

**PENGARUH KOMBUCHA DAUN SIRSAK (*Annona muricata* L.) TERHADAP STATUS OKSIDATIF
HEPAR TIKUS WISTAR JANTAN YANG DIINDUKSI
PARASETAMOL**

SKRIPSI

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



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

**PENGARUH KOMBUCHA DAUN SIRSAK (*Annona muricata* L.) TERHADAP STATUS OKSIDATIF
HEPAR TIKUS WISTAR JANTAN YANG DIINDUKSI
PARASETAMOL**

SKRIPSI

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh:

BAGAS ARIOSETO

22101101014

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

**PENGARUH KOMBUCHA DAUN SIRSAK (*Annona muricata* L.) TERHADAP STATUS OKSIDATIF
HEPAR TIKUS WISTAR JANTAN YANG DIINDUKSI
PARASETAMOL**

SKRIPSI

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



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

RINGKASAN

Bagas Arioseto. Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang. Pengaruh Kombucha Daun Sirsak (*Annona Muricata* L.) terhadap Status Oksidatif Hepar Tikus Wistar Jantan yang Diinduksi Parasetamol. **Pembimbing 1:** Dini Sri Damayanti. **Pembimbing 2:** Silvy Amalia Falyani

Pendahuluan: Parasetamol merupakan salah satu obat yang sering digunakan di seluruh dunia serta dapat tersedia tanpa menggunakan resep. Namun, konsumsi secara berlebih dan adanya interaksi dengan obat psikotropika maupun alkohol dapat mengakibatkan terjadinya hepatotoksik. Hal tersebut berkaitan dengan peningkatan radikal bebas parasetamol (APAP) yang menyebabkan ketidakseimbangan stres oksidatif dan antioksidan. Antioksidan eksogen dapat diperoleh dari herbal salah satunya daun sirsak yang memiliki kandungan fenol yang cukup tinggi. Selain itu, produk minuman fermentasi seperti kombucha juga berperan sebagai antioksidan serupa dalam meningkatkan pengaruh senyawa fenol yang terdapat dalam herbal. Tujuan penelitian ini membuktikan potensi kombinasi Kombucha Daun Sirsak (KDS) pada hepar tikus *Wistar* jantan yang diinduksi parasetamol dosis toksik melalui kadar SOD dan MDA.

Metode: Penelitian berjenis eksperimental laboratorium dengan melalui desain *control group posttest only*. Hewan coba yang digunakan adalah tikus *Wistar* jantan dengan umur 2-3 bulan dan berat 150-200 gram dibagi dalam 5 kelompok yang tiap kelompok berisi 5 ekor tikus. Kelompok Negatif (KN) diinduksi aquades (2 ml/hari), Kelompok Positif (KP) diinduksi parasetamol dosis toksik (2,5 g/kgBB/hari) yang diberikan pada hari ke-8 sampai hari ke-14 serta KDS yang diinduksi selama 14 hari pada P1(0,5mL/hari), P2(1mL/hari), dan P3(1,5mL/hari). Semua induksi diberikan per sonde oral. Kadar SOD dan MDA dari hepar dianalisis dengan metode *ANOVA* serta *Kruskal Wallis* pada $p < 0,05$.

Hasil dan Pembahasan: Pemberian parasetamol dosis toksik menurunkan kadar SOD 4 kali lipat serta meningkatkan kadar MDA 7 kali lipat hepar dibandingkan KN($p < 0,05$). Pemberian KDS pada kelompok P1, P2, dan P3 menghasilkan peningkatan SOD secara berurutan 1, 2, dan 3 kali lipat dan menurunkan MDA secara berurutan 1, 4, dan 5 kali lipat dibandingkan KP($p < 0,05$). Hal tersebut diduga karena kandungan fenol dan senyawa organik KDS memiliki aktivitas sebagai antioksidan.

Kesimpulan: KDS mampu meningkatkan kadar SOD dan menurunkan kadar MDA terhadap tikus *Wistar* jantan dengan dosis paling baik pada kelompok P3(1,5mL/hari) secara berurutan 3 dan 5 kali lipat dibandingkan kelompok yang diinduksi parasetamol dosis toksik.

Kata Kunci : kombucha daun sirsak; status oksidatif; hepar; parasetamol; kadar SOD dan MDA hepar.

SUMMARY

Bagas Arioseto. Faculty of Medicine, Islamic University of Malang. The Effect of Soursop Leaf Kombucha (*Annona Muricata*) On the Oxidative Status of The Liver in Male Wistar Rats Induced with Paracetamol. **Supervisor 1:** Dini Sri Damayanti. **Supervisor 2:** Silvy Amalia Falyani.

Introduction: Paracetamol is one of the most commonly used medications worldwide and is available without a prescription. However, excessive consumption and interactions with psychotropic drugs or alcohol can lead to hepatotoxicity. This is associated with an increase in paracetamol free radicals (APAP), causing an imbalance between oxidative stress and antioxidants. Exogenous antioxidants can be obtained from herbs, one of which is soursop leaves, which have a high phenol content. Additionally, fermented beverage products like kombucha also act as antioxidants, enhancing the effect of phenolic compounds found in herbs. The aim of this study is to prove the potential of Soursop Leaf Kombucha (KDS) on the liver of male Wistar rats induced with a toxic dose of paracetamol through levels of SOD and MDA.

