/s10554-005-5386-6>
- Longo, M., Zatterale, F., Naderi, J., Parrillo, L., Formisano, P., Raciti, G. A., Beguinot, F., & Miele, C. (2019). Adipose tissue dysfunction as determinant of obesity-associated metabolic complications. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(9). <https://doi.org/10.3390/ijms20092358>
- Mackenbach, J. D., Rutter, H., Compennolle, S., Glonti, K., Oppert, J. M., Charreire, H., De Bourdeaudhuij, I., Brug, J., Nijpels, G., & Lakerveld, J. (2014). Obesogenic environments: A systematic review of the association between the physical environment and adult weight status, the SPOTLIGHT project. *BMC Public Health*, 14(1), 1–15. <https://doi.org/10.1186/1471-2458->

14-233

- Maulana, A., Lestari, R. D., & Damayanti, D. S. (2019). Efek Infusa Daun Sirsak (*Annona Muricata*) Pada Kadar Ldl Dan Hdl Serum Tikus Wistar (*Rattus Norvegicus*) Yang Diinduksi Diet Tinggi Lemak dan Fruktosa. *Jurnal Kedokteran Komunitas*, 7(1), 117–123.
- Medical Center, U. (2020). Masson trichrome stain. *University of Rochester, Ems 15510*, 0–2.
- Melmed, S., Polonsky, K. S., Larsen, P. R., & Kronenberg, H. M. (2011). Williams Textbook of Endocrinology. In *Bmj* (Vol. 308, Issue 6942). <https://doi.org/10.1136/bmj.308.6942.1512c>
- Mescher, A. L. (2013). *Junqueira's Basic Histology Text and Atlas* (13th ed.). McGraw-Hill Education.
- Moghadamtousi, S. Z., Fadaeinasab, M., Nikzad, S., Mohan, G., Ali, H. M., & Kadir, H. A. (2015). *Annona muricata* (Annonaceae): A review of its traditional uses, isolated acetogenins and biological activities. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(7), 15625–15658. <https://doi.org/10.3390/ijms160715625>
- Moghadamtousi, S. Z., Rouhollahi, E., Karimian, H., Fadaeinasab, M., Firoozinia, M., Abdulla, M. A., & Kadir, H. A. (2015). The chemopotential effect of *annona muricata* leaves against azoxymethane-induced colonic aberrant crypt foci in rats and the apoptotic effect of acetogenin *annonamuricin e* in HT-29 cells: A bioassay-guided approach. *PLoS ONE*, 10(4), 1–28. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122288>
- Muchtar, E., Blauwet, L. A., & Gertz, M. A. (2017). Restrictive cardiomyopathy: Genetics, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy. *Circulation Research*, 121(7), 819–837. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.310982>
- Netter, F. H. (2014). *NETTER: Atlas Anatomi Manusia Edisi Keenam* (J. T. Hansen, B. Benninger, & J. Brueckner-Collins (eds.); 6th ed.). Elsevier Inc. Seluruh.
- Phaniendra, A., Jestadi, D. B., & Periyasamy, L. (2015). Free Radicals: Properties, Sources, Targets, and Their Implication in Various Diseases. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 30(1), 11–26. <https://doi.org/10.1007/s12291-014-0446-0>
- Pizzino, G., Irrera, N., Cucinotta, M., Pallio, G., Mannino, F., Arcoraci, V., Squadrito, F., Altavilla, D., & Bitto, A. (2017). Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/8416763>
- Poma, E., Requis, E., Gordillo, G., & Fuertes, C. (2011). Estudio Fitoquímico Y

Actividad Antiinflamatoria De La *Annona Muricata* L. (Guanábana) De Cuzco
Phytochemical Study And Anti-Inflammatory Activity Of *Annona Muricata*
L. (Soursop) From Cuzco. *Ciencia e Investigación*, 14(2), 29–33.

