



**EFEK EKSTRAK AIR DAUN *Annona muricata L.* PADA  
HISTOPATOLOGI ARTERI COCCYGEALIS TIKUS  
WISTAR YANG DIINDUKSI DIET TINGGI LEMAK  
TINGGI FRUKTOSA**

**SKRIPSI**

**Untuk Memenuhi Persyaratan  
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



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



**EFEK EKSTRAK AIR DAUN *Annona muricata* L. PADA  
HISTOPATOLOGI ARTERI COCCYGEALIS TIKUS  
WISTAR YANG DIINDUKSI DIET TINGGI LEMAK  
TINGGI FRUKTOSA**

**SKRIPSI**

**Untuk Memenuhi Persyaratan  
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh:

**ASTRI MAULIDYA AZHARI**

**21801101023**

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



**EFEK EKSTRAK AIR DAUN *Annona muricata* L. PADA  
HISTOPATOLOGI ARTERI COCCYGEALIS TIKUS  
WISTAR YANG DIINDUKSI DIET TINGGI LEMAK  
TINGGI FRUKTOSA**

**SKRIPSI**

**Untuk Memenuhi Persyaratan  
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



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

## RINGKASAN

**Astri Maulidya Azhari.** Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang, 03 Agustus 2022. Efek Ekstrak Air Daun *Annona muricata* L. pada Histopatologi Arteri Coccygealis Tikus Wistar yang Diinduksi Diet Tinggi Lemak Tinggi Fruktosa. Pembimbing 1: Dini Sri Damayanti. Pembimbing 2: Aris Rosidah

**Pendahuluan:** Diet tinggi lemak tinggi fruktosa (diet TLTF) dapat menyebabkan hiperlipidemia, peningkatan stress oksidatif dan aterosklerosis. Daun *A. Muricata* berpotensi sebagai antiaterogenik dengan menghambat disfungsi endotel, proliferasi sel otot polos dan matriks ekstraseluler. Namun efek pemberian infusa daun sirsak (IDS) pada tikus model obesitas dengan diet TLTF belum diketahui. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek tersebut pada rasio ketebalan dinding arteri, jumlah sel busa dan densitas kolagen arteri coccygealis tikus dengan diet TLTF.

**Metode:** Penelitian ini dilakukan dengan design *post test only-control group* dengan hewan coba tikus Wistar yang dibagi dalam 5 kelompok, yaitu kelompok normal (KN, n=5), kelompok positif (KP, n=5) dan kelompok IDS dosis I (100 mg/kgBB, n=5), II (200 mg/kgBB, n=5) dan III (400 mg/kgBB, n=5) yang diinduksi diet TLTF dan IDS selama 10 minggu. Hewan coba dikorbankan dan diambil arteri coccygealis dan dibuat sediaan histologi dengan pewarnaan *Hematoxylin Eosin* dan *Masson Trichome*. Penghitungan rasio ketebalan dinding terhadap diameter lumen diukur dengan pembesaran 100x, sedangkan jumlah sel busa diukur dan densitas kolagen pada 400x. Data dianalisa dengan menggunakan *Oneway ANOVA* dilanjutkan dengan uji LSD dan  $p < 0,05$  dianggap signifikan.

**Hasil:** Pemberian IDS dosis I, II dan III secara signifikan menurunkan rasio ketebalan dinding terhadap diameter lumen arteri sekitar 29-50% dibandingkan kelompok positif ( $p=0,01$ ) dan menurunkan jumlah sel busa sekitar 51-75% ( $p=0,00$ ) dengan efek terkuat pada dosis III, sedangkan densitas jaringan ikat kolagen menurun sekitar 33-58% ( $p=0,00$ ) dengan efek terkuat pada dosis II.

**Simpulan:** Infusa daun *A. muricata* mampu menurunkan rasio ketebalan dinding terhadap diameter lumen arteri, jumlah sel busa dan densitas jaringan ikat kolagen.

**Kata Kunci:** Daun *A. muricata*, Diet Tinggi Lemak Tinggi Fruktosa, Ketebalan Dinding, Diameter Lumen, Sel Busa, Densitas Kolagen.

## SUMMARY

**Astri Maulidya Azhari.** Faculty of Medicine, Islamic University of Malang, 03 August 2022. Effect of *Annona muricata L.* Leaf Water Extract on Histopathology of Wistar Rat Coccyeal Artery Induced by High Fat High Fructose Diet. Supervisor 1: Dini Sri Damayanti. Supervisor 2: Aris Rosidah

**Background:** High-fat high-fructose diet (HFHF diet) can cause hyperlipidemia, increased oxidative stress and atherosclerosis. *A. muricata* leaves have the potential to be antiatherogenic by inhibiting endothelial dysfunction, smooth muscle cell and the extracellular matrix proliferation. However, the effect of giving soursop leaf infusion (SLI) in obesity rats model with HFHF diet is not yet known. This study aimed to determine the effect on the ratio of wall thickness, foam cell number and collagen density tail artery of rats with the HFHF diet.

