

**PENGARUH PEMBERIAN KOMBUCHA DAUN SIRSAK
TERHADAP KADAR GLUKOSA DAN HISTOLOGI
JARINGAN PANKREAS IKAN ZEBRA (*Danio rerio*)
YANG DIINDUKSI SUKROSA 4%**

SKRIPSI

Untuk Memenuhi Persyaratan

Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran



**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM MALANG
2025**

**PENGARUH PEMBERIAN KOMBUCHA DAUN SIRSAK
TERHADAP KADAR GLUKOSA DAN HISTOLOGI
JARINGAN PANKREAS IKAN ZEBRA (*Danio rerio*)
YANG DIINDUKSI SUKROSA 4%**

SKRIPSI

Untuk Memenuhi Persyaratan

Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran



Oleh:

**ANDINY TARISA ANWAR
22101101013**

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM MALANG
2025**

**PENGARUH PEMBERIAN KOMBUCHA DAUN SIRSAK
TERHADAP KADAR GLUKOSA DAN HISTOLOGI
JARINGAN PANKREAS IKAN ZEBRA (*Danio rerio*)
YANG DIINDUKSI SUKROSA 4%**

SKRIPSI

Untuk Memenuhi Persyaratan

Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran



**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM MALANG
2025**

RINGKASAN

Andiny Tarisa Anwar, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang, Juni 2025. Pengaruh Pemberian Kombucha Daun Sirsak terhadap Kadar Glukosa Darah dan Histologi (jaringan) Pankreas Ikan Zebra (*Danio rerio*) yang Diinduksi Sukrosa 4%. Pembimbing 1: Dr. dr. Dini Sri Damayanti, M.kes Pembimbing 2: dr. Aris Rosidah, M.Biomed, Sp.PA

Pendahuluan: Konsumsi sukrosa salah satu faktor predisposisi hiperglikemia. Hiperglikemia kronis berdampak signifikan pada struktur dan fungsi sel β pankreas. Kombucha merupakan minuman fermentasi yang mempunyai potensi antihiperglikemia dengan meningkatkan sensitivitas sel β pankreas dan mengurangi stres oksidatif karena kandungan senyawa flavonoid yang bersifat aktif. Daun sirsak mengandung flavonoid yang terbukti menurunkan meningkatkan kadar glukosa darah. Penelitian ini bertujuan untuk mengeksplorasi efek kombucha daun sirsak terhadap kadar glukosa darah dan histologi pankreas pada ikan zebra yang diinduksi sukrosa selama 28 hari.

Metode: Penelitian ini menggunakan *true eksperimental laboratorium* dengan rancangan *post test control only*. Penelitian ini menggunakan ikan zebra jantan dewasa, terbagi dalam 2 kelompok kontrol negatif (KN) dan positif (KP) serta dengan 3 kelompok perlakuan dosis 1,25% (P1), 2,5% (P2), 5% (P3) (n= 25 ekor) selama 28 hari. Kadar glukosa darah diukur menggunakan glucotest. Analisa data menggunakan *One way Anova* dilanjut uji LSD. Luas Islet langerhans dan persentase Hialinasi jaringan pankreas diukur menggunakan Image J pada 5 lapang pandang/slide, 3x ulangan. Analisa data menggunakan *Uji Kruskall Wallis* dan *Pairwise Comparisons* dengan signifikansi $p < 0.05$.

Hasil: Pemberian dosis 1,25% signifikan menurunkan kadar glukosa darah, meningkatkan luas islet langerhans dan menurunkan hialinasi dibandingkan KP. Namun, dosis 2,5% dan 5% signifikan meningkatkan kadar glukosa darah, diikuti peningkatan persentase hialinasi jaringan pankreas dan penurunan luas area islet langerhans pankreas ikan zebra.

Kesimpulan: Pemberian kombucha daun sirsak dosis 1,25% dapat menurunkan kadar glukosa dan dapat memperbaiki histologi pankreas ikan zebra. Sedangkan dosis 2,5% dan 5% meningkatkan kadar glukosa dan tidak memperbaiki histologi pankreas ikan zebra.

