



**EFEK EKSTRAK AIR DAUN SIRSAK (*Annona muricata*
L.) TERHADAP HISTOLOGI ILEUM TIKUS YANG
DIINDUKSI DIET TINGGI LEMAK DAN TINGGI
FRUKTOSA**

SKRIPSI

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh

NUR AFIF MAULANA

21801101105

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS ISLAM MALANG

2023

**EFEK EKSTRAK AIR DAUN SIRSAK (*Annona muricata*
L.) TERHADAP HISTOLOGI ILEUM TIKUS YANG
DIINDUKSI DIET TINGGI LEMAK DAN TINGGI
FRUKTOSA**

SKRIPSI

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh

NUR AFIF MAULANA

21801101105

**PROGRAM STUDI SARJANA KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM MALANG
2023**



**EFEK EKSTRAK AIR DAUN SIRSAK (*Annona muricata*
L.) TERHADAP HISTOLOGI ILEUM TIKUS YANG
DIINDUKSI DIET TINGGI LEMAK DAN TINGGI
FRUKTOSA**

SKRIPSI

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh

NUR AFIF MAULANA

21801101105

PROGRAM STUDI SARJANA KEDOKTERAN

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS ISLAM MALANG

2023

RINGKASAN

Nur Afif Maulana. Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang 9 Maret 2023.
Efek Ekstrak Air Daun Sirsak (*Annona muricata L.*) Terhadap Histologi Ileum Tikus Pada Tikus Model Obesitas. **Pembimbing 1:** Dini Sri Damayanti.
Pembimbing 2: Aris Rosidah

Pendahuluan: Konsumsi dari tinggi lemak dan tinggi fruktosa juga menjadi salah satu faktor terjadinya obesitas yang berkontribusi dalam perubahan flora normal di usus yang menyebabkan inflamasi dan kerusakan pada Ileum serta menjadi faktor predisposisi dari terjadinya penyakit degeneratif. Daun sirsak mempunyai kandungan *flavonoid* yang berpotensi sebagai antioksidan dan anti inflamasi yang mampu menekan reaksi inflamasi dan perubahan flora normal intestinal. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek infusa daun sirsak (IDS) terhadap Ileum tikus model obesitas dengan diet TLTF melalui derajat infiltrat, nekrosis sel intestinal dan luas kerusakan pada tikus dengan diet TLTF.

Metode: Design penelitian ini adalah *post test only-control group* dengan hewan coba tikus wistar terbagi menjadi 5 kelompok, yaitu kelompok normal (KN), kelompok perlakuan (KP) dan kelompok IDS dosis I (100 mg/kgBB), II (200 mg/kgBB) dan III (400 mg/kgBB) masing-masing kelompok terdiri atas 5 hewan coba yang diinduksi diet TLTF dan IDS selama 10 minggu. Hewan coba dikorbankan dan dengan Ileum tikus dibuat sediaan histologi dengan pewarnaan *Hematoxylin Eosin* kemudian diikuti pengamatan menggunakan mikroskop trinokuler dengan perbesaran 100x. Dilakukan pengamatan terhadap derajat infiltrat, derajat nekrosis dan luas kerusakan vili pada ileum tikus. Data yang didapat dianalisa dengan menggunakan *Oneway ANOVA* atau Kruskal wallis diikuti dengan uji LSD atau Mann Whitney dan $p < 0,05$ dianggap signifikan.

Hasil: Induksi IDS dosis 1, 2 dan 3 secara signifikan menurunkan derajat infiltrat sel radang, nekrosis dan luas kerusakan vili pada Ileum tikus ($p=0,00$, $p=0,00$ dan $p=0,01$). Terdapat penurunan derajat infiltrat pada pemberian IDS dosis 400 (K3) dibandingkan kontrol perlakuan (KP) sebesar 66%. Terdapat penurunan derajat nekrosis pada pemberian IDS dosis 400 (K3) dibandingkan kontrol perlakuan (KP) sebesar 76%.

Kesimpulan: IDS mampu menurunkan derajat infiltrat, derajat nekrosis dan menurunkan luas kerusakan Ileum tikus yang diinduksi diet TLTF.