**Method:** This study was conducted with a post-test only-control group design with Wistar rat as experimental animals which were divided into 5 groups, namely normal group (KN, n= 5), obese group (KP, n= 5) and the SLI group dose I (100 mg/kgBW, n=5), II (200 mg/kgBW, n=5) and III (400 mg/kgBW, n=5) which were induced by HFHF and SLI diet for 10 weeks. Animals were sacrificed and taken the coccyeal artery and made histological preparations with Hematoxylin Eosin and Masson Trichome staining. The calculation of the ratio of wall thickness to lumen diameter was measured by 100x magnification, while foam cell count and collagen density were measured at 400x. The data were analyzed using Oneway ANOVA followed by the LSD test and  $p < 0.05$  was considered significant.

**Results:** The group of SLI doses I, II and III significantly decreased the ratio of wall thickness to the diameter of the arterial lumen approximately 29-50% compared to the obesity group ( $p=0.01$ ) and decreased the number of foam cells approximately 51-75% ( $p=0.00$ ) with the strongest effect at dose III, while the density of collagen connective tissue decreased approximately 33-58% ( $p=0.00$ ) with the strongest effect at dose II.

**Conclusion:** *A. muricata* leaf infusion is able to decrease the ratio of wall thickness to the diameter of arterial lumen, the number of foam cells and the collagen connective tissue density.

**Keywords:** *A. muricata Leaf, High Fat High Fructose Diet, Wall Thickness, Lumen Diameter, Foam Cell, Collagen Density*



## BAB I PENDAHULUAN

### 1. 1 Latar Belakang

Obesitas didefinisikan sebagai keadaan dimana terjadi penumpukan lemak yang berlebihan akibat ketidakseimbangan asupan energi (energi *intake*) dan energi yang digunakan (energi *expenditure*) dalam waktu lama (Kemenkes RI, 2018). Prevalensi obesitas di Indonesia mengalami peningkatan hingga 28,7% pada orang dewasa usia 18 tahun ke atas. Pada tahun 2017 lebih dari 4 (empat) juta orang di dunia meninggal akibat obesitas (Kemenkes RI, 2018; WHO, 2020). Obesitas merupakan salah satu faktor risiko terjadinya aterosklerosis yang dapat memicu terjadinya penyakit kardiovaskular terutama penyakit jantung koroner dan stroke. Di Indonesia, telah dilaporkan 470.000 kematian setiap tahunnya akibat penyakit jantung koroner dan stroke (Hussain *et al.*, 2016).

Asupan tinggi lemak dan tinggi fruktosa dapat menyebabkan akumulasi adiposit yang menginduksi obesitas. Asupan yang tinggi tersebut juga dapat meningkatkan ester kolesterol terutama LDL, trigliserida, dan kadar ROS (Kolderup & Svihus, 2015; Steinberg, 2009). Selain itu, sekresi dan koordinasi adipokin juga abnormal sehingga memicu terjadinya disfungsi sel endotel dan menyebabkan penetrasi lipid terutama kolesterol LDL (Yoo & Choi, 2014). LDL akan masuk ke subendotel dan mengalami proses oksidasi membentuk *oxidized-LDL*. Makrofag kemudian memfagosit *ox-LDL* melalui *scavenger receptor* dan membentuk sel busa (Rocha & Libby, 2009). Disfungsi sel endotel juga menghambat pengeluaran NO sehingga terjadi proliferasi sel otot polos yang dikendalikan oleh angiotensin II, PDGF dan IGF-1 (Bennett *et al.*, 2016). Sel otot polos akan memproduksi matriks ekstraseluler yang kemudian membentuk *fibrous*

cap. Fibroblas pada tunika adventisia juga berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi miofibroblas yang menginduksi pembentukan matriks ekstraseluler (Milutinović *et al.*, 2020). Kumpulan dari sel busa, sel otot polos dan matriks ekstraseluler tersebut akan menyebabkan penebalan pada dinding dan penyempitan lumen pembuluh darah (Lintong, 2013; Rocha & Libby, 2009).