Kata Kunci: Daun sirsak; Hiperglikemia; Histologi Islet Langerhans; Ikan Zebra, Kombucha

SUMMARY

Andiny Tarisa Anwar, Faculty of Medicine, Islamic University of Malang, June 2025. The Effect of Giving Soursop Leaf Kombucha on Blood Glucose Levels and Histology (tissue) of Zebra Fish (*Danio rerio*) Pancreas Induced by 4% Sucrose. Advisor 1: Dr. dr. Dini Sri Damayanti, M.kes Advisor 2: dr. Aris Rosidah, M.Biomed, Sp.PA

Introduction: Sucrose consumption is one of the predisposing factors hyperglycemia. Chronic hyperglycemia has a significant impact on the structure and function of pancreatic β cells. Kombucha is a fermented drink that has antihyperglycemic potential by increasing the sensitivity of pancreatic β cells and reducing oxidative stress because it contains active flavonoid compounds. Soursop leaves contain flavonoids that have been shown to reduce and increase blood glucose levels. This study aims to explore the effects of soursop leaf kombucha on blood glucose levels and pancreatic histology in zebrafish induced by sucrose for 28 days.

Method: This study used a laboratory experimental type using a posttest control-only design. This study used adult male zebrafish, divided into 2 negative control groups (KN) and positive (KP) and with 3 treatment groups of doses of 1,25% (P1), 2,5% (P2), and 5% (P3) ($n = 25$ fish) for 28 days. Blood glucose levels were measured using a Glucotest. Data analysis using one-way ANOVA continued LSD test. The area of Islet Langerhans and presentation hyalinization of pancreatic tissue were measured using ImageJ in 5 fields of view/slide, 3x replication. Data analysis using the Kruskal-Wallis test and pairwise comparisons with a significance of $p < 0.05$.

Results: Administration of 1.25% dose significantly decreased blood glucose levels, increased the area of the islet of Langerhans, and decreased hyalinization compared to KP. However, doses of 2.5% and 5% significantly increased blood glucose levels, followed by an increase in the percentage of pancreatic tissue hyalinization and a decrease in the area of the islet of Langerhans in the zebrafish pancreas.

Conclusion: Administration of soursop leaf kombucha at a dose of 1,25% can reduce glucose levels and improve the histology of the zebrafish pancreas. While doses of 2,5% and 5% increase glucose levels and do not improve the histology of zebrafish pancreas.

Keywords: *Hyperglycemia, ZebraFish, Kombucha, Soursop Leaves, Islet Langerhans Morphology*

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hiperglikemia yakni keadaan medis yang ditandainya dengan peningkatan gula darah yang melampaui batas normal, yaitu konsentrasi gula darah sewaktu 200 mg/dl atau gula darah puasa 126 mg/dl (Soelistijo Adi Soebagijo et al., 2021). Hiperglikemia menjadi gejala utama penyakit berupa Diabetes melitus (DM). DM adalah penyakit metabolik berkategori kronis yang saat ini menjadi permasalahan global. Didasarkan dengan data yang dikeluarkannya oleh *International Diabetes Federation* (IDF) 2021, Indonesia ialah negara yang adanya di urutan ke-5 tertinggi penderita diabetes, dengan jumlah penderita diabetes di Indonesia 20,426,400 kasus dari 185,217,400 jumlah total penduduk dewasa (usia 20-79 tahun). Prevalensi DM diperkirakan akan semakin meningkat seiring bertambahnya waktu. Tingginya prevalensi penderita DM berkontribusi pada tingginya angka komplikasi penyakit akibat DM dan peningkatan angka kematian yang berkaitan dengan penyakit tersebut (International Diabetes Federation, 2021).

Diabetes melitus tipe 2 terjadi karena resistensi insulin dan pada kondisi kronis terjadi hilangnya produksi atau fungsi insulin karena tidak bisa mengkompensasi hiperglikemia secara kronis (Ranjan & Kumar Sharma, 2018). Hal tersebut disebabkan oleh kombinasi kompleks dari faktor resiko *non-modifiable* dan faktor resiko *modifiable*. Faktor risiko yang tidak bisa dilakukan pemodifikasian mencakup sejumlah tiga hal, yakni usia, etnis, serta genetik. Sedangkan untuk faktor risiko yang bisa dilakukan pemodifikasian mencakup obesitas, kurangnya aktivitas fisik, gaya hidup tidak sehat (Galicia-Garcia et al.,

2020). Salah satu kebiasaan gaya hidup yang banyak dijumpai pada masyarakat saat ini adalah konsumsi berlebihan makanan dan minuman tinggi gula. Produk-produk tersebut umumnya mengandung sukrosa, yaitu jenis gula sederhana yang berpotensi meningkatkan kadar glukosa darah secara signifikan (Firdani Azzaky et al., 2023). Penelitian terdahulu menunjukkan bahwa konsumsi sukrosa secara berlebihan dapat meningkatkan risiko hiperglikemia, terutama pada individu dengan kecenderungan genetik terhadap diabetes (Malik et al., 2013). Hiperglikemia kronis yang tidak ditangani secara optimal bisa memberi akibat beragam komplikasi berkategori serius, seperti berupa penyakit kardiovaskular, kerusakan sistem saraf, serta gangguan fungsi pankreas, termasuk kerusakan sel β yang memproduksi insulin (Firdani Azzaky et al., 2023).