Kata Kunci: Daun Sirsak, Diet TLTF, Derajat Infiltrat, Derajat Nekrosis, Luas Kerusakan Ileum

SUMMARY

Nur Afif Maulana. Faculty of Medicine, Islamic Malang University, March 9th 2023. Effect of Soursop (*Annona muricata* L.) Leaf Water Extract Ileum Histology in Obesity Model Rats. **Supervisor 1:** Dini Sri Damayanti. **Supervisor 2:** Aris Rosidah.

Introduction: Consumption of high fat and high fructose is also a factor in obesity, which contributes to changes in the normal microbiome in the intestine, causing inflammation and damage to the ileum and predisposing to degenerative diseases. Soursop leaves contain *flavonoids* that have potential as antioxidants and anti-inflammatories that can suppress inflammatory reactions and prevent changes in normal flora of intestine. This studies aimed to determine the effectivity of soursop leaf infusion (IDS) on the Ileum of obese model rats with TLTF diet through the degree of infiltrates, intestinal cell necrosis and the extent of villi damage in rats.

Methods: This study uses a post test only design and control group with Wistar rats divided into 5 groups, normal group (KN), positive group (KP) and IDS group doses I (100 mg/kgBB), II (200 mg/kgBB) and III (400 mg/kgBB) each group consists of 5 animals induced by TLTF and IDS diet for 10 weeks. The animals were sacrificed and the ileum of the rats was taken and histological preparations were made with Hematoxylin Eosin staining and then observed using a trinocular microscope at 100x magnification. Then observations were made on the degree of infiltrates, the degree of necrosis and the extent of villous damage in the ileum of the rats. Data obtained were analysed using Oneway ANOVA or Kruskal wallis followed by LSD or Mann Whitney test and $p < 0.05$ was considered significant.

Results: IDS doses 1, 2 and 3 significantly reduced the degree of inflammatory cell infiltrates, necrosis and the area of villous damage in the ileum of rats ($p=0.00$, $p=0.00$ and $p=0.01$). founded decrease on degree of infiltrate in the administration of IDS dose 400 (K3) compared to the positive control (KP) by 66%. founded decrease in the degree of necrosis in the 400 dose of IDS (K3) compared to the positive control (KP) by 76%.

Conclusion: IDS was able to reduce the degree of infiltrate, degree of necrosis and inhibited reducing the area of Ileum damage of rats given by high fat and fructose.

Keywords: Soursop Leaf, TLTF Diet, Degree of Infiltrate, Degree of Necrosis, Area of Ileum Damage

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Obesitas berdasarkan terjadinya peningkatan komposisi lemak pada tubuh berlebih. Menurut *World Health Organization* (WHO) obesitas adalah terjadinya peningkatan indeks massa tubuh (BMI) melebihi 30 kg/m^2 . Sejak tahun 1975 hingga 2016 terjadi peningkatan angka obesitas sebesar tiga kali lipat di seluruh dunia (WHO, 2021). Di Indonesia, terdapat lebih dari 10% orang dengan usia lebih atau sama dengan 18 tahun yang mengalami kelebihan berat badan dan 28,7% mengalami obesitas ($\text{IMT} \geq 25$).

Faktor yang dapat menyebabkan obesitas bersifat multifaktoral. Obesitas dapat disebabkan oleh faktor genetik, faktor psikologis, status sosio-ekonomi, gender, usia, peningkatan konsumsi makanan cepat saji dan rendahnya aktifitas fisik (Barasi, 2007). Konsumsi diet tinggi lemak dan tinggi fruktosa menjadi faktor yang menyebabkan terjadinya obesitas. Konsumsi diet tinggi lemak dan tinggi fruktosa menjadi penyebab peningkatan berat badan, peningkatan tekanan darah, peningkatan gula darah, peningkatan kebutuhan insulin dan peningkatan kadar *triglyceride* (TG) (Toop & Gentili, 2016).