Berdasarkan rekomendasi dari *modern nutritional science*, pencegahan dan pengobatan pada penyakit vaskular dapat menggunakan asupan fitokimia dari tanaman herbal (Sulistiyowati *et al.*, 2022). Salah satu tanaman herbal yang dapat digunakan adalah tanaman sirsak (*Annona muricata L.*) yang mengandung senyawa aktif: acetogenin, flavonoid, fenolik, alkaloid, terpenoid (Coria-Téllez *et al.*, 2018; Damayanti *et al.*, 2020). Beberapa senyawa aktif tersebut memiliki efek antioksidan (Coria-Téllez *et al.*, 2018), antikanker (Yajid *et al.*, 2018), antibakterial (Abdel-Rahman *et al.*, 2019), dan antiinflamasi (Abdul Wahab *et al.*, 2018). Daun *A. muricata* mengandung tinggi flavonoid yang memiliki efek antioksidan dan berperan penting untuk mencegah aterosklerosis (Coria-Téllez *et al.*, 2018; Onuka *et al.*, 2015). Mekanisme antioksidan dalam meredam radikal bebas yakni dengan memunguti ion hidrogen yang elektronnya tidak berpasangan (*oxygen-free radicals*), dimana mekanisme ini disebut dengan *radical scavenger* (Halliwell, 1999). Tingginya kadar LDL didalam darah menyebabkan molekul LDL mudah teroksidasi membentuk *ox-LDL* sehingga memicu stress oksidatif (Sinatra & DeMarco, 1995). Senyawa aktif *A. muricata* diyakini mampu menghambat stress oksidatif pada sel endotel pembuluh darah akibat terbentuknya *ox-LDL* melalui mekanisme *radical scavenger* (Muthu & Durairaj, 2015). Pemberian ekstrak daun *A. muricata* selama 14 hari pada tikus Wistar dengan diet

lemak babi selama 14 hari didapatkan gambaran histologi tidak terdapat sel-sel busa pada lapisan tunika intima dan media (Maramis *et al.*, 2014). Dalam penelitian Nurhardiyanti *et al.*, (2019) juga dilaporkan bahwa pemberian ekstrak air daun *A. muricata* pada dosis 200mg/kgBB mampu menurunkan luas area kolagen arteri renalis pada tikus Wistar jantan model dislipidemia (Nurhardiyanti *et al.*, 2019).

Berdasarkan pemaparan tersebut, maka peneliti tertarik melakukan penelitian mengenai efek pemberian ekstrak air daun *A. muricata* terhadap perubahan histopatologi arteri coccygealis tikus Wistar dengan diet tinggi lemak dan tinggi fruktosa. Penelitian menggunakan organ arteri tikus pada bagian ekor sebagai arteri perifer yang terbesar (Hadjisterkotis *et al.*, 2020) dan dilakukan pengamatan perubahan struktur histologi arteri coccygealis dengan pengukuran rasio ketebalan dinding dengan diameter lumen arteri coccygealis, penghitungan jumlah sel busa, dan densitas jaringan kolagen.

## 1. 2 Rumusan Masalah

- 1.2.1 Apakah ekstrak air daun *Annona muricata L.* menurunkan rasio ketebalan dinding dengan diameter lumen arteri coccygealis pada tikus diet tinggi lemak tinggi fruktosa ?
- 1.2.2 Apakah ekstrak air daun *Annona muricata L.* menurunkan jumlah sel busa pada arteri coccygealis pada tikus diet tinggi lemak tinggi fruktosa ?
- 1.2.3 Apakah ekstrak air daun *Annona muricata L.* menurunkan densitas jaringan kolagen arteri coccygealis pada tikus diet tinggi lemak tinggi fruktosa ?



### 1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan antara lain :

- 1.3.1. Membuktikan pengaruh ekstrak air daun *Annona muricata L.* terhadap rasio ketebalan dinding dengan diameter lumen arteri coccygealis tikus dengan diet tinggi lemak tinggi fruktosa.
- 1.3.2. Membuktikan pengaruh ekstrak air daun *Annona muricata L.* terhadap jumlah sel busa pada arteri coccygealis tikus dengan diet tinggi lemak tinggi fruktosa.
- 1.3.3. Membuktikan pengaruh ekstrak air daun *Annona muricata L.* terhadap kolagen arteri coccygealis tikus dengan diet tinggi lemak tinggi fruktosa.

### 1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan bisa menjadi dasar teori efek ekstrak daun *Annona muricata L.* pada perubahan struktur pembuluh darah akibat obesitas dan menjadi dasar pengembangan pemanfaatan herbal ekstrak daun *Annona muricata L.* sebagai salah satu alternatif pencegahan komplikasi aterosklerosis pada obesitas.

## BAB VII KESIMPULAN & SARAN

### 7.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan diatas dapat disimpulkan bahwa:

1. Pemberian diet TLTF mampu meningkatkan rasio ketebalan dinding terhadap diameter lumen arteri, jumlah sel busa dan densitas jaringan ikat kolagen arteri coccygealis dibandingkan kelompok normal.
2. Pemberian infusa daun *A. muricata* secara signifikan menurunkan rasio ketebalan dinding terhadap diameter lumen arteri seiring penambahan dosis dengan efek terkuat pada dosis 400 mg/kgBB.
3. Pemberian infusa daun *A. muricata* secara signifikan menurunkan jumlah sel busa seiring penambahan dosis dengan efek terkuat pada dosis 400 mg/kgBB.
4. Pemberian infusa daun *A. muricata* secara signifikan menurunkan densitas jaringan ikat kolagen pada arteri coccygealis seiring penambahan dosis dengan efek terkuat pada dosis 200 mg/kgBB.