Methods: The study utilized a laboratory experimental design with a posttest only control group. The animals were male Wistar rats (2–3 months and 150–200 grams), divided into 5 groups, each containing 5 rats. The negative control group (NC) was induced with water (2 mL/day), the positive control group (PC) was induced with a toxic dose of paracetamol (2,5 g/kgBW/day) on days 8-14, and the treatment groups P1 (0,5 mL/day), P2 (1 mL/day), and P3 (1,5 mL/day) were induced with SLK for 14 days. All inductions were administered orally via gavage. Liver SOD and MDA levels were analyzed using ANOVA and Kruskal-Wallis tests with $p < 0.05$.

Results and Discussion: Administration of a toxic dose of paracetamol reduced SOD levels by 3,6fold and increased MDA levels by 6,6-fold in the liver compared to the KN group ($p < 0.05$). Administration of KDS in groups P1, P2, and P3 resulted in increased SOD levels (1,2; 2,1; and 2,7fold) and decreased MDA levels (1,3; 3,7; and 4,7fold) compared to the KP group ($p < 0.05$). This is thought to be due to the phenol content and organic compounds in KDS, which exhibit antioxidant activity.

Conclusion: SLK effectively increases SOD and decreases MDA in paracetamol-induced male Wistar rats, with the optimal dose at P3 (1.5mL/day).

Keywords: *soursop leaf kombucha; oxidative status; liver; paracetamol; SOD and MDA levels.*

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Penelitian

Parasetamol adalah salah satu obat yang sering digunakan di seluruh dunia serta dapat tersedia tanpa menggunakan resep (Brune *et al.*, 2015). Parasetamol hadir dalam berbagai bentuk seperti tablet oral, kapsul, formulasi cair hingga supositoria rektal (Chidiac *et al.*, 2023). Dibandingkan dengan obat lain yang dapat diperoleh tanpa resep, parasetamol memiliki indeks terapeutik yang relatif lebar. Toksisitas terjadi ketika konsumsi parasetamol dilakukan secara berulang walaupun dosis obat itu sedikit di atas dosis terapeutik harian maksimumnya (Acheampong, 2016). Toksisitas juga terjadi saat adanya interaksi obat akibat penggunaan parasetamol bersama dengan obat-obat golongan psikotropika, alkohol serta overdosis. Hal ini menyebabkan terjadinya perdarahan saluran cerna (lambung) dan kerusakan hepar yang fatal (Luo, 2023). Parasetamol yang terdapat di dalam hepar akan dimetabolisme menjadi metabolit yang sifatnya inaktif serta menjadi lebih larut di dalam air sehingga dapat diekskresikan dari tubuh. Proses ini terjadi dalam 2 fase yaitu, fase 1 (oksidasi-reduksi) yang melibatkan enzim CYP450. Parasetamol akan diubah menjadi metabolit NAPQI yang bersifat radikal bebas. Selanjutnya, pada fase 2 NAPQI melalui mekanisme konjugasi dan detoksifikasi akan diubah menjadi metabolit yang lebih bersifat polar dan inaktif. Selanjutnya, metabolit tersebut akan diekskresikan oleh ginjal bersama urin (Rai *et al.*, 2023).

Ketika parasetamol dikonsumsi dalam dosis berlebihan maupun pemberian yang bersifat kronis, hal ini dapat memicu stres oksidatif akibat ketidakseimbangan antara radikal bebas dengan antioksidan endogen dalam sel hepar. Peningkatan radikal bebas pada hepar juga akan menyebabkan pengaktifan antioksidan yang ada

dalam hepar seperti *superoxide dismutase* (SOD), *glutathione* (GSH) serta katalase (Sayuti, 2015). Pada titik tertentu radikal bebas yang terbentuk akan lebih banyak dibandingkan dengan antioksidan yang ada. Radikal bebas yang terbentuk dapat berikatan pada lipid membran hepar sehingga terjadi peroksidasi lipid yang menyebabkan kerusakan dan akhirnya menginduksi terjadinya kematian sel dari hepar tersebut (Sayuti, 2015). Peroksidasi lipid dapat diukur secara tidak langsung melalui pengukuran kadar *malondialdehyde* (MDA) karena senyawa ini merupakan hasil produk dari proses peroksidasi lipid (Mulianto, 2020). Tubuh akan kekurangan antioksidan yang dibutuhkan untuk mengatasi radikal bebas dan membutuhkan tambahan antioksidan yang berasal dari luar (antioksidan eksogen) (Sayuti, 2015).

Herbal yang diketahui mempunyai pengaruh sebagai antioksidan dari luar (eksogen) yaitu daun sirsak. Sirsak dengan nama latin *Annona muricata* merupakan salah satu tanaman yang berkembang dengan baik di kawasan beriklim tropis. Daun sirsak dimanfaatkan sebagai obat alami karena berbagai manfaat kesehatannya dan sebagai sumber antioksidan yang menghambat pembentukan peroksida (Mutakin *et al.*, 2022). Kandungan senyawa yang dimiliki daun sirsak salah satunya fenol. Senyawa fenol memiliki satu atau lebih cincin fenol yang merupakan gugus hidroksi yang berikatan pada cincin aromatis sehingga cincin fenol mudah untuk teroksidasi. Gugus hidroksi fenol ini berfungsi mengikat atom hidrogen radikal bebas (membentuk radikal fenoksi) agar radikal bebas tersebut menjadi lebih stabil (Maryam, 2023). Kemampuan tersebut menyebabkan senyawa fenol dapat digunakan sebagai antioksidan bahkan bisa digunakan sebagai salah satu hepatoprotektor yang berasal dari tanaman herbal (Qomaliyah, 2022).