Diet tinggi lemak dan tinggi glukosa menjadi faktor dalam menyebabkan disbiosis jumlah berbagai jenis bakteri normal flora di ileum yang mengakibatkan disbiosis mikrobiota. Disbiosis mikrobiota merupakan faktor dari terjadinya penyakit-penyakit akibat terjadinya inflamasi kronis. Hal ini berkaitan dengan fungsi dari mikrobiota sebagai mekanisme pertahanan pada sistem imun dan

perannya terhadap proses metabolisme energi pada manusia (Carding et al., 2015; Lu et al., 2019). Diet tinggi lemak akan menyebabkan terjadinya pembentukan *free fatty acid* di enterosit dan menyebabkan peningkatan produksi radikal bebas serta disfungsi mitokondria. Peningkatan radikal bebas akan menyebabkan reaksi inflamasi melalui aktivasi makrofag di jaringan yang menyebabkan sintesa dari senyawa pro inflamasi seperti TNF α dan IL-1 β . Tingginya senyawa pro inflamasi dan radikal bebas menyebabkan kerusakan pada protein *tight junction* interseluler epitel ileum, dan memicu infiltrasi sel radang di mucosa ileum sehingga menyebabkan nekrosis jaringan epitel ileum (Anhê et al., 2015; Carding et al., 2015; Venegas et al., 2019).

Obat herbal tradisional ialah bahan/ramuan yang bersumber dari hewan, tumbuhan atau kombinasi dari beberapa bahan yang telah digunakan untuk pengobatan yang telah di standarisasi dan memenuhi persyaratan mutu yang berlaku. Di Indonesia Terdapat penggunaan tatalaksana alternatif dan/atau tradisional yang cukup tinggi. Berdasarkan temuan Riset Kesehatan Dasar (Riskesmas) 2010, prevalensi yang didapatkan di Indonesia pada kelompok usia 54 hingga 64 tahun ditemukan penggunaan tatalaksana alternatif dan/atau tradisional sebesar 67,69%. Terdapat prevalensi keluarga yang menggunakan herbal/jamu sebesar 9,53% (Sudibyo Supardi *et al.* 2011; Adiyasa and Meiyanti, 2021).

Saat ini, daun sirsak digunakan sebagai obat tradisional dan digunakan untuk beberapa penyakit seperti obat anti hipertensi, anti hiperglikemi, anti kolesterol, anti bakteri, antioksidan dan anti kanker. Salah satu penelitian tentang efek ekstrak daun sirsak menyebutkan bahwa ekstrak daun sirsak mengandung golongan senyawa

acetogenin sebagai antikanker dan antiinflamasi yang mampu menghambat proliferasi sel tumor pada hepar (Wahab et al., 2018). Daun sirsak (*Annona muricata L.*) memiliki kandungan lainnya terutama golongan *acetogenin* yang diikuti golongan lain seperti *alkaloid, terpenoid, flavonoid coumarin, steroid, asam lemak, phlobatanin, senyawa fenol, tannin, dan saponin* (Bhardwaj et al., 2020). Dalam penelitian didapatkan hasil bahwa ekstrak daun sirsak mampu menurunkan kadar profil lipid (Tobat et al., 2016). Hasil penelitian Damayanti didapatkan hasil IDS menghambat aktifitas DPP4, menurunkan kadar TNF-a, meningkatkan kadar leptin dan meningkatkan ekspresi protein Fox-1 di sitoplasma pada tikus diet TLTF (Damayanti, Nurdiana, et al., 2019). Sampai saat ini belum ada penelitian terkait efek dari ekstrak daun sirsak dalam memperbaiki kerusakan mukosa usus pada penderita obesitas.

Berdasarkan fakta tersebut, maka penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui efek pemberian IDS dalam memperbaiki disbiosis ileum pada tikus model obesitas melalui pengamatan terhadap perubahan histologi ileum berdasarkan derajat inflamasi, perubahan struktur mukosa usus dan nekrosis sel epitel mukosa usus.

1.2 Rumusan Masalah

- Apakah ekstrak air daun sirsak (*Annona muricata L.*) berpengaruh terhadap derajat infiltrat sel radang ileum tikus akibat induksi diet TLTF?
- Apakah ekstrak air daun sirsak (*Annona muricata L.*) berpengaruh terhadap derajat nekrosis ileum tikus akibat induksi diet TLTF?