### 7.2 Saran

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disarankan bahwa:

1. Melakukan penelitian lebih lanjut dengan komposisi diet yang lebih rendah pada kelompok normal dan induksi peningkatan aktivitas pada hewan coba.
2. Melakukan penelitian serupa dengan menambah kelompok perlakuan dan membuat jarak antar dosis IDS tidak terlalu banyak.
3. Melakukan penelitian lebih lanjut dengan metode *in silico* untuk mengetahui mekanisme kerja senyawa aktif pada daun *A. muricata*.

## 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.
- Abdel-Rahman, T., Hussein, A.-S., Beshir, S., Hamed, A. R., Ali, E., & El-Tanany, S. S. (2019). Antimicrobial Activity of Terpenoids Extracted from *Annona muricata* Seeds and its Endophytic *Aspergillus niger* Strain SH3 Either Singly or in Combination. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 7(19), 3127–3131.
- Abdul Wahab, S. M., Jantan, I., Haque, M. A., & Arshad, L. (2018). Exploring the Leaves of *Annona muricata L.* as a Source of Potential Anti-inflammatory and Anticancer Agents. *Frontiers in Pharmacology*, 9, 661.
- Adeyemi, D. O., Komolafe, O. A., Adewole, O. S., Obuotor, E. M., & Adenowo, T. K. (2008). Anti hyperglycemic activities of *Annona muricata (Linn.)*. *African Journal of Traditional, Complementary, and Alternative Medicines : AJTCAM*, 6(1), 62–69.
- Al-Mamari, A. (2009). Atherosclerosis and physical activity. *Oman Medical Journal*, 24(3), 173–178.
- Amelia, J. (2019). Manfaat Ekstrak Air Green Tea (*Camellia sinensis*) Terhadap Jumlah Sel Neutrofil Dan Foam Cell Makrofag Pada Tikus Wistar Model Diabetes Melitus Tipe-2 dengan Oral Candidiasis. 1–117.
- Amsterdam, E. A., Hyson, D., & Kappagoda, C. T. (1994). Nonpharmacologic therapy for coronary artery atherosclerosis: results of primary and secondary prevention trials. *American Heart Journal*, 128(6 Pt 2), 1344–1352.
- 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.

- Ariyadi, T., & Suryono, H. (2017). Kualitas Sediaan Jaringan Kulit Metode Microwave dan Conventionla Histoprocessing Pewarnaan Hematoxylin Eosin. *Jurnal Labora Medika Vol, 1*(1), 7–11.
- 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.
- Bennett, M. R., Sinha, S., & Owens, G. K. (2016). Vascular Smooth Muscle Cells in Atherosclerosis. *Circulation Research, 118*(4), 692–702.
- Bergheanu, S. C., Bodde, M. C., & Jukema, J. W. (2017). Pathophysiology and Treatment of Atherosclerosis: Current View and Future Perspective on Lipoprotein Modification Treatment. *Netherlands Heart Journal : Monthly Journal of the Netherlands Society of Cardiology and the Netherlands Heart Foundation, 25*(4), 231–242.
- Bouin, S., Scientific, F., Weigert, M., Solution, I. H., Weigert, W. M., & Equal, I., & H. (2020). Masson trichrome stain. *University of Rochester, Ems 15510*, 0–2.
- Celep, G.S., Rastmanesh, R., & Bozoğlu, F. (2015). Fructose Metabolism and Health Risks. *Journal of Obesity & Weight Loss Therapy, 05*(01), 2–5.
- Choy, K. W., Murugan, D., Leong, X.-F., Abas, R., Alias, A., & Mustafa, M. R. (2019). Flavonoids as Natural Anti-Inflammatory Agents Targeting Nuclear Factor-Kappa B (NFκB) Signaling in Cardiovascular Diseases: A Mini Review. *Frontiers in Pharmacology, 10*, 1295.
- Coria-Téllez, A. V., Montalvo-Gonzalez, 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.
- Damayanti, D. S., Kusuma, H. M. S. C., Nurdiana, & Soeadmadji, D. W. (2019a). Effects of soursop (*Annona muricata*) leaf water extract (SLWE) on body

weight, leptin and TNF  $\alpha$  plasma levels of rats with high fat and high fructose (HFHF) Diet. *Journal of Global Pharma Technology*, 11(4), 162–173.

Damayanti, D. S., Kusuma, H. M. S. C., & Soeatmadji, D. W. (2019b). 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. *International Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 4(6), 4–11.

\_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_, & \_\_\_\_\_. (2019c). The potency of soursop leaf water extract on activating GLP-1R, inhibiting DPP4 and FOXO1 protein based on in silico analysis. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 11(Special Issue 6), 72–79.

Damayanti, D. S., Kusuma, H. M. S. C., Nurdiana, & Soeatmadji, D. W. (2020). Efek Pemberian Ekstrak Air Daun Sirsak (*Annona muricata*) Mencegah Resistensi Insulin Melalui Penghambatan DPP4 pada Tikus Wistar Jantan. *Disertasi, Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran Minat Biomedik Jurusan Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya*.