Produk herbal yang banyak dikonsumsi oleh masyarakat Cina, Korea dan Jepang salah satunya adalah kombucha. Kombucha adalah minuman hasil fermentasi yang memiliki cita rasa sedikit asam. Fermentasi kombucha diperoleh melalui kultur simbiosis antara bakteri serta khamir (ragi) atau *Symbiotic Culture of Bacteria and Yeast* (SCOBY). Bahan dasar minuman tersebut yang terbanyak ialah daun teh karena mengandung senyawa fenol. Manfaat kesehatan dari kombucha berasal dari zat-zat yang terkandung di dalamnya seperti polifenol, vitamin hingga asam organik di antaranya asam glukuronat, asetat laktat, oksalat, serta sitrat yang terbentuk selama masa fermentasi dari kombucha (Martínez *et al.*, 2018). Polifenol, yang dikenal dengan kemampuan antioksidannya dapat dimanfaatkan sebagai antioksidan (Costa, 2023). Keunggulan kombucha dibandingkan dengan infusa atau dekokta adalah adanya kandungan senyawa aktif berupa asam organik dan polifenol yang cenderung meningkat selama proses fermentasi karena pengaruh bakteri dan khamir pada kombucha memproduksi senyawa fenolik. Fermentasi yang terjadi memproduksi berbagai enzim hidrolisis seperti invertase, selulase, dan amilase yang mengubah senyawa fenolik menjadi monomer fenolik atau fenol aktif (Zubaidah *et al.*, 2018).

Pencarian obat baru yang berasal dari herbal sebagai hepatoprotektif telah banyak diteliti. Namun, belum ada penelitian yang membuktikan efek hepatoprotektif dari kombucha daun sirih (KDS). Hal ini menjadi alasan untuk melakukan penelitian menggunakan tikus *Wistar* jantan yang diberikan parasetamol serta kombucha daun sirih. Penelitian dimaksudkan untuk mengetahui efek hepatoprotektif kombucha daun sirih melalui mekanisme antioksidan.

1.2. Rumusan Masalah Penelitian

1. Apakah pemberian kombucha daun sirsak (*Annona muricata* L.) dapat berpengaruh terhadap kadar *superoxide dismutase* (SOD) pada hepar tikus yang diinduksi parasetamol dosis toksik?
2. Apakah pemberian kombucha daun sirsak (*Annona muricata* L.) dapat berpengaruh terhadap kadar *malondialdehyde* (MDA) pada hepar tikus yang diinduksi parasetamol dosis toksik?

1.3. Tujuan Penelitian

Penelitian bertujuan antara lain:

1. Apakah pemberian kombucha daun sirsak (*Annona muricata* L.) dapat memiliki pengaruh terhadap kadar *superoxide dismutase* (SOD) pada hepar tikus yang diinduksi parasetamol dosis toksik?
2. Apakah pemberian kombucha daun sirsak (*Annona muricata* L.) dapat memiliki pengaruh terhadap kadar *malondialdehyde* (MDA) pada hepar tikus yang diinduksi parasetamol dosis toksik?

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

Harapan penelitian yang dilakukan untuk menyediakan landasan ilmiah mengenai pemanfaatan kombucha daun sirsak (*Annona muricata* L.) sebagai hepatoprotektor dengan mencegah kerusakan sel hepar pada induksi obat-obatan.

1.4.2. Manfaat Praktis

Sebagai sarana informasi dan edukasi masyarakat mengenai pemanfaatan kombucha daun sirsak (*Annona muricata* L.) yang mampu dimanfaatkan sebagai hepatoprotektor akibat penggunaan obat yang bersifat hepatotoksik dalam jangka panjang.

BAB VII

PENUTUP

7.1. Kesimpulan

Berdasarkan hasil analisis data serta pembahasan yang dilakukan dalam penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa:

1. Pemberian induksi parasetamol dosis toksik (2,5g/kgBB/hari) selama 7 hari dapat menurunkan kadar SOD sebanyak 4 kali lipat serta meningkatkan kadar MDA sebanyak 7 kali lipat jaringan hepar dibandingkan kontrol normal.
2. Pemberian kombucha daun sirsak sebesar 1 mL/hari dan 1,5 mL/hari dapat meningkatkan SOD secara berurutan sebesar 2 dan 3 kali lipat serta menurunkan MDA secara berurutan sebesar 4 dan 5 kali lipat jaringan hepar hewan coba dibandingkan kontrol normal.