Peningkatan kadar glukosa darah akibat konsumsi sukrosa berlebihan tidak hanya berdampak pada ketidakseimbangan kadar gula, tetapi juga dapat memicu berbagai kelainan metabolik yang kompleks (Galicia-Garcia et al., 2020). Salah satu dampaknya adalah peningkatan produksi Reactive Oxygen Species (ROS), yaitu senyawa radikal bebas yang secara sifat toksik terhadap sel (Brownlee, 2004). Akumulasi ROS di pankreas bisa memberi akibat stres oksidatif yang berujung di apoptosis sel β pankreas, sehingga mengakibatkan penurunan kapasitas sekresi insulin serta berkurangnya densitas sel β di pulau Langerhans (Dludla et al., 2023). Kondisi ini selanjutnya mendorong peningkatan produksi Islet Amyloid Polypeptide (IAPP), yakni hormon yang disekresikan bersamaan dengan insulin. Kelebihan IAPP dapat mengalami pelipatan salah (*misfolding*) dan membentuk endapan amiloid (Jaikaran & Clark, 2001), yang memicu proses hialinisasi pankreas. Adanya penurunan densitas sel β serta hialinisasi pada pulau Langerhans

merupakan ciri khas perubahan histopatologis yang ditemukannya di pankreas pasien diabetes melitus tipe 2 (Westermarck et al., 2011).

Salah satu senyawa yang memiliki manfaat sebagai anti-hiperglikemia adalah kombucha (Fraiz et al., 2025). Minuman kombucha yakni minuman hasil dari suatu proses berupa fermentasi dari teh, gula, bakteri serta yeast, kombucha memiliki berbagai manfaat kesehatan, termasuk potensi dalam mengontrol kadar glukosa darah, antidiabetes, menurunkan kolesterol, menyeimbangkan normal flora pada intestinal. Selain itu, kombucha mengandung asam asetat dan senyawa bioaktif lainnya yang bisa memberi peningkatan sensitivitas insulin serta melaksanakan penurunan kadar dari glukosa yang adanya di darah (Jayabalan et al., 2014). Salah satu senyawa bioaktif dalam kombucha yang punya suatu peran, yakni melakukan penurunan kadar glukosa darah ialah polifenol dan flavonoid, yang memiliki efek sebagai inhibitor terhadap enzim alfa-amilase, yaitu enzim yang berfungsi memecah pati menjadi glukosa. Penghambatan enzim ini dapat mengurangi penyerapan glukosa yang adanya di usus dan menekan kadar glukosa darah yang mengalami adanya peningkatan (Fraiz et al., 2025). Selain itu, efek kombucha sebagai anti-diabetes pada pankreas yaitu dengan meningkatkan sensitivitas reseptor glukosa di sel pankreas terhadap glukosa dan menstimulasi sel β pankreas untuk mensekresi insulin. Kandungan polifenol pada kombucha menangkal *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang hal tersebut yakni salah satu dari penyebab utama apoptosis sel β pankreas pada kondisi hiperglikemia kronis. Dengan menghambat stres oksidatif dan menjaga integritas selular, kombucha membantu mempertahankan jumlah dan fungsi sel β , sehingga sekresi insulin tetap optimal (Nisak et al., 2023).

Senyawa bioaktif dalam kombucha bisa diberi pengaruh oleh jenis teh, pH, suhu, durasi fermentasi yang dipergunakan pembuatan kombucha. Selain teh pembuatan kombucha juga dapat menggunakan infusa herbal sebagai pengganti teh, infusa herbal yang bisa dipergunakan untuk melaksanakan penggantian teh adalah daun sirsak dikarenakan memiliki kandungan sejumlah dua senyawa, yakni flavonoid serta polifenol yang memberikan efek kadar glukosa darah mengalami adanya penurunan (Chaiyathullah Asmonie et al., 2013). Mekanisme daun sirsak dalam melaksanakan penurunan glukosa darah dengan cara meningkatkan toleransi glukosa, menghambat aktivitas enzim *alfa glukosidase*, meningkatkan glikogenesis (Muhammad Nurul Fadel & Emma Jayanti Besan, 2020). Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun sirsak di dosis yang besarannya 50, 100, serta 150 mg/kgBB kepada tikus model diabetes dapat meningkatkan regenerasi sel β pankreas, dengan efek yang semakin mendekati kondisi normal seiring meningkatnya dosis (Ayu et al., 2017). Hal ini memberi petunjuk suatu potensi dari daun sirsak yang menjadi terapi alternatif di pengelolaan hiperglikemia.