De Q. Pinto, a C., Cordeiro, M. C. R., De Andrade, S. R. M., Ferreira, F. R., De C. Filgueiras, H. a, Alves, R. E., & Kinpara, D. I. (2005). *Fruits for the Future 5: Annona species*.

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.

Emery, C. F., Olson, K. L., Lee, V. S., Habash, D. L., Nasar, J. L., & Bodine, A. (2015). Home environment and psychosocial predictors of obesity status among community-residing men and women. *International Journal of Obesity* (2005), 39(9), 1401–1407.

Feinman, R. D., & Fine, E. J. (2013). Fructose in perspective. *Nutrition & Metabolism*, 10(1), 45.



- Fitriyah, N. Y. A., Amalia, Y., & Purnomo, Y. (2020). Efek Ekstrak Etanol Daun Gedi Merah (*Abelmoschus manihot* (L.) Medik) terhadap Kadar TNF- $\alpha$  Jaringan dan Diameter Lumen Aorta Tikus Model Diabetes Melitus. *Jurnal Kedokteran Komunitas*, 8(2), 1–7.
- Gadde, K. M., Martin, C. K., Berthoud, H. R., & Heymsfield, S. B. (2018). Obesity: Pathophysiology and Management. In *Journal of the American College of Cardiology*.
- Ghani, L., Susilawati, M. D., & Novriani, H. (2016). Faktor Risiko Dominan Penyakit Jantung Koroner di Indonesia. *Buletin Penelitian Kesehatan*, 44(3).
- Gupta, K. K., Ali, S., & Sanghera, R. S. (2019). Pharmacological Options in Atherosclerosis: A Review of the Existing Evidence. *Cardiology and Therapy*, 8(1), 5–20.
- Gyamfi, K., Sarfo, D. K., Nyarko, B. J. B., & Akaho, E. K. H. (2011). Assessment of elemental content in the fruit of Graviola plant, *Annona muricata*, from some selected communities in Ghana by instrumental neutron activation analysis. *Elixir Food Science*, 41(January), 5671–5675.
- Hadjisterkotis, E., Konstantinou, G., Sanna, D., Pirastru, M., & Mereu, P. (2020). First mtDNA Sequences and Body Measurements for *Rattus norvegicus* from the Mediterranean Island of Cyprus. *Life (Basel, Switzerland)*, 10(8), 136.
- Hall, J. E., & Hall, M. E. (2021). Guyton and Hall: Textbook of Medical Physiology 14th Edition. *Elsevier*.
- Halliwell, B. (1999). Antioxidant defence mechanisms: From the beginning to the end (of the beginning). *Free Radical Research*, 31(4), 261–272.
- Hariri, N., & Thibault, L. (2010). High-fat diet-induced obesity in animal models. *Nutrition Research Reviews*, 23(2), 270–299.
- Hollander, W. (1976). Role of hypertension in atherosclerosis and cardiovascular disease. *The American Journal of Cardiology*, 38(6), 786–800.
- Hussain, M. A., Mamun, A. Al, Peters, S. A. E., Woodward, M., & Huxley, R. R.

- (2016). The burden of cardiovascular disease attributable to major modifiable risk factors in Indonesia. *Journal of Epidemiology*, 26(10), 515–521.
- Indriyani, D. F., Hidayah, F., & Damayanti, D. S. (2019). Efek Ekstrak Air Daun (*Annona muricata L.*) Terhadap Kadar Kolesterol Total dan Trigliserida Serum Tikus Wistar yang Diinduksi Diet Tinggi Lemak dan Tinggi Fruktosa. *Jurnal Biokomplementer Medicine*, 6(3), 214–223.
- Jamkhande, P. G., Chandak, P. G., Dhawale, S. C., Barde, S. R., Tidke, P. S., & Sakhare, R. S. (2014). Therapeutic approaches to drug targets in atherosclerosis. *Saudi Pharmaceutical Journal: SPJ: The Official Publication of the Saudi Pharmaceutical Society*, 22(3), 179–190.
- Kementerian Kesehatan RI. (2018). Epidemi Obesitas. In *Jurnal Kesehatan* (pp. 1–8).
- Kolderup, A., & Svihus, B. (2015). Fructose Metabolism and Relation to Atherosclerosis, Type 2 Diabetes, and Obesity. *Journal of Nutrition and Metabolism*.
- Krisna, P. A., Ratnawati, R., Norahmawati, E. (2015). Pengaruh Theaflavin Teh Hitam (*Camellia sinensis*) Gambung, Jawa Barat terhadap Ketebalan Dinding Aorta Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) yang Diberi Diet Atherogenik. *Majalah Kesehatan FKUB*, 2(2), 62–69.
- Kumar, S., & Pandey, A. K. (2013). Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview. *TheScientificWorldJournal*, 2013, 162750.
- Kwaifa, I. K., Bahari, H., Yong, Y. K., & Md Noor, S. (2020). Endothelial dysfunction in obesity-induced inflammation: Molecular mechanisms and clinical implications. *Biomolecules*, 10(2).
- Lacolley, P., Regnault, V., Nicoletti, A., Li, Z., & Michel, J.-B. (2012). The vascular smooth muscle cell in arterial pathology: a cell that can take on multiple roles. *Cardiovascular Research*, 95(2), 194–204.
- Leclercq, F. (2015). [Anatomy and physiology of the heart and coronary arteries]. *Soins; la revue de reference infirmiere*, 793, 28–31.