- Apakah ekstrak air daun sirsak (*Annona muricata L.*) berpengaruh terhadap luas kerusakan vili ileum tikus akibat induksi diet TLTF?

1.3 Tujuan Penelitian

- Membuktikan pengaruh ekstrak air daun sirsak (*Annona muricata L.*) terhadap derajat infiltrat sel radang ileum tikus dengan diet TLTF yang diamati berdasarkan ekspansi sel infiltrat pada Ileum tikus.
- Membuktikan pengaruh ekstrak air daun sirsak (*Annona muricata L.*) terhadap derajat nekrosis ileum tikus akibat induksi diet TLTF yang diamati berdasarkan nekrosis vili pada Ileum tikus.
- Membuktikan pengaruh ekstrak air daun sirsak (*Annona muricata L.*) terhadap luas kerusakan vili akibat induksi diet TLTF yang diamati berdasarkan luas vili yang mengalami *blunting* dan nekrosis pada Ileum tikus.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat teoritis :

Hasil dari hasil penelitian ini digunakan sebagai landasan ilmiah pada pengembangan ekstrak daun sirsak (*Annona muricata L.*) untuk mencegah terjadinya kerusakan epitel ileum pada kondisi obesitas.

Manfaat praktis :

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat dibuat sebagai pengembangan pengembangan herbal ekstrak air daun sirsak (*Annona muricata L.*) sebagai pengobatan alternatif dalam menurunkan resiko komplikasi pada kondisi obesitas.



BAB VII

PENUTUP

7.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil yang didapat serta pembahasan yang telah dimuat maka dapat disimpulkan bahwa:

1. Terjadi peningkatan derajat infiltrat, derajat nekrosis dan luas kerusakan vili Ileum dibandingkan kontrol normal karena induksi diet TLTF.
2. pemberian IDS dosis 200 mg/kgBB secara signifikan menurunkan derajat infiltrat, derajat nekrosis dan luas kerusakan vili pada Ileum tikus yang diinduksi diet TLTF..

7.2 Saran

Berdasarkan hasil yang telah didapatkan pada penelitian ini, berikut saran peneliti agar dilakukan perbaikan ataupun peningkatan pada penelitian selanjutnya adalah:

1. Melakukan pemberian TLTF dengan durasi pemberian yang lebih lama.
2. Melakukan penelitian dengan rentang antar dosis IDS yang lebih kecil antara 200 – 400 mg/kgBB agar mengetahui kadar dosis yang lebih spesifik.

DAFTAR PUSTAKA

- Adiyasa, M. R., & Meiyanti, M. (2021). Pemanfaatan obat tradisional di Indonesia: distribusi dan faktor demografis yang berpengaruh. *Jurnal Biomedika Dan Kesehatan*, 4(3), 130–138. <https://doi.org/10.18051/jbiomedkes.2021.v4.130-138>
- Anhê, F. F., Roy, D., Pilon, G., Dudonné, S., Matamoros, S., Varin, T. V., Garofalo, C., Moine, Q., Desjardins, Y., Levy, E., & Marette, A. (2015). A polyphenol-rich cranberry extract protects from diet-induced obesity, insulin resistance and intestinal inflammation in association with increased *Akkermansia* spp. population in the gut microbiota of mice. *Gut*, 64(6), 872–883. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307142>
- Ansari, Saleem ; Haboubi, Hasan ; Haboubi, N. (2020). Adult Obesity Complications: challenges and clinical impact. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, 11, 1–14. <https://doi.org/10.1177/2042018820934955>
- Ariyadi, T., & Suryono, H. (2017). Kualitas Sediaan Jaringan Kulit Metode Microwave Dan Convotional Histoprocessing Pewarnaan Hematoxylin Eosin. *Jurnal Labora Medika*, 1(1), 7–11.
- Arosa, L., Camba-Gómez, M., & Conde-Aranda, J. (2022). Neutrophils in Intestinal Inflammation: What We Know and What We Could Expect for the Near Future. *Gastrointestinal Disorders*, 4(4), 263–276. <https://doi.org/10.3390/gidisord4040025>
- Barasi, M. (2007). *At s Glance Ilmu Gizi*. Erlangga.
- Bhardwaj, R., Pareek, S., Sagar, N. A., & Vyas, N. (2020). Bioactive Compounds of Annona. *Reference Series in Phytochemistry*, December, 37–62. https://doi.org/10.1007/978-3-030-30182-8_5
- Carding, S., Verbeke, K., Vipond, D. T., Corfe, B. M., & Owen, L. J. (2015). Dysbiosis of the gut microbiota in disease. *Microbial Ecology in Health & Disease*, 26(0). <https://doi.org/10.3402/mehd.v26.26191>
- 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. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01295>
- 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/10.1016/j.arabjc.2016.01.004>