Penelitian model hiperglikemia dan Diabetes melitus dapat dilakukan pada hewan uji, sehingga dipertimbangkan menggunakan hewan uji ikan zebra (*Danio rerio*). Kemiripan manusia dan ikan zebra memiliki persentase 70% genetik yang sama manusia (Ranjan & Kumar Sharma, 2018). Penelitian sebelumnya mengungkap bahwa ikan zebra bisa dipergunakan untuk mempelajari efek berbagai senyawa bioaktif terhadap kadar glukosa darah. Penelitian oleh (Salsabil et al., 2024) menunjukkan bahwa induksi sukrosa 4% selama 28 hari menyebabkan hiperglikemia yang signifikan pada ikan zebra, selain itu induksi sukrosa 4% selama 28 hari menyebabkan penurunan luas area, diameter pulau langerhans

pankreas ikan zebra. Hal ini memberi petunjuk potensi ikan zebra menjadi model yang secara nilai efektif untuk penelitian diabetes dan hiperglikemia.

Berdasarkan uraian di atas, terdapat beberapa penelitian terkait efek kombucha dan efek daun sirsak sebagai anti diabetes, meskipun demikian belum terdapat penelitian mengenai penggabungan kombucha daun sirsak sebagai anti hiperglikemia pada ikan zebra. Maka dari hal itu, pelaksanaan penelitian ini menggunakan kombucha daun sirsak sebagai antihiperglikemia yang dilakukan pada ikan zebra selama 28 hari, penelitian ini secara tujuan untuk membuktikan efek pemberian kombucha dan daun sirsak dihadapkan dengan kadar gula darah serta histologi pankreas ikan zebra yang induksi sukrosa dengan persentase yang besarnya 4% selama 28 hari secara *in vivo*.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah pemberian kombucha daun sirsak menurunkan kadar glukosa darah ikan zebra (*Danio rerio*) yang diinduksi sukrosa 4% selama 28 hari?
2. Apakah pemberian kombucha daun sirsak dapat meningkatkan histologi luas area islet langerhans pankreas ikan zebra (*Danio rerio*) yang diinduksi sukrosa 4% selama 28 hari?
3. Apakah pemberian kombucha daun sirsak dapat menurunkan histologi hialinisasi jaringan pankreas ikan zebra (*Danio rerio*) yang diinduksi sukrosa 4% selama 28 hari?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh dari pemberian kombucha daun sirsak terhadap dengan kadar glukosa darah ikan zebra (*Danio rerio*) yang diinduksi sukrosa 4% selama 28 hari
2. Mengetahui pengaruh dari pemberian kombucha daun sirsak terhadap dengan histologi luas area islet langerhans pankreas ikan zebra (*Danio rerio*) yang diinduksi sukrosa 4% selama 28 hari
3. Mengetahui pengaruh dari pemberian kombucha daun sirsak terhadap dengan histologi hialinisasi jaringan pankreas ikan zebra (*Danio rerio*) yang diinduksi sukrosa 4% selama 28 hari

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

Hasil dari pelaksanaan penelitian ini bisa dipergunakan menjadi landasan teori untuk mengetahui mekanisme kombucha daun sirsak sebagai anti-diabetes dengan cara memahami efek dari kedua senyawa tersebut dalam mengatur kadar glukosa darah dan mempengaruhi fungsi pankreas.

1.4.2 Manfaat Praktis

Penelitian ini memberi kontribusi di pengembangan pemanfaatan kombucha daun sirsak sebagai herbal untuk melaksanakan pencegahan adanya komplikasi akibat Diabetes melitus tipe 2.

BAB VII PENUTUP

7.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dan analisis yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa:

1. Pemberian kombucha daun sirsak dengan dosis 1,25% secara signifikan menurunkan kadar glukosa darah pada ikan zebra yang diinduksi dengan sukrosa 4%.
2. Pemberian induksi kombucha 1,25% juga menunjukkan peningkatan yang signifikan pada luas islet Langerhans serta penurunan persentase area hialinisasi pankreas pada ikan zebra yang diinduksi dengan sukrosa 4%.