- 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), 1–8.
- Lintong, P. (2013). Perkembangan Konsep Patogenesis Aterosklerosis. *Jurnal Biomedik (Jbm)*, 1(1).
- Lisabilla, F. A. (2018). Efektivitas Pemberian Ekstrak Alga Coklat (*Sargassum sp.*) Terhadap Ketebalan Dinding Aorta Tikus Wistar Model Hewan Aterosklerosis dengan Diet Aterogenik. 2(1), 41–49.
- Listianasari, Y., Dirgahayu, P., Wasita, B., & Nuhriawangsa, A. M. P. (2017). Efektifitas Pemberian Jus Labu Siam (*Sechium Edule*) Terhadap Profil Lipid Tikus (*Rattus norvegicus*) Model Hiperlipidemia. *Nutrition and Food Research*, 40(1), 35–43.
- Ma'rufa, P. L., Herbani, M., & Wahyuningsih, D. (2018). Efek Ekstrak Air Kombinasi Daun Jati Belanda, Kemuning, dan Rimpang Bangle Terhadap Ketebalan dan Luas Area Kolagen pada Aorta Tikus Model Aterosklerosis. *Skripsi, Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang*.
- Manarizki, W. A. (2019). Optimasi Pemisahan Acetogenin Pada Daun Sirsak (*Annona muricata Linn.*) Secara Kromatografi Lapis Tipis Berdasarkan Jenis Pelarut dan Waktu Ekstraksi Ultrasonik. *Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang*, 8(5), 55.
- Maramis, R., Kaseke, M., & Tanudjadja, G. N. (2014). Gambaran Histologi Aorta Tikus Wistar dengan Diet Lemak Babi Setelah Pemberian Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata L.*). *Jurnal E-Biomedik*, 2(2), 431–435.
- Martínez-González, M. A., Martínez, J. A., Hu, F. B., Gibney, M. J., & Kearney, J. (1999). Physical inactivity, sedentary lifestyle and obesity in the European Union. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders : Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 23(11), 1192–1201.
- Matsuzawa, Y., Shimomura, I., Nakamura, T., Keno, Y., & Tokunaga, K. (1994).

Pathophysiology and pathogenesis of visceral fat obesity. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 24 Suppl, S111-6.

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.

Megasari, N. L. (2009). Pengaruh Lama Stress dan Diet Atherogenik Terhadap Pembentukan Foam Cell Pada Arteri Koroner Jantung Tikus Putih (*Rattus norvegicus* galur Sprague Dawley). *Undergraduate Thesis, Jurusan Biologi Fakultas Sains Dan Teknologi UIN Maulana Malik Ibrahim Malang*.

Melmed, S., K. S., Polonsky, P. Reed Larsen, H. M. K., & Edition, P. E. 13th. (2016). Williams Textbook of Endocrinology. *Acta Endocrinologica (Bucharest)*, 12(1), 113–113.

Milutinović, A., Šuput, D., & Zorc-Pleskovič, R. (2020). Pathogenesis of atherosclerosis in the tunica intima, media, and adventitia of coronary arteries: An updated review. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, 20(1), 21–30.

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.

Murray, Robbert K., David A.B., Katheen M.B., Peter J.K., Victor W.R., & P. A. W. (2016). Harper's biochemistry 24th edition. In *Biochemical Education* (Vol. 24, Issue 4).

Murwani, S., Ali, M., & Muliarta, K. (2006). Diet Aterogenik pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus* Strain Wistar) Sebagai Model Hewan Aterosklerosis. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*, 22(1), 7.

Mutakin, M., Fauziati, R., Fadhilah, F. N., Zuhrotun, A., Amalia, R., & Hadisaputri, Y. E. (2022). Pharmacological Activities of Soursop (*Annona*

*muricata* Lin.). *Molecules (Basel, Switzerland)*, 27(4), 1201.