- Damayanti, D. S., Chandra Kusuma, H. M. S., Nurdiana, & Soeadmadji, D. W. (2019). Effects of soursop (*Annona muricata*) leaf water extract (SLWE) on body weight, leptin and TNF α 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. (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. *International Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 4(6), 4–11. <https://doi.org/10.33140/ijdmd.04.06.09>
- Damayanti, D. S., Nurdiana, Chandra Kusuma, H. M. S., & Soeatmadji, D. W. (2019). 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. <https://doi.org/10.22159/ijap.2019.v11s6.33549>
- Ding, S., & Lund, P. K. (2011). Role of intestinal inflammation as an early event in obesity and insulin resistance. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 14(4), 328–333. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e3283478727>
- Do, M. H., Lee, E., Oh, M. J., Kim, Y., & Park, H. Y. (2018). High-glucose or-fructose diet cause changes of the gut microbiota and metabolic disorders in mice without body weight change. *Nutrients*, 10(6). <https://doi.org/10.3390/nu10060761>
- 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>
- Fan, X., Jin, Y., Chen, G., Ma, X., & Zhang, L. (2021). Gut Microbiota Dysbiosis Drives the Development of Colorectal Cancer. *Digestion*, 102(4), 508–515. <https://doi.org/10.1159/000508328>
- Fish, E., & Burns, B. (2021). *Physiology, Small Bowel*. StatPearls. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532263/>
- 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>
- Forrester, S. J., Kikuchi, D. S., Hernandes, M. S., Xu, Q., & Griendling, K. K. (2018).

Reactive oxygen species in metabolic and inflammatory signaling. *Circulation Research*, 122(6), 877–902. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.311401>

Fournier, B. M., & Parkos, C. A. (2012). The role of neutrophils during inflame:////D:/download/pr200497.pdfintestinal inflammation. *Mucosal Immunology*, 5(4), 354–366. <https://doi.org/10.1038/mi.2012.24>

Fukumoto, K., Naito, Y., Takagi, T., Yamada, S., Horie, R., Inoue, K., Harusato, A., Hirata, I., Omatsu, T., Mizushima, K., Hirai, Y., Yoshida, N., Uchiyama, K., Ishikawa, T., Handa, O., Konishi, H., Wakabayashi, N., Yagi, N., Kokura, S., ... Yoshikawa, T. (2011). Role of tumor necrosis factor- α in the pathogenesis of indomethacin-induced small intestinal injury in mice. *International Journal of Molecular Medicine*, 27(3), 353–359. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2011.602>

George, V. C., Kumar, D. R. N., Suresh, P. K., & Kumar, R. A. (2015). Antioxidant, DNA protective efficacy and HPLC analysis of *Annona muricata* (soursop) extracts. *Journal of Food Science and Technology*, 52(4), 2328–2335. <https://doi.org/10.1007/s13197-014-1289-7>

Günther, C., Buchen, B., He, G. W., Hornef, M., Torow, N., Neumann, H., Wittkopf, N., Martini, E., Basic, M., Bleich, A., Watson, A. J. M., Neurath, M. F., & Becker, C. (2015). Caspase-8 controls the gut response to microbial challenges by Tnf- α -dependent and independent pathways. *Gut*, 64(4), 601–610. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307226>

Guo, X., Li, J., Tang, R., Zhang, G., Zeng, H., Wood, R. J., & Liu, Z. (2017). High Fat Diet Alters Gut Microbiota and the Expression of Paneth Cell-Antimicrobial Peptides Preceding Changes of Circulating Inflammatory Cytokines. *Mediators of Inflammation*, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/9474896>