7.2 Saran

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, maka dapat disarankan bahwa:

1. Melakukan penelitian lanjutan menurunkan dosis eksplorasi kombucha daun sirsak.
2. Menambah jumlah sampel histologi dalam setiap kelompok perlakuan untuk mengatasi variabilitas data yang signifikan dan mencegah kehilangan data.
3. Melakukan pengukuran kadar gula kombucha daun sirsak dan kadar gula pada akuarium perlakuan ikan zebra.

DAFTAR PUSTAKA

- Aloulou, A., Hamden, K., Elloumi, D., Ali, M. B., Hargafi, K., Jaouadi, B., Ayadi, F., Elfeki, A., & Ammar, E. (2012). *Hypoglycemic and antilipidemic properties of kombucha tea in alloxan-induced diabetic rats*. <http://www.biomedcentral.com/1472-6882/12/63>
- American Diabetes Association. (2020). *Standards of Medical Care in diabetes* (43rd ed., Vol. 43).
- Aminah, Maryam, S., Baits, M., & Kalsum, U. (2016). Perbandingan Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona muricata* L Berdasarkan Tempat Tumbuh Dengan Metode Perendaman DPPH. *Jurnal Fitofarmaka Indonesia*, 3(1).
- Ariqoh, D. N., Novitasari, D., Adriani, P., Kurniasih, N. A., Kesehatan, F., Harapan Bangsa, U., Tengah, J., Goeteng, R. D., & Purbalingga, T. (2022). *Manajemen Hiperglikemia Untuk Mengatasi Masalah Risiko Ketidakstabilan Kadar Glukosa Darah Penderita DMT2*. 2(4), 378–386. <https://doi.org/10.25008/altifani.v2i4.264>
- Ayu, D., Alit, A., Astini, S., Gunawan, H. A., Mochamad, R., Santoso, W. A., Andajani, S., & Basori, A. (2017). The Effect Of Soursoup Leaf Extract On Pancreatic Beta Cell Count And Fasting Blood Glukose In Male Wistar Rats Exposed To a High-Fat Diet And Streptozotocin. In *Folia Medica Indonesiana* (Vol. 53, Issue 1).
- Azalia Putri Qonita Tillah, N., Aini, N., & Sri Damayanti, D. (2024). *Pengaruh Induksi Sukrosa Pada Danio Rerio Terhadap Peningkatan Body Mass Index Dan Hipertrofi Droplet Lipid*.
- Bordeira-Carriço, R., Teixeira, J., Duque, M., Galhardo, M., Ribeiro, D., Acemel, R. D., Firbas, P. N., Tena, J. J., Eufrásio, A., Marques, J., Ferreira, F. J., Freitas, T., Carneiro, F., Gómez-Skarmeta, J. L., & Bessa, J. (2022). Multidimensional chromatin profiling of zebrafish pancreas to uncover and investigate disease-relevant enhancers. *Nature Communications*, 13(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-022-29551-7>
- Bozkurt, Y. (2020). Introductory Chapter: Importance of Zebrafish (*Danio rerio*) as Model Organism in Biomedical Research . In *Zebrafish in Biomedical Research*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.91319>
- Brownlee, M. (2004). The Pathobiology of Diabetic Complications A Unifying Mechanism. In *Banting Lecture*. <http://diabetesjournals.org/diabetes/article-pdf/54/6/1615/381945/zdb00605001615.pdf>
- Cao, G., Sofic, E., & Prior, R. L. (1997). *Original Contribution Antioxidant and Prooxidant Behavior Of Flavonoids: Structure-Activity Relationships* (Vol. 22, Issue 5).