7.2. Saran

Berdasarkan data penelitian ini, untuk meningkatkan serta mengembangkan lebih lanjut maka disarankan:

1. Melakukan penelitian terkait dengan variasi dosis yang berbeda untuk mengetahui dosis maksimal serta dosis toksik yang bisa didapatkan dari kombucha daun sirsak.
2. Melakukan penelitian dengan durasi pemberian kombucha daun sirsak yang berbeda untuk mengetahui durasi optimal yang bisa didapatkan dari kombucha daun sirsak.
3. Melakukan penelitian dengan memberikan dosis parasetamol yang lebih besar untuk mencapai toksisitas lebih tinggi atau menggunakan obat lain yang memiliki nilai toksisitas lebih.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdel-Misih, S. R. Z., & Bloomston, M. (2010). Liver Anatomy. In *Surgical Clinics of North America* (Vol. 90, Issue 4, pp. 643–653). W.B. Saunders.
<https://doi.org/10.1016/j.suc.2010.04.017>
- Acheampong, P., & Thomas, S. H. L. (2016). Determinants of hepatotoxicity after repeated supratherapeutic paracetamol ingestion: systematic review of reported cases. In *British Journal of Clinical Pharmacology* (pp. 923–931). Blackwell Publishing Ltd.
<https://doi.org/10.1111/bcp.13028>
- Aini, A. N., Aisha, A., Ginting, D., Aminulloh, G., Putri, O., & Rahmandah, S. (2024). Karakteristik dan Aktivitas Antioksidan Permen Jeli Kombucha Daun Sirsak (*Annona muricata* Linn.). *WARTA AKAB*, 48(1), 68–73.
- Al-Mohammadi, A. R., Ismaiel, A. A., Ibrahim, R. A., Moustafa, A. H., Zeid, A. A., & Enan, G. (2021). Chemical constitution and antimicrobial activity of kombucha fermented beverage. *Molecules*, 26(16). <https://doi.org/10.3390/molecules26165026>
- 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. <https://doi.org/https://doi.org/10.1186/1472-6882-12-63>
- Anantachoke, N., Duangrat, R., Sutthiphatkul, T., Ochaikul, D., & Mangmool, S. (2023). Kombucha Beverages Produced from Fruits, Vegetables, and Plants: A Review on Their Pharmacological Activities and Health Benefits. In *Foods* (Vol. 12, Issue 9). MDPI.
<https://doi.org/10.3390/foods12091818>
- Anggraeni, S., Setyaningrum, T., & Listiawan, M. Y. (2017). Perbedaan Kadar Malondialdehid (MDA) sebagai Petanda Stres Oksidatif pada Berbagai Derajat Akne Vulgaris (Significant Different Level of Malondialdehyde (MDA) as Oxydative Stress Marker in Severity Groups of Acne Vulgaris).
<https://doi.org/https://doi.org/10.20473/bikk.V29.1.2017.36-43>

- Antolak, H., Piechota, D., & Kucharska, A. (2021). Kombucha tea—A double power of bioactive compounds from tea and symbiotic culture of bacteria and yeasts (SCOBY). In *Antioxidants* (Vol. 10, Issue 10). MDPI. <https://doi.org/10.3390/antiox10101541>
- Anwar, O. L. M., Puspitawati, R. A., Nursyahada, A., Anjani, R. T., Nabila, S., & Rombe, W. T. A. (2024). Uji Antioksidan Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata* L.): Studi Kualitatif Dan Kuantitatif. *Cakrawala Medika: Journal Of Health Sciences*, 3. <https://publikasi.medikasuherman.ac.id/index.php/cmj>
- Arthur, F. K. N., Woode, Terlabi, E. O., & Larbie, C. (2011). Evaluation of acute and subchronic toxicity of *Annona Muricata* (Linn.) aqueous extract in animals. In *European Journal of Experimental Biology* (Vol. 1, Issue 4).
- Barkah, M. H., Sri Damayanti, D., & Hakim, R. (2021). Pengaruh Lama Fermentasi Kombucha Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) Terhadap Daya Hambat Pertumbuhan Bakteri *Escherichia coli*. *Jurnal Bio Komplementer Medicine* (Vol. 8, No. 2).
- Bond, G. R. (2004). Reduced Toxicity of Acetaminophen in Children: It's the Liver. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*, 42(2), 149–152. <https://doi.org/10.1081/CLT-120030940>
- Borchert, A., Kalms, J., Roth, S. R., Rademacher, M., Schmidt, A., Holzhutter, H.-G., Kuhn, H., & Scheerer, P. (2018). Crystal structure and functional characterization of selenocysteine-containing glutathione peroxidase 4 suggests an alternative mechanism of peroxide reduction. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1863(9), 1095–1107. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2018.06.006>
- Bortolomedi, B. M., Paglarini, C. S., & Brod, F. C. A. (2022). Bioactive compounds in kombucha: A review of substrate effect and fermentation conditions. *Food Chemistry*, 385. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2022.132719>
- Boudrias-Dalle, E., & Chen, A. (2023). Acetaminophen Dose Considerations in Frail and Malnourished Elderly Patients: A Case Report of Hepatotoxicity with Therapeutic Doses. *The Canadian journal of hospital pharmacy*, 76(4), 337–339.