Halliwell, B. (1999). Antioxidant defence mechanisms: From the beginning to the end (of the beginning). *Free Radical Research*, 31(4), 261–272. <https://doi.org/10.1080/10715769900300841>

Horne, R. G., Yu, Y., Zhang, R., Abdalqadir, N., Rossi, L., Surette, M., Sherman, P. M., & Adeli, K. (2020). High fat-high fructose diet-induced changes in the gut microbiota associated with dyslipidemia in Syrian hamsters. *Nutrients*, 12(11), 1–20. <https://doi.org/10.3390/nu12113557>

Hugon, P., Dufour, J. C., Colson, P., Fournier, P. E., Sallah, K., & Raoult, D. (2015). A comprehensive repertoire of prokaryotic species identified in human beings. *The Lancet Infectious Diseases*, 15(10), 1211–1219. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00293-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00293-5)

Jacob, C., James, B., & Yu, L. (2019). Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract,

2 Volume Set. In *Elsevier* (Eight Edit, Issue 1). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-40232-3.00071-6>

Jameson, L. (2017). *Harrison's Endocrinology 4th Edition*.

Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2018). Laporan Nasional RISKESDAS 2018. *Kementrian Kesehatan RI*, 1–582. <https://dinkes.kalbarprov.go.id/wp-content/uploads/2019/03/Laporan-Riskesdas-2018-Nasional.pdf>

Kemit, N., Widarta, I. W. R., & Nocianitri, K. A. (2016). Pengaruh Jenis Pelarut dan Waktu Maserasi Terhadap Kandungan Senyawa Flavonoid dan Aktivitas Antioksidan Ekstrak Daun Alpukat (*Persea Americana Mill*). *Jurnal Ilmu Teknologi Pangan*, 5(2), 130–141.

Kumar, S., & Pandey, A. K. (2013). Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview. *TheScientificWorldJournal*, 2013, 162750. <https://doi.org/10.1155/2013/162750>

Laster, S. M., Wood, J. G., & Gooding, L. R. (1988). Tumor necrosis factor can induce both apoptic and necrotic forms of cell lysis. *Journal of Immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 141(8), 2629–2634. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3171180>

Lee, J.-Y., Bae, E., Kim, H. Y., Lee, K.-M., Yoon, S. S., & Lee, D.-C. (2021). High-Fat-Diet-Induced Oxidative Stress Linked to the Increased Colonization of *Lactobacillus sakei* in an Obese Population. *Microbiology Spectrum*, 9(1). <https://doi.org/10.1128/spectrum.00074-21>

Li, J. M., Yu, R., Zhang, L. P., Wen, S. Y., Wang, S. J., Zhang, X. Y., Xu, Q., & Kong, L. D. (2019). Dietary fructose-induced gut dysbiosis promotes mouse hippocampal neuroinflammation: A benefit of short-chain fatty acids. *Microbiome*, 7(1), 1–14. <https://doi.org/10.1186/s40168-019-0713-7>

Lim, S. M., Jeong, J. J., Woo, K. H., Han, M. J., & Kim, D. H. (2016). *Lactobacillus sakei* OK67 ameliorates high-fat diet-induced blood glucose intolerance and obesity in mice by inhibiting gut microbiota lipopolysaccharide production and inducing colon tight junction protein expression. *Nutrition Research*, 36(4), 337–348. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2015.12.001>

Lobionda, S., Sittipo, P., Kwon, H. Y., & Lee, Y. K. (2019). The role of gut microbiota in intestinal inflammation with respect to diet and extrinsic stressors. *Microorganisms*, 7(8). <https://doi.org/10.3390/microorganisms7080271>

Lu, J., Ma, K. L., & Ruan, X. Z. (2019). Dysbiosis of Gut Microbiota Contributes to the Development of Diabetes Mellitus. *Infectious Microbes and Diseases*, 1(2), 43–48. <https://doi.org/10.1097/im9.0000000000000011>