- Chaiyathullah Asmonie, Indri Kusharyanti, & Agustina Arundina. (2013). *Efek Infusa Daun Sirsak (Annona muricata L.) Terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Putih (Rattus norvegicus) Jantan Galur Wistar Yang Dibebani Glukosa*.
- Chen, S., Li, C., Yuan, G., & Xie, F. (2007). *Anatomical and Histological Observation on the Pancreas in Adult Zebrafish*.
- 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. In *Arabian Journal of Chemistry* (Vol. 11, Issue 5, pp. 662–691). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2016.01.004>
- Dludla, P. V, Mabhida, S. E., Ziqubu, K., Nkambule, B. B., Mazibuko-Mbeje, S. E., Hanser, S., Basson, A. K., Pheiffer, C., & Kengne, A. P. (2023). Pancreatic β -cell dysfunction in type 2 diabetes: Implications of inflammation and oxidative stress. *World Journal of Diabetes*, 14(3), 130–146. <https://doi.org/10.4239/wjd.v14.i3.130>
- Dwi Anggita, D., Rosidah, A., & Sri Damayanti, D. (2022). *Pengaruh Ekstrak Air Daun Sirsak (Annona muricata L.) Terhadap Apoptosis Sel β Pankreas dan Perubahan Morfologi Islet Langerhans Tikus Model Obesitas*.
- Eames Nalle, S. C., Franse, K. F., & Kinkel, M. D. (2017). Analysis of pancreatic disease in zebrafish. *Methods in Cell Biology*, 138, 271–295. <https://doi.org/10.1016/bs.mcb.2016.08.005>
- Elis Esmawati. (2015). Pengaruh ekstrak daun sirsak (*Annona murica* L.) terhadap kadar glukosa darah dan hitologi pankreas tikus (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksan. *Etheses Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Mng*.
- Eva Decroli. (2019). *Buku Diabetes Melitus (Lengkap)* (S. dr. Alexander Kam, Ed.; 1st ed., Vol. 1). Pusat Penerbit Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.
- Fauziah, N., Sri Damayanti, D., & Ratri Dewi, A. (2024). *Induksi Sukrosa 4% Menyebabkan Kerusakan Jaringan Retina Ikan Zebra Dewasa (Danio rerio)*.
- Ferreira, T., & Rasband, W. (2012). *ImageJ User Guide ImageJ User Guide IJ 1.46r*. <http://fiji.sc/guide.git>.
- Fraiz, G. M., Bonifácio, D. B., de Paulo, R. S., Teixeira, C. M., Martino, H. S. D., Barros, F. A. R. de, Milagro, F. I., & Bressan, J. (2025). Benefits of Kombucha Consumption: A Systematic Review of Clinical Trials Focused on Microbiota and Metabolic Health. In *Fermentation* (Vol. 11, Issue 6). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/fermentation11060353>
- Galicía-García, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B., Ostolaza, H., & Martín, C. (2020). Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 21, Issue 17, pp. 1–34). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms21176275>

- Hardianti, M., Yuniarto, A., & Hasimun, P. (2021). Review: Zebrafish (*Danio Rerio*) Sebagai Model Obesitas dan Diabetes Melitus Tipe 2. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 8(2), 69. <https://doi.org/10.25077/jsfk.8.2.69-79.2021>
- International Diabetes Federation. (2021). *IDF Diabetes Atlas* (10th edition). www.diabetesatlas.org
- Jaikaran, E. T. A. S., & Clark, A. (2001). Islet amyloid and type 2 diabetes: from molecular misfolding to islet pathophysiology. *Biochimica et Biophysica Acta*. www.bba-direct.com
- Jayabalan, R., Malbaša, R. V., Lončar, E. S., Vitas, J. S., & Sathishkumar, M. (2014). A review on kombucha tea-microbiology, composition, fermentation, beneficial effects, toxicity, and tea fungus. In *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety* (Vol. 13, Issue 4, pp. 538–550). Blackwell Publishing Inc. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12073>
- Jeong, C., Yang, Y. S., Son, H. S., & Sohn, T. S. (2022). Diabetic ketoacidosis and acute pancreatitis in a patient with agenesis of the dorsal pancreas. In *Korean Journal of Internal Medicine* (Vol. 37, Issue 2, pp. 484–485). Korean Association of Internal Medicine. <https://doi.org/10.3904/kjim.2021.374>
- John E. Hall, Ph. D. (2023). *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology* (Vol. 14).
- Jörgens, K., Hillebrands, J. L., Hammes, H. P., & Kroll, J. (2012). Zebrafish: A model for understanding diabetic complications. In *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes* (Vol. 120, Issue 4, pp. 186–187). <https://doi.org/10.1055/s-0032-1304565>
- Joseph A. Holden, Lester L. Layfield, & Jennifer L. Matthews. (2013). The Zebrafish Atlas of Macroscopic and Microscopic Anatomy. In *The Zebrafish* (pp. 86–89). Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/CBO9781139198431.009>
- Kahn, S. E., Cooper, M. E., & Del Prato, S. (2014). Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: Perspectives on the past, present, and future. In *The Lancet* (Vol. 383, Issue 9922, pp. 1068–1083). Elsevier B.V. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62154-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62154-6)
- Kimmel, R. A., & Meyer, D. (2010). Molecular regulation of pancreas development in zebrafish. In *Methods in Cell Biology* (Vol. 100, Issue C). <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-384892-5.00010-4>
- Kwong, R. W. M., Auprix, D., & Perry, S. F. (2014). Involvement of the calcium-sensing receptor in calcium homeostasis in larval zebrafish exposed to low environmental calcium. *Am J Physiol Regul Integr Comp Phy-Siol*, 306, 211–221. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00350.2013>.-The
- Lauralee Sherwood. (2013). *Introduction to Human Physiology* (Vol. 8th).
- McCluskey, B. M., & Braasch, I. (2019). Zebrafish phylogeny and taxonomy. In *The Zebrafish in Biomedical Research: Biology, Husbandry, Diseases, and*