<https://doi.org/10.4212/cjhp.3415>

- Brune, K., Renner, B., & Tiegs, G. (2015). Acetaminophen/paracetamol: A history of errors, failures and false decisions. *European Journal of Pain*, 19(7), 953–965. <https://doi.org/10.1002/ejp.621>
- Cahyawati, P. N. (2020). Efek Farmakologi Dan Toksik Sirsak (*Annona muricata*): A Mini-Review. *Biomedika*, 12(2), 107–116. <https://doi.org/10.23917/biomedika.v12i2.10691>
- Candra, A., Prasetyo, B.E., & Darge, H.F. (2023). Honey utilization in soursop leaves (*Annona muricata*) kombucha: Physicochemical, cytotoxicity, and antimicrobial activity. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, 52. <https://doi.org/10.1016/j.bcab.2023.102815>
- Cardoso, A. R., Chausse, B., da Cunha, F. M., Luévano-Martínez, L. A., Marazzi, T. B. M., Pessoa, P. S., Queliconi, B. B., & Kowaltowski, A. J. (2012). Mitochondrial compartmentalization of redox processes. *Free Radical Biology and Medicine*, 52(11–12), 2201–2208. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2012.03.008>
- Casey, S. D., Stevenson, D. E., Mumma, B. E., Slee, C., Wolinsky, P. R., Hirsch, C. H., & Tyler, K. (2017). Emergency Department Pain Management Following Implementation of a Geriatric Hip Fracture Program. *Western Journal of Emergency Medicine*, 18(4), 585–591. <https://doi.org/10.5811/westjem.2017.3.32853>
- Chakravorty, S., Bhattacharya, S., Chatzinotas, A., Chakraborty, W., Bhattacharya, D., & Gachhui, R. (2016). Kombucha tea fermentation: Microbial and biochemical dynamics. *International Journal of Food Microbiology*, 220, 63–72. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2015.12.015>
- Chen, G., Cheung, R., & Tom, J. W. (2017). Hepatitis: Sedation and anesthesia implications. *Anesthesia Progress*, 64(2), 106–118. <https://doi.org/10.2344/anpr-64-02-13>
- Chidiac, A. S., Buckley, N. A., Nogrehchi, F., & Cairns, R. (2023). Paracetamol (acetaminophen) overdose and hepatotoxicity: mechanism, treatment, prevention measures, and estimates of burden of disease. In *Expert Opinion on Drug Metabolism*

and Toxicology (Vol. 19, Issue 5, pp. 297–317). Taylor and Francis Ltd.
<https://doi.org/10.1080/17425255.2023.2223959>

Christodoulou, M. C., Orellana Palacios, J. C., Hesami, G., Jafarzadeh, S., Lorenzo, J. M., Domínguez, R., Moreno, A., & Hadidi, M. (2022). Spectrophotometric Methods for Measurement of Antioxidant Activity in Food and Pharmaceuticals. In *Antioxidants* (Vol. 11, Issue 11). MDPI. <https://doi.org/10.3390/antiox11112213>

Clark, R., Fisher, J. E., Sketris, I. S., & Johnston, G. M. (2012). Population prevalence of high dose paracetamol in dispensed paracetamol/opioid prescription combinations: An observational study. *BMC Clinical Pharmacology*, 12. <https://doi.org/10.1186/1472-6904-12-11>

Costa, M. A. de C., Vilela, D. L. de S., Fraiz, G. M., Lopes, I. L., Coelho, A. I. M., Castro, L. C. V., & Martin, J. G. P. (2023). Effect of kombucha intake on the gut microbiota and obesity-related comorbidities: A systematic review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 63(19), 3851–3866. <https://doi.org/10.1080/10408398.2021.1995321>

Damayanti, D. S., & Bintari, Y. R. (2024). Antibacterial And Antioxidant Potential of Three Kinds of Kombucha. *Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan (JKS)*, 24(3). <https://jurnal.usk.ac.id/JKS/article/view/37482>

Dey, P., Saha, M. R., & Sen, A. (2013). An overview on drug-induced hepatotoxicity. In *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research* (Vol. 6, Issue 4, pp. 1–4). <https://doi.org/10.47583/ijpsrr.2024.v84i01.013>

Di Meo, S., & Venditti, P. (2020). Evolution of the Knowledge of Free Radicals and Other Oxidants. In *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* (Vol. 2020). Hindawi Limited. <https://doi.org/10.1155/2020/9829176>

Diez-Ozaeta, I., & Astiazaran, O. J. (2022). Recent advances in Kombucha tea: Microbial consortium, chemical parameters, health implications and biocellulose production. *International Journal of Food Microbiology*, 377. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2022.109783>

- El Morsy, E. M., & Kamel, R. (2015). Protective effect of artichoke leaf extract against paracetamol-induced hepatotoxicity in rats. *Pharmaceutical biology*, 53(2), 167–173. <https://doi.org/10.3109/13880209.2014.913066>
- Fadhilah, I. (2012). Uji Aktivitas Antimikroba Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) Terhadap Beberapa Mikroba Patogen. <http://repositori.uin-alauddin.ac.id/id/eprint/2999>
- Federer W. (1991). *Statistics and society: data collection and interpretation*. 2nd ed. New York: Marcel Dekker;
- Ferreira, C. A., Ni, D., Rosenkrans, Z. T., & Cai, W. (2018). Scavenging of reactive oxygen and nitrogen species with nanomaterials. *Nano Research*, 11(10), 4955–4984. <https://doi.org/10.1007/s12274-018-2092-y>
- Forrest, J. A. H., Clements, J. A., & Prescott, L. F. (1982). Clinical Pharmacokinetics of Paracetamol. *Clinical Pharmacokinetics*, 7(2), 93–107. <https://doi.org/10.2165/00003088-198207020-00001>
- Forsberg, K. M., Graffmo, K. S., Stenvall, E., Tabikh, N., Marklund, S. L., Brännström, T., & Andersen, P. M. (2023). Widespread CNS pathology in amyotrophic lateral sclerosis homozygous for the D90A SOD1 mutation. *Acta Neuropathologica*, 145(1), 13–28. <https://doi.org/10.1007/s00401-022-02519-z>
- Fraiz, G. M., Bonifácio, D. B., Lacerda, U. V., Cardoso, R. R., Corich, V., Giacomini, A., Martino, H. S. D., Esteban-Echeverría, S., Romo-Hualde, A., Muñoz-Prieto, D., Barros, F. A. R. de, Milagro, F. I., & Bressan, J. (2024). The Impact of Green Tea Kombucha on the Intestinal Health, Gut Microbiota, and Serum Metabolome of Individuals with Excess Body Weight in a Weight Loss Intervention: A Randomized Controlled Trial. *Foods*, 13(22), 3635. <https://doi.org/10.3390/foods13223635>
- Frianto, F., (2015). Evaluasi Faktor Yang Mempengaruhi Jumlah Perkawinan Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Secara Kualitatif. *Jurnal Mahasiswa Farmasi Fakultas Kedokteran Untan*, 3(1). <https://jurnal.untan.ac.id/index.php/jfk/article/view/10510>
- Gaschler, M. M., & Stockwell, B. R. (2017). Lipid peroxidation in cell death. In *Biochemical*