Powell-Wiley, T. M., Poirier, P., Burke, L. E., Després, J. P., Gordon-Larsen, P.,
Lavie, C. J., Lear, S. A., Ndumele, C. E., Neeland, I. J., Sanders, P., & St-
Onge, M. P. (2021). Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific
Statement from the American Heart Association. *Circulation*, E984–E1010.
<https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000973>

Prahastuti, S. (2011). Konsumsi Fruktosa Berlebihan dapat Berdampak Buruk bagi
Kesehatan Manusia Consuming Excessive Amount of Fructose may Affect
Our Health. *Jkm*, 10(2), 173–189.

Reed, D. R., Duke, F. F., Ellis, H. K., Rosazza, M. R., Lawler, M. P., Alarcon, L.
K., & Tordoff, M. G. (2011). Body fat distribution and organ weights of 14
common strains and a 22-strain consomic panel of rats. *Physiology and
Behavior*, 103(5), 523–529. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.04.006>

Richard, D., Adam, W. V., & Mitchel, W. M. (2012). *Gray's Basic Anatomy* (2nd
ed.). Churchill Livingstone, an imprint of Elsevier Inc.

Riehle, C., & Abel, E. D. (2016). Insulin Signaling and Heart Failure. *Circulation
Research*, 118(7), 1151–1169.
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.306206>

Rochima, N. A., Hakim, R., & Damayanti, D. S. (2021). Ekstrak Etanol Dsun Sirsak
(*Annona muricata* L.) Sebagai Pengaktif LDL Receptor dan Penghambat
HMG-CoA Reductase secara insilico. *Jurnal Kedokteran Komunitas*, 1–11.

Rosyidah, I. (2015). Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona
muricata* L.) Terhadap Kadar Superoksida Dismutase (SOD) dan
Malondialdehyde (MDA) Mammae Mencit (*Mus musculus*) Betina Yang
Diinduksi 7,12-Dimetilbenz (α) Antrasen (DMBA) Secara In Vivo.
Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang, 12–56.

Sakinah, A., Purwanti, S., & Purnomo, Y. (2020). Efek Ekstrak Etanol Daun-Gedi
Merah (*Abelmoschus manihot* (L.) Medik) Terhadap-Kadar Tnf- α Jantung
Dan Nekrosis-Kardiomiosit Tikus Model Diabetes Melitus Tipe 2. *Universitas
Islam Malang*, 1–10.

Savini, I., Gasperi, V., & Catani, M. V. (2016). *Oxidative Stress and Obesity*.
Springer International Publishing Switzerland, January.
<https://doi.org/10.1007/978-3-319-19821-7>

Sherwood, L. (2014). Introduction to Human Physiology. In *Brooks/Cole, Cengage
Learning* (8th ed., Vol. 8, Issue 11). Brooks/Cole, Cengage Learning.
<https://doi.org/10.2105/ajph.38.11.1590-b>