- Maliza, R., Yatalaththov, F. G., Setiawan, H., & Utami, L. B. (2021). The Effect of Coffee Arabica (*Coffea arabica* L.) Fruit Skin Extracts on Small Intestine Morphometry of mice (*Mus musculus* L.) with Ethanol-Induced. *Bioscience*, 5(1), 21. <https://doi.org/10.24036/0202151111571-0-00>
- Miranda, V. P. N., Dos Santos Amorim, P. R., Bastos, R. R., De Faria, E. R., De Castro Moreira, M. E., Do Carmo Castro Franceschini, S., Do Carmo Gouveia Peluzio, M., De Luces Fortes Ferreira, C. L., & Priore, S. E. (2019). Abundance of Gut Microbiota, Concentration of Short-Chain Fatty Acids, and Inflammatory Markers Associated with Elevated Body Fat, Overweight, and Obesity in Female Adolescents. *Mediators of Inflammation*, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/7346863>
- Mittal, M., Siddiqui, M. R., Tran, K., Reddy, S. P., & Malik, A. B. (2014). Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury. *Antioxidants and Redox Signaling*, 20(7), 1126–1167. <https://doi.org/10.1089/ars.2012.5149>
- Moore, L. K., F, A., & Anne, A. (2017). *Clinically oriented anatomy*. Lippincott Williams and Wilkins.
- Omer, T. (2020). The causes of obesity: an in-depth review. *Advances in Obesity, Weight Management & Control*, 10(4), 90–94. <https://doi.org/10.15406/aowmc.2020.10.00312>
- Pereira, R. M., Botezelli, J. D., da Cruz Rodrigues, K. C., Mekary, R. A., Cintra, D. E., Pauli, J. R., da Silva, A. S. R., Ropelle, E. R., & de Moura, L. P. (2017). Fructose consumption in the development of obesity and the effects of different protocols of physical exercise on the hepatic metabolism. *Nutrients*, 9(4), 1–21. <https://doi.org/10.3390/nu9040405>
- 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. <https://doi.org/10.25077/jka.v9i1s.1173>
- 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.
- Prince, P. D., Lanzi, C. R., Toblli, J. E., Elesgaray, R., Oteiza, P. I., Fraga, C. G., & Galleano, M. (2016). Dietary (-)-epicatechin mitigates oxidative stress, NO metabolism alterations, and inflammation in renal cortex from fructose-fed rats. *Free Radical Biology and Medicine*, 90, 35–46. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2015.11.009>
- Purnell, J. Q. (2018). *Definitions, Classification, and Epidemiology of Obesity*. In :

ENDOTEXT. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279167/>

- Qiao, Y., Sun, J., Ding, Y., Le, G., & Shi, Y. (2013). Alterations of the gut microbiota in high-fat diet mice is strongly linked to oxidative stress. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 97(4), 1689–1697. <https://doi.org/10.1007/s00253-012-4323-6>
- Rosas-Villegas, A., Sánchez-Tapia, M., Avila-Nava, A., Ramírez, V., Tovar, A. R., & Torres, N. (2017). Differential effect of sucrose and fructose in combination with a high fat diet on intestinal microbiota and kidney oxidative stress. *Nutrients*, 9(4). <https://doi.org/10.3390/nu9040393>
- Ruder, B., Atreya, R., & Becker, C. (2019). Tumour necrosis factor alpha in intestinal homeostasis and gut related diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(8). <https://doi.org/10.3390/ijms20081887>
- 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.
- Singh, R., Zogg, H., Wei, L., Bartlett, A., Ghoshal, U. C., Rajender, S., & Ro, S. (2021). Gut microbial dysbiosis in the pathogenesis of gastrointestinal dysmotility and metabolic disorders. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, 27(1), 19–34. <https://doi.org/10.5056/JNM20149>
- Smith, P. M., Howitt, M. R., Panikov, N., Michaud, M., Gallini, C. A., Bohlooly-y, M., Glickman, J. N., & Garrett, W. S. (2013). Reports 1000. *The Microbial Metabolites, Short-Chain Fatty Acids, Regulate Colonic Treg Cell Homeostasis*, 341(August), 569–574.
- 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.
- Solomon-Wisdom, Ugoh, S. C., & Mohammed. (2014). Phytochemical Screening and Antimicrobial activities of *Annona muricata* (L) leaf extract. *American Journal of Biological, Chemical and Pharmaceutical SciencesOnline) American Journal of Biological, Chemical and Pharmaceutical Sciences*, 2(1), 1–7. <http://www.ajbcps.com/>
- Sudibyo Supardi, Max Joseph Herman, & Yuyun Yuniar. (2011). Penggunaan Jamu Buatan Sendiri di Indonesia (Analisis Data Riset Kesehatan Dasar Tahun 2010) . *Buletin Penelitian Sistem Kesehatan*, 14(4), 375–381. <http://ejournal.litbang.kemkes.go.id/index.php/hsr/article/view/1382>