- Muthu, S., & Durairaj, B. (2015). Evaluation of antioxidant and free radical scavenging activity of *Annona muricata*. *European Journal of Experimental Biology*, 5(3), 39–45.
- MZ, S., Nurhayani, & Sinaga, S. D. (2016). Ekstraksi Acetogenin dari Daun dan Biji Sirsak (*Annona muricata* L) dengan Pelarut Aseton. *Jurnal Teknik Kimia USU*, 5, 38–42.
- Nakanishi, R., Baskaran, L., Gransar, H., Budoff, M. J., Achenbach, S., Al-Mallah, M., Cademartiri, F., Callister, T. Q., Chang, H.-J., Chinnaiyan, K., Chow, B. J. W., DeLago, A., Hadamitzky, M., Hausleiter, J., Cury, R., Feuchtner, G., Kim, Y.-J., Leipsic, J., Kaufmann, P. A., ... Berman, D. S. (2017). Relationship of Hypertension to Coronary Atherosclerosis and Cardiac Events in Patients With Coronary Computed Tomographic Angiography. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 70(2), 293–299.
- Ness-Abramof, R., & Apovian, C. M. (2005). Drug-induced weight gain. *Drugs of Today (Barcelona, Spain : 1998)*, 41(8), 547–555.
- Novelli, E. L. B., Diniz, Y. S., Galhardi, C. M., Ebaid, G. M. X., Rodrigues, H. G., Mani, F., Fernandes, A. A. H., Cicogna, A. C., & Novelli Filho, J. L. V. B. (2007). Anthropometrical parameters and markers of obesity in rats. *Laboratory Animals*, 41(1), 111–119.
- Nurhardiyanti, S. W., Amalia, Y., & Damayanti, D. S. (2019). Efek Ekstrak Air Daun Sirsak (*Annona muricata*. L) Terhadap Luas Area Kolagen Arteri Renalis dan Diameter Glomerulus Ginjal Sinistra Tikus Wistar Model Dislipidemia. *Skripsi. Jurusan Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang*, 1–10.
- Onuka, A., Njoku, C., Nwanegwo, C., & Nwafor, A. (2015). Effect of aqueous extract of *Annona muricata* seed on atherogenicity in streptozotocin-induced diabetic rats. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 9, 745–755.
- Pahwa, R., & Jialal, I. (2021). *Atherosclerosis*.



- Panuganti, K. K., Nguyen, M., & Kshirsagar, R. K. (2021). *Obesity*.
- Pertiwi, W., Arisanty, D., & Linosefa, L. (2020). Pengaruh Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata lin*) Terhadap Viabilitas Cell Line Kanker Payudara T47D Secara In Vitro. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 9(1S), 165–170.
- 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.
- Poznyak, A., Grechko, A. V, Poggio, P., Myasoedova, V. A., Alfieri, V., & Orekhov, A. N. (2020). The Diabetes Melitus-Atherosclerosis Connection: The Role of Lipid and Glucose Metabolism and Chronic Inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(5), 1835.
- Rafieian-Kopaei, M., Setorki, M., Doudi, M., Baradaran, A., & Nasri, H. (2014). Atherosclerosis: process, indicators, risk factors and new hopes. *International Journal of Preventive Medicine*, 5(8), 927–946.
- Rahmawati, Y. W., Ulfa, E. U., & Rachmawati, E. (2016). Pengaruh Ekstrak Metanol Daun Kayu Kuning (*Arcangelisia flava (L.) Merr*) terhadap Histopatologi Aorta Tikus Wistar Hiperlipidemia. *E-Jurnal Pustaka Kesehatan*, 4(2), 241–248.
- Razani, B., Chakravarthy, M. V, & Semenkovich, C. F. (2008). Insulin resistance and atherosclerosis. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 37(3), 603–621, viii.
- Rizal Zet, Surya Dharma, R. (2015). Uji Efek Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona muricata l.*) Terhadap Aterosklerosis Arteri Koroner Burung Puyuh Jantan. *Jurnal Farmasi Higea*, 7(1), 74–81.
- Rocha, V. Z., & Libby, P. (2009). Obesity, inflammation, and atherosclerosis. *Nature Reviews Cardiology*, 6(6), 399–409.
- Romadanu, R., Hanggita, S., & Lestari, S. (2014). Pengujian Aktivitas Antioksidan Ekstrak Bunga Lotus (*Nelumbo nucifera*). *Jurnal Fishtech*,

3(1), 1–7.

Ross, R. (1999). Atherosclerosis--an inflammatory disease. *The New England Journal of Medicine*, 340(2), 115–126.

Saladin, K. S., Gan, C. A., & Cushman, H. N. (2018). *Essentials of Anatomy & Physiology (2nd edition)*.

Santi, Ika Wulan; Radjasa, Ocky Karna; Widowati, I. (2014). Potensi Rumput Laut *Sargassum Duplicatum* Sebagai Sumber Senyawa Antifouling. 3, 274–284.

Sarwono, J. (2011). Get to know the path of Analysis: History, Understanding, and Application, Scientific Journal of Business Management. *Jurnal Ilmiah Manajemen Bisnis*, 11(2), 285–296.

Siasos, G., Tsigkou, V., Kokkou, E., Oikonomou, E., Vavuranakis, M., Vlachopoulos, C., Verveniotis, A., Limperi, M., Genimata, V., Papavassiliou, A. G., Stefanadis, C., & Tousoulis, D. (2014). Smoking and atherosclerosis: mechanisms of disease and new therapeutic approaches. *Current Medicinal Chemistry*, 21(34), 3936–3948.