and *Biophysical Research Communications* (Vol. 482, Issue 3, pp. 419–425). Elsevier
B.V. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.10.086>

Goodman, L., Gilman, A., Brunton, L., Hilal-Dandan, R., & Knollmann, B. (2018). *The Pharmacological Basis of Therapeutics Thirteenth Edition* (L. Brunton & R. Hilal-Dandan, Eds.; 13th ed.). McGraw-Hill Medical.

Irianti, T., Sugiyanto, Nuranto, S., & Kuswandi, M. (2017). *Antioksidant*. (pp. 18-20)
<https://www.researchgate.net/publication/328979920>

Jaeschke, H., Akakpo, J. Y., Umbaugh, D. S., & Ramachandran, A. (2020). Novel Therapeutic Approaches Against Acetaminophen-induced Liver Injury and Acute Liver Failure. In *Toxicological Sciences* (Vol. 174, Issue 2, pp. 159–167). Oxford University Press.
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa002>

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. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 13(4), 538–550. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12073>

Jomova, K., Makova, M., Alomar, S. Y., Alwasel, S. H., Nepovimova, E., Kuca, K., Rhodes, C. J., & Valko, M. (2022). Essential metals in health and disease. In *Chemico-Biological Interactions* (Vol. 367). Elsevier Ireland Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2022.110173>
Józwiak-Bebenista, M., & Nowak, J. Z. (2014). Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. *Acta Poloniae Pharmaceutica*, 71(1), 11–23.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24779190>

Kapp, J. M., & Sumner, W. (2019). Kombucha: a systematic review of the empirical evidence of human health benefit. *Annals of Epidemiology*, 30, 66–70.
<https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2018.11.001>

Katarey, D., & Verma, S. (2016). Drug-induced liver injury. *Clinical Medicine*, 16(6), s104–s109. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.16-6-s104>

Katzung, B. G., & Trevor, A. J. (2018). *Basic & clinical pharmacology* (B. G. Katzung, Ed.;

- 14th ed.). McGraw-Hill Medical.
- Kertia, N., Hemas M, N., & Dewa, A. G. N. (2011). The Effect of Combination of Curcuma Xanthorrhiza Roxb, Ginger, Soybean and Shrimp Extracts in Comparison to Diclofenac Sodium to Liver and Kidney Function of Patients with Osteoarthritis. *Majalah Obat Tradisional*, 16(2), 2011. <https://doi.org/https://doi.org/10.22146/tradmedj.8253>
- Klaassen, C. D. (2019). *Casarett & Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons Ninth Edition*. (Curtis D. Klaassen, Ed.; 9th ed.).
- Koppel, N., Rekdal, V. M., & Balskus, E. P. (2017). Chemical transformation of xenobiotics by the human gut microbiota. In *Science* (Vol. 356, Issue 6344, pp. 1246–1257). American Association for the Advancement of Science. <https://doi.org/10.1126/science.aag2770>
- Korczowska-Łącka, I., Słowikowski, B., Piekut, T., Hurla, M., Banaszek, N., Szymanowicz, O., Jagodziński, P. P., Kozubski, W., Permoda-Pachuta, A., & Dorszewska, J. (2023). Disorders of Endogenous and Exogenous Antioxidants in Neurological Diseases. In *Antioxidants* (Vol. 12, Issue 10). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/antiox12101811>
- Lee, M., McCarron, J., Balinski, A., & Bower, R. (2022). Intravenous acetaminophen associated with acute liver failure. *BMJ case reports*, 15(11). <https://doi.org/10.1136/bcr-2022-251305>
- Lee, S.-M., Lee, J.-Y., Yoo, D.-G., Jeon, Y.-B., Yoon, H.-S., & Kim, C.-H. (2022). Functional Characteristics of Kombucha Fermented with Lactic Acid Bacteria, Yeast, and Acetic Acid Bacteria Derived from Korea Traditional Foods. *Journal of Dairy Science and Biotechnology*, 40(1), 23–34. <https://doi.org/10.22424/jdsb.2022.40.1.23>
- Lei, X. G., Cheng, W.-H., & McClung, J. P. (2007). Metabolic Regulation and Function of Glutathione Peroxidase-1. *Annual Review of Nutrition*, 27(1), 41–61. <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.27.061406.093716>
- Li, C., Deng, X., Xie, X., Liu, Y., Angeli, J. P. F., & Lai, L. (2018). Activation of glutathione peroxidase 4 as a novel anti-inflammatory strategy. *Frontiers in Pharmacology*, 9(OCT).