- Tamas, J., Jing, L., Michelle, J., & Michael, s. caplan. (2004). Intestinal Epithelial Apoptosis Initiates Gross Bowel Necrosis in an Experimental Rat Model of Neonatal Necrotizing Enterocolitis. *Department of Pediatrics, Evanston Northwestern Healthcare Research Institute, and Northwestern University, Feinberg School of Medicine, Evanston, Illinois 60201, U.S.A.*, 55(4). <https://doi.org/10.1203/01.PDR.0000113463.70435.74>
- Tan, R., Dong, H., Chen, Z., Jin, M., Yin, J., Li, H., Shi, D., Shao, Y., Wang, H., Chen, T., Yang, D., & Li, J. (2021). Intestinal Microbiota Mediates High-Fructose and High-Fat Diets to Induce Chronic Intestinal Inflammation. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 11(June), 1–14. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.654074>
- Thursby, E., & Juge, N. (2017). Introduction to the human gut microbiota. *Biochemical Journal*, 474(11), 1823–1836. <https://doi.org/10.1042/BCJ20160510>
- Tobat, S. R., Mukhtar, H., & Aida, R. A. (2016). Uji EFEKTIFITAS EKSTRAK DAUN SIRSAK (*Annona muricata* L.) DENGAN MENGGUNAKAN BEBERAPA JENIS PELARUT TERHADAP KADAR KOLESTEROL TOTAL DARAH MENCIT PUTIH JANTAN. *Indonesia Natural Research Pharmaceutical Journal*, 1(2), 37–43.
- Toop, C. R., & Gentili, S. (2016). Fructose beverage consumption induces a metabolic syndrome phenotype in the rat: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 8(9). <https://doi.org/10.3390/nu8090577>
- Ulrike, E., Christoph, L., Katja, D., Simone, S., Dirk, H., Markus M, H., Martin, Z., Britta, S., & Anja A, K. (2014). A guide to histomorphological evaluation of intestinal inflammation in mouse models. *Int J Clin Exp Pathol*, 7(8).
- Venegas, D. P., De La Fuente, M. K., Landskron, G., González, M. J., Quera, R., Dijkstra, G., Harmsen, H. J. M., Faber, K. N., & Hermoso, M. A. (2019). Short chain fatty acids (SCFAs) mediated gut epithelial and immune regulation and its relevance for inflammatory bowel diseases. *Frontiers in Immunology*, 10(MAR). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00277>
- Wahab, S. M. A., 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(JUN), 1–20. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00661>
- Wang, Y., Qi, W., Song, G., Pang, S., Peng, Z., Li, Y., & Wang, P. (2020). High-fructose diet increases inflammatory cytokines and alters gut microbiota composition in rats. *Mediators of Inflammation*, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/6672636>
- Williams, J. M., Duckworth, C. A., Watson, A. J. M., Frey, M. R., Miguel, J. C., Burkitt,

M. D., Sutton, R., Hughes, K. R., Hall, L. J., Caamaño, J. H., Campbell, B. J., & Pritchard, D. M. (2013). A mouse model of pathological small intestinal epithelial cell apoptosis and shedding induced by systemic administration of lipopolysaccharide. *DMM Disease Models and Mechanisms*, 6(6), 1388–1399. <https://doi.org/10.1242/dmm.013284>

Zhang, D. M., Jiao, R. Q., & Kong, L. D. (2017). High dietary fructose: Direct or indirect dangerous factors disturbing tissue and organ functions. *Nutrients*, 9(4). <https://doi.org/10.3390/nu9040335>