Sinatra, S. T., & DeMarco, J. (1995). Free radicals, oxidative stress, oxidized low density lipoprotein (LDL), and the heart: Antioxidants and other strategies to limit cardiovascular damage. *Connecticut Medicine*, 59(10), 579–588.

Skibola, C. F., & Smith, M. T. (2000). Potential health impacts of excessive flavonoid intake. *Free Radical Biology and Medicine*, 29(3–4), 375–383.

Soekaryo, E., Setyahadi, S., & Simanjuntak, P. (2017). Isolasi dan Identifikasi Senyawa Aktif Fraksi Etanol Daun Sirsak ( *Annona muricata* Linn .) Sebagai Anti Inflamasi Penghambat Enzim Siklooksigenase-2 ( COX-2 ) Secara In Vitro. *Program Studi Magister Ilmu Kefarmasian Fakultas Farmasi Universitas Pancasila Jakarta*, 6(2), 139–144.

Steinberg, D. (2009). The LDL modification hypothesis of atherogenesis: an update. *Journal of Lipid Research*, 50 Suppl(Suppl), S376–S381.

- Sulistiyowati, E., Hsu, J.-H., Lee, S.-J., Huang, S.-E., Sihotang, W. Y., Wu, B.-N., Dai, Z.-K., Lin, M.-C., & Yeh, J.-L. (2022). Potential Actions of Baicalein for Preventing Vascular Calcification of Smooth Muscle Cells In Vitro and In Vivo. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(10).
- Sulistiyowati, E., Jan, R.-L., Liou, S.-F., Chen, Y.-F., Wu, B.-N., Hsu, J., & Yeh, J.-L. (2019). Vasculoprotective effects of *Centella asiatica*, *Justicia gendarussa* and *Imperata cylindrica* decoction via the NOXs-ROS-NF- $\kappa$ B pathway in spontaneously hypertensive rats. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 10.
- Susanti, N., Rahmawati, E., & Kristanti, R. A. (2019). Efek Diet Tinggi Fruktosa terhadap Profil Lipid Tikus *Rattus norvegicus* Strain Wistar. *Journal of Islamic Medicine*, 3(2), 26–35.
- Tennant, M., & McGeachie, J. K. (1990). Blood Vessel Structure and Function: a Brief Update on Recent Advances. *Australian and New Zealand Journal of Surgery*.
- Thaker, V. V. (2017). Genetic and Epigenetic Causes of Obesity. *Adolescent Medicine: State of the Art Reviews*, 28(2), 379–405.
- Triliana, R., Soeatmadji, D. W., & Kalim, H. (2012). Pengaruh Terapi Suplementasi Fitosterol pada Profil Lemak Plasma, Kadar Apolipoprotein (Apo) B-48, dan Penghitungan Sel Busa Aorta Tikus Pascadiet Atherogenik. *The Journal of Experimental Life Sciences*, 2(2), 70–81.
- 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.
- Utami, N. (2017). Hubungan Pola Makan dan Aktivitas Fisik Terhadap Kejadian Overweight. *Universitas Indoonesia*, 2, 7–25.
- Victor P. Eroschenko, P. (2015). *diFiore's Atlas of Histology with Functional Correlation 11th ed.*
- Vijayameena, C., Subhashini, G., Loganayagi, M., & Ramesh, B. (2013).

Phytochemical screening and assessment of antibacterial activity for the bioactive compounds in *Annona muricata*. *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*, 2(1), 1–8.

Warganegara, E., Hanna Mutiara, & Ocsi Zara Zettira. (2019). Pengaruh Pemberian Ekstrak Bekatul Beras Merah Terhadap Perubahan Diameter Lumen Arteri Koronaria Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan galur Sprague-Dawley yang Diinduksi PaparanAsap Rokok Kretek. *Majority, Volume 8 N*, 167–172.

Welinsa, F., Asni, E., Malik, Z., & Ismawati. (2014). Histopatologi Aorta Torasika *Rattus norvegicus* Strain Wistar Jantan Setelah 8 Minggu Pemberian Diet Aterogenik. 2(1).

WHO. (2011). WHO | Obesity and overweight. *World Health Organisation Media Centre Fact Sheet No. 311*.

Yajid, A. I., Ab Rahman, H. S., Wong, M. P. K., & Wan Zain, W. Z. (2018). Potential Benefits of *Annona muricata* in Combating Cancer: A Review. *The Malaysian Journal of Medical Sciences : MJMS*, 25(1), 5–15.

Yoo, H. J., & Choi, K. M. (2014). Adipokines as a Novel Link Between Obesity and Atherosclerosis. *World Journal of Diabetes*, 5(3), 357–363.

Yoon, N.-H., & Kwon, S. (2014). The Effects of Community Environmental Factors on Obesity among Korean Adults: a multilevel analysis. *Epidemiology and Health*, 36, e2014036–e2014036.