- Research Applications* (pp. 15–24). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-812431-4.00002-6>
- Mendelson, C., Sparkes, S., Merenstein, D. J., Christensen, C., Sharma, V., Desale, S., Auchtung, J. M., Kok, C. R., Hallen-Adams, H. E., & Hutkins, R. (2023). Kombucha tea as an anti-hyperglycemic agent in humans with diabetes – a randomized controlled pilot investigation. *Frontiers in Nutrition*, 10. <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1190248>
- Menke, A. L., Spitsbergen, J. M., Wolterbeek, A. P. M., & Woutersen, R. A. (2011). Normal anatomy and histology of the adult zebrafish. In *Toxicologic Pathology* (Vol. 39, Issue 5, pp. 759–775). <https://doi.org/10.1177/0192623311409597>
- Mescher, A. L. ., & Junqueira, L. C. U. (2013). *Junqueira's basic histology : text and atlas*. McGraw-Hill Medical.
- Moss, J. B., Koustubhan, P., Greenman, M., Parsons, M. J., Walter, I., & Moss, L. G. (2009). Regeneration of the pancreas in adult zebrafish. *Diabetes*, 58(8), 1844–1851. <https://doi.org/10.2337/db08-0628>
- Muhammad Nurul Fadel, & Emma Jayanti Besan. (2020). Uji Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Daun Sirsak (*Annona Muricata* L.) Pada Mencit yang Diinduksi Aloksan. *Indonesia Jurnal Farmasi* , 5.
- Mutakin, M., Fauziati, R., Fadhilah, F. N., Zuhrotun, A., Amalia, R., & Hadisaputri, Y. E. (2022). Pharmacological Activities of Soursop (*Annona muricata* Lin.). In *Molecules* (Vol. 27, Issue 4). MDPI. <https://doi.org/10.3390/molecules27041201>
- Nisak, Y. K., Maylina Ilhami Khurniyati, Syarifa Ramadhani Nurbaya, & Anis Nurhayati. (2023). *Fermentasi Kombucha: Teknologi* (M. Rifki Hadi Syahputra, Ed.; 1st ed.). Nizamia Learning Center .
- Petersmann, A., Müller-Wieland, D., Müller, U. A., Landgraf, R., Nauck, M., Freckmann, G., Heinemann, L., & Schleicher, E. (2019). Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*, 127, S1–S7. <https://doi.org/10.1055/a-1018-9078>
- Ranjan, S., & Kumar Sharma, P. (2018). *Development of High Sugar Induced Hyperglycemia or Type 2 Diabetes in Zebrafish (Danio rerio) Model*. <https://doi.org/10.37591/rrjohp.v8i3.375>
- Rasyidah, & Aisyah Hutasuhut, M. (2019). *Studi Etnobotani Dan Aktivitas Farmakologi Ekstrak Daun Sirsak*. 3(2), 10–14.
- Richard L. Drake. (2012). *Gray's Basic Anatomy*.
- Sadewo Baragain, R., Rina Bintari, Y., & Sri Damayanti, D. (2021). *Penentuan Potensi Antioksidan Dan Kadar Total Fenol Kombucha Daun Annona muricata Linn*.