<https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01120>

- Li, Y., Hong, X., Liang, L., Wang, X., & Ladd-Acosta, C. (2023). Association between acetaminophen metabolites and CYP2E1 DNA methylation level in neonate cord blood in the Boston Birth Cohort. *Clinical Epigenetics*, 15(1). <https://doi.org/10.1186/s13148-023-01551-4>
- Liao, J., Lu, Q., Li, Z., Li, J., Zhao, Q., & Li, J. (2023). Acetaminophen-induced liver injury: Molecular mechanism and treatments from natural products. *Frontiers in pharmacology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1122632>
- Loho, Imelda M, & Irsan Hasan. (2014). Drug-Induced Liver Injury – Tantangan dalam Diagnosis. *Cermin Dunia Kedokteran*, 41(3). <https://doi.org/10.55175/cdk.v41i3.1152>
- Lundgren, C. A. K., Sjöstrand, D., Biner, O., Bennett, M., Rudling, A., Johansson, A. L., Brzezinski, P., Carlsson, J., Von Ballmoos, C., & Högbom, M. (2018). Scavenging of superoxide by a membrane-bound superoxide oxidase. *Nature Chemical Biology*, 14(8), 788–793. <https://doi.org/10.1038/s41589-018-0072-x>
- Luo, G., Huang, L., & Zhang, Z. (2023). The molecular mechanisms of acetaminophen-induced hepatotoxicity and its potential therapeutic targets. *Experimental Biology and Medicine* (Maywood, N.J.), 248(5), 412–424. <https://doi.org/10.1177/15353702221147563>
- Mahajan, L., Mittal, V., Gupta, R., Chhabra, H., Vidhan, J., & Kaur, A. (2017). Study to compare the effect of oral, rectal, and intravenous infusion of paracetamol for postoperative analgesia in women undergoing cesarean section under spinal anesthesia. *Anesthesia: Essays and Researches*, 11(3), 594. <https://doi.org/10.4103/0259-1162.206872>
- Manatar, A. F., Wangko, S., & Kaseke, M. M. (2013). Gambaran Histologik Hati Tikus Wistar Yang Diberi Virgin Coconut Oil Dengan Induksi Parasetamol. *Jurnal Biomedik (JBM)*, 5(1). <https://doi.org/10.35790/jbm.5.1.2013.2608>
- Manengkey, S. F., Karauwan, F. A., Ginting, A. R., & Tumbel, S. L. (2020). Uji Efektivitas Ekstrak Bunga Pepaya Jantan (Carica papaya L.) Sebagai Analgesik Terhadap Tikus

- Putih Rattus norvegicus. *Biofarmasetikal Tropis*, 3(1), 1–5.
<https://doi.org/10.55724/j.biofar.trop.v3i1.248>
- Mardiani, N. L. P. K., Manuaba, I. B. P., & Suirta, I. W. (2014). Pemanfaatan Teh Kombucha Sebagai Obat Hiperurisemia Melalui Penurunan Kadar Asam Urat dan Malondialdehid. *Jurnal Kimia*, 2(8), 159–165.
- Martínez Leal, J., Valenzuela Suárez, L., Jayabalan, R., Huerta Oros, J., & Escalante-Aburto, A. (2018). A review on health benefits of kombucha nutritional compounds and metabolites. *CyTA -Journal of Food*, 16(1), 390–399.
<https://doi.org/10.1080/19476337.2017.1410499>
- Maryam, S., & Suhaenah, A. (2023). Analisis Kandungan Senyawa Fenolik Dan Tanin Pada Isolat Fungi Endofit (IFEBK20) Bunga Kersen (*Muntingia calabura* L) Dengan Metode Spektrofotometri UV-VIS. *Makassar Pharmaceutical Science Journal*, 1(2), 2023–2058. <https://journal.farmasi.umi.ac.id/index.php/mpsj>
- Mazaleuskaya, L. L., Sangkuhl, K., Thorn, C. F., Fitzgerald, G. A., Altman, R. B., & Klein, T. E. (2015). PharmGKB summary: Pathways of acetaminophen metabolism at the therapeutic versus toxic doses. *Pharmacogenetics and Genomics*, 25(8), 416–426.
<https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000150>
- McCrae, J. C., Morrison, E. E., MacIntyre, I. M., Dear, J. W., & Webb, D. J. (2018). Long-term adverse effects of paracetamol – a review. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 84(10), 2218–2230. <https://doi.org/10.1111/bcp.13656>
- Mescher, A. L. (2022). Junqueira's Basic Histology: Text and Atlas, Sixteenth Edition. McGrawHill.
- Moriarty, C., & Carroll, W. (2016). Paracetamol: Pharmacology, prescribing and controversies. *Archives of Disease in Childhood: Education and Practice Edition*, 101(6), 331–334.
<https://doi.org/10.1136/archdischild-2014-307287>
- Mulianto, N. (2020). Malondialdehid sebagai Penanda Stres Oksidatif pada Berbagai Penyakit Kulit. *Cermin Dunia Kedokteran*, 47(1), 39–44. <https://doi.org/10.55175/cdk.v47i1.13>