Skibola, C. F., & Smith, M. T. (2000). Potential health impacts of excessive

- flavonoid intake. *Free Radical Biology and Medicine*, 29(3–4), 375–383. [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(00\)00304-X](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(00)00304-X)
- Sulistyowati, E., Hsu, J. H., Cheng, Y. Bin, Chang, F. R., Chen, Y. F., & Yeh, J. L. (2017). Indonesian herbal medicine prevents hypertension-induced left ventricular hypertrophy by diminishing NADPH oxidase-dependent oxidative stress. *Oncotarget*, 8(49), 86784–86798. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.21424>
- Tandelilin, R. T., Mun, T. S., & Haniastuti, T. (2020). Assessment of Karyorrhexis Incidence in Exfoliated Buccal Mucosa Epithelial Cells among Fuel Station Employees in Sleman, Special Region of Yogyakarta, Indonesia. *International Journal of Experimental Dental Science*, 9(2), 62–69. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10029-1216>
- Tappy, L., & Rosset, R. (2019). Health outcomes of a high fructose intake: the importance of physical activity. *Journal of Physiology*, 597(14), 3561–3571. <https://doi.org/10.1113/JP278246>
- Tavernarakis, N. (2007). Cardiomyocyte necrosis: Alternative mechanisms, effective interventions. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research*, 1773(4), 480–482. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2007.01.011>
- Ter Horst, K. W., & Serlie, M. J. (2017). Fructose consumption, lipogenesis, and non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrients*, 9(9), 1–20. <https://doi.org/10.3390/nu9090981>
- Thrisnadia, S., Damayanti, D. S., & Falyani, S. A. (2019). Efek Ekstrakair Daun Sirsak (*Annona Muricata* L.) Terhadap Kadar Superoxide Dismutase (Sod) Dan Malondialdehida (Mda) Jaringan Ginjal Kanan Tikus Wistaryang Diinduksidiet Tinggi Lemak Dan Tinggi. *Bio Kompementer Medicine*, 6(3). riset.unisma.ac.id
- Toplak, H., Hoppichler, F., Wascher, T. C., Schindler, K., & Ludvik, B. (2016). Obesity and type 2 diabetes. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 128(2), 196–200. <https://doi.org/10.1007/s00508-016-0986-9>
- Tracy, R. E., & Sander, G. E. (2011). Histologically measured cardiomyocyte hypertrophy correlates with body height as strongly as with body mass index. *Cardiology Research and Practice*, 1(1). <https://doi.org/10.4061/2011/658958>
- Trindade, R. C. P., de Souza Luna, J., de Lima, M. R. F., da Silva, P. P., & Santana, A. E. G. (2011). Larvicidal activity and seasonal variation of *Annona muricata* (Annonaceae) extract on *Plutella xylostella* (Lepidoptera: Plutellidae). *Revista Colombiana de Entomologia*, 37(2), 223–227.
- Usunobun, U., & Okolie, N. (2016). *Annona muricata* prevent hepatic fibrosis by enhancing lysosomal membrane stability and suppressing extracellular matrix protein accumulation. *International Journal of Medicine*, 4(1), 10.

<https://doi.org/10.14419/ijm.v4i1.5784>

- von Frankenberg, A. D., Marina, A., Song, X., Callahan, H. S., Kratz, M., & Utzschneider, K. M. (2017). A high-fat, high-saturated fat diet decreases insulin sensitivity without changing intra-abdominal fat in weight-stable overweight and obese adults. *European Journal of Nutrition*, 56(1), 431–443. <https://doi.org/10.1007/s00394-015-1108-6>
- Xue, M., & Jackson, C. J. (2015). Extracellular Matrix Reorganization During Wound Healing and Its Impact on Abnormal Scarring. *Advances in Wound Care*, 4(3), 119–136. <https://doi.org/10.1089/wound.2013.0485>
- Yumuk, V., Tsigos, C., Fried, M., Schindler, K., Busetto, L., Micic, D., & Toplak, H. (2015). European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obesity Facts*, 8(6), 402–424. <https://doi.org/10.1159/000442721>
- Yuniarti, L., Dewi, M. K., Lantika, U. A., & Bhatara, T. (2016). Potensi Ekstrak Air Daun Sirsak sebagai Penurun Kolesterol dan Pengendali Bobot Badan. *Acta VETERINARIA Indonesiana*, 4(2), 82–87. <https://doi.org/10.29244/avi.4.2.82-87>
- Zhang, Y. B., Meng, Y. H., Chang, S., Zhang, R. Y., & Shi, C. (2016). High fructose causes cardiac hypertrophy via mitochondrial signaling pathway. *American Journal of Translational Research*, 8(11), 4869–4880.
- Zhong, J., Rao, X., Deiuliis, J., Braunstein, Z., Narula, V., Hazey, J., Mikami, D., Needleman, B., Satoskar, A. R., & Rajagopalan, S. (2013). A potential role for dendritic cell/macrophage-expressing DPP4 in obesity-induced visceral inflammation. *Diabetes*, 62(1), 149–157. <https://doi.org/10.2337/db12-0230>
- Zwick, R. K., Guerrero-Juarez, C. F., Horsley, V., & Plikus, M. V. (2018). Anatomical, Physiological, and Functional Diversity of Adipose Tissue. *Cell Metabolism*, 27(1), 68–83. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.12.002>