- Sagita, P., Apriliana, E., Mussabiq, S., Soleha, T. U., & Dokter, P. (2021). Pengaruh Pemberian Daun Sirsak (*Annona muricata*) Terhadap Penyakit Diabetes Melitus. *Jurnal Medika Hutama*, 3. <http://jurnalmedikahutama.com>
- Salsabil, A., Sri Damayanti, D., & Rina Bintari, Y. (2024). *Hyperglycemia and Pancreatic Damage in Sucrose-Immersion-Induced Zebrafish*.
- Santhi Priya, A., & Ajay Kumar, N. (2022). Evaluation Of A-Amylase Inhibitory Action Of *Annona Muricata* (Soursop Leaves). *International Journal of Pharmaceutical Research and Applications*, 7, 734. <https://doi.org/10.35629/7781-0704734740>
- Simunkova, M., Barbierikova, Z., Jomova, K., Hudecova, L., Lauro, P., Alwasel, S. H., Alhazza, I., Rhodes, C. J., & Valko, M. (2021). Antioxidant vs. Prooxidant properties of the flavonoid, kaempferol, in the presence of cu(ii) ions: A ros-scavenging activity, fenton reaction and dna damage study. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(4), 1–17. <https://doi.org/10.3390/ijms22041619>
- Soelistijo Adi Soebagijo, Suastika Ketut, Liandarto, Decroli Eva, Permana Hikmat, Sucipto Krishna W, Kusnadi Yulianto, Budiman, Ikhsan Robikul M, Sasiarini Laksmi, Sanusi Himawan, HS Nugroho Heri K, & Susanto Hermawan. (2021). *Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia-2021 PERKENI Penerbit PB. PERKENI* (1st ed., Vol. 1). PB PERKENI.
- Spence, R., Gerlach, G., Lawrence, C., & Smith, C. (2008). The behaviour and ecology of the zebrafish, *Danio rerio*. In *Biological Reviews* (Vol. 83, Issue 1, pp. 13–34). <https://doi.org/10.1111/j.1469-185X.2007.00030.x>
- Sri Damayanti, D., & Rina Bintari, Y. (2024). Antibacterial And Antioxidant Potential of Three Kinds of Kombucha. *Jurnal Kedokteran Syiah Kuala*. <https://doi.org/10.24815/jks.v24i3.37228>
- Sri Damayanti, D., & Tarisa Anwar, A. (on going.). *UJI TOKSISITAS AKUT KOMBUCHA DAUN SIRSAK PADA IKAN ZEBRA DEWASA*.
- Supri I. Handayani, Syafira N. Dewi, Marini Stephanie, Siti Nurbaya, & Vivitri D. Prasasty. (2020). The Effect of *Annona muricata* Leaf Ethanolic Extract on Insulin Expression and Glucagon-Like Peptide-1 Level in Alloxan-Induced Mice. *Systematic Reviews in Pharmacy*, 11(7).
- Vinay Kumar, M. M. Frép., Abul K. Abbas, M., & Jon C. Aster, M. P. (2018). *BASIC PATHOLOGY* (Vol. 10).
- Westermarck, P., Andersson, A., & Westermarck, G. T. (2011). Islet amyloid polypeptide, islet amyloid, and diabetes mellitus. In *Physiological Reviews* (Vol. 91, Issue 3, pp. 795–826). <https://doi.org/10.1152/physrev.00042.2009>
- Widi Anugrah Asbanu, Y., Wijayati, N., Ersanghono Kusumo Jurusan Kimia, dan, & Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, F. (2019). Indonesian Journal of Chemical Science Identifikasi Senyawa Kimia Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) dan Uji Aktivitas Antioksidannya dengan Metode DPPH (2,2-

Difenil-1-Pikrilhidrasil). *J. Chem. Sci.*, 8(3).
<http://journal.unnes.ac.id/sju/index.php/ijcs>

William, W., Pengajar, S., Fisiologi, B., Kedokteran, F., Kristen, U., Wacana, K., & Korespondensi, A. (2017). Tinjauan Pustaka Ikan zebra (*Danio rerio*) dan Kegunaanya dalam Penelitian Fisiologi. In *J. Kedokt Meditek* (Vol. 23, Issue 64).

<http://www.nature.com/nrc/journal/v13/n9/full/nrc3589.html?foxtrotcallback=true>

Xu, S., Wang, Y., Wang, J., & Geng, W. (2022). Kombucha Reduces Hyperglycemia in Type 2 Diabetes of Mice by Regulating Gut Microbiota and Its Metabolites. *Foods*, 11(5). <https://doi.org/10.3390/foods11050754>

Yashilva, W. A., Septia Rosdiana, D., Syafina, I. A., Cahyadi, Y., Lula, F., & Hendroyono, K. (2024). *Analisis Kelayakan Model Biomedis Eksperimental Pada Kasus Diabetes Mellitus Menggunakan Model Organisme Ikan Zebra (Danio rerio) Feability Analysis Of Experimental Biomedical Models In Cases Of Diabetes Mellitus Using Zebrafish (Danio rerio) Model Organism*. 06(02), 83–104. <https://doi.org/10.47522/jmk.v6i>

Zubaidah, E., Ifadah, R. A., Kalsum, U., Lyrawati, D., Putri, W. D. R., Srianta, I., & Blanc, P. J. (2019). Anti-diabetes activity of Kombucha prepared from different snake fruit cultivars. *Nutrition and Food Science*, 49(2), 333–343. <https://doi.org/10.1108/NFS-07-2018-0201>