- Mund, M. E., Quarcoo, D., Gyo, C., Brüggmann, D., & Groneberg, D. A. (2015). Paracetamol as a toxic substance for children: Aspects of legislation in selected countries. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology*, 10(1). <https://doi.org/10.1186/s12995-015-0084-3>
- Mutakin, M., Fauziati, R., Fadhillah, 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>
- Nurfadhila, L., Rahmawati, M., Fitri, N. K., Nibullah, S. G., & Windari, W. (2023). Analisis senyawa acetaminophen dalam sampel biologis dengan berbagai macam metode. *Journal of Pharmaceutical and Sciences*, 6(3), 1221–1237. <https://doi.org/10.36490/journal-jps.com.v6i3.197>
- Patel, R., Barker, J., & Elshaer, A. (2020). Pharmaceutical excipients and drug metabolism: A mini-review. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 21, Issue 21, pp. 1–21). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms21218224>
- Paulsen, F., & Waschke, J. (2018). Sobotta Atlas of Anatomy, Musculoskeletal System; Internal Organs; Head, Neck and Neuroanatomy (16th ed.).
- Putri, W. D., & Fitranti, D. Y. (2016). Pengaruh Pemberian Minuman Teh Kombucha Terhadap Kadar Glukosa Darah Puasa Pada Wanita Usia 40-55 Tahun. In *Journal of Nutrition College* (Vol. 5, Issue 3). <http://ejournal-s1.undip.ac.id/index.php/jnc>
- Qomaliyah, E. N. (2022). Etnofarmakologi dan Potensi Bioaktivitas Daun dan Buah Sirsak (*Annona Muricata*): Artikel Review. In *BIOCITY Journal of Pharmacy Bioscience and Clinical Community* (Vol. 1, Issue 1).
- Que, X., Hung, M. Y., Yeang, C., Gonen, A., Prohaska, T. A., Sun, X., Diehl, C., Määttä, A., Gaddis, D. E., Bowden, K., Pattison, J., MacDonald, J. G., Ylä-Herttuala, S., Mellon, P. L., Hedrick, C. C., Ley, K., Miller, Y. I., Glass, C. K., Peterson, K. L., Witztum, J. L. (2018). Oxidized phospholipids are proinflammatory and proatherogenic in hypercholesterolaemic mice. *Nature*, 558(7709), 301–306.

<https://doi.org/10.1038/s41586-018-0198-8>

- Rai, M., Paudel, N., Sakhrie, M., Gemmati, D., Khan, I. A., Tisato, V., Kanase, A., Schulz, A., & Singh, A. V. (2023). Perspective on Quantitative Structure–Toxicity Relationship (QSTR) Models to Predict Hepatic Biotransformation of Xenobiotics. In *Livers* (Vol. 3, Issue 3, pp. 448–462). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/livers3030032>
- Ramachandran, A., & Jaeschke, H. (2018). Acetaminophen toxicity: Novel insights into mechanisms and future perspectives. In *Gene Expression* (Vol. 18, Issue 1, pp. 19–30). Cognizant Communication Corporation. <https://doi.org/10.3727/105221617X15084371374138>
- Ratna, A. Y., & Prasetyawan, S. (2013). Kadar Malondialdehid (MDA) dan gambaran histologi pada ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) pasca induksi cyclosporine-A. *Kimia Student Journal*, 1(2), 222-228.
- Rendic, S., & Guengerich, F. P. (2015). Survey of human oxidoreductases and cytochrome P450 enzymes involved in the metabolism of xenobiotic and natural chemicals. In *Chemical Research in Toxicology* (Vol. 28, Issue 1, pp. 38–42). American Chemical Society. <https://doi.org/10.1021/tx500444e>
- Riana, E. N., Ischak, N. I., Futri, C. L., Ayudia, E. I., Khairani, I. A., Lubis, N. A., Prabandari, A. S., Miftahurrahmah, Sari, M. S., Mulyana, J. S., & Isdaryanti. (2023). *Toksikologi Dasar* (Vol. 1).
- Robiyanto, R., Liana, J., & Purwanti, N. U. (2019). Kejadian Obat-Obatan Penginduksi Kerusakan Liver pada Pasien Sirosis Rawat Inap di RSUD Dokter Soedarso Kalimantan Barat. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 6(3), 274. <https://doi.org/10.25077/jsfk.6.3.274-285.2019>
- Saptani, A. B. (2008). Pengaruh Pemberian Teh Kombucha Dosis Bertingkat Peroral Terhadap Gambaran Histologik Gaster Mencit Strain Balb/C. Skripsi. Semarang: Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.

- Sari, E. F. (2018). Pengaruh Kombinasi Ekstrak Daun Melinjo Dan Daun Sirsak Terhadap Aktivitas Makan Dan Mortalitas Ulat Grayak (*Spodoptera litura* F.) Pada Tanaman Jambu Kristal (*Psidium guajava* L.). <https://repository.radenintan.ac.id/id/eprint/3593>
- Sasso, S., E Souza, P. C. S., Santana, L. F., Cardoso, C. A. L., Alves, F. M., Portugal, L. C., de Faria, B. B., da Silva, A. F., Motta-Castro, A. R. C., Soares, L. S., Bandeira, L. M., Guimarães, R. de C. A., & Freitas, K. de C. (2019). Use of an extract of *annona muricata* linn to prevent high-fat diet induced metabolic disorders in C57BL/6 mice. *Nutrients*, *11*(7). <https://doi.org/10.3390/nu11071509>
- Sayuti, K., & Yenrina, R. (2015). Antioksidan Alami dan Sintetik: *Vol. I*. Andalas University Press.
- Singhal, S. S., Singh, S. P., Singhal, P., Horne, D., Singhal, J., & Awasthi, S. (2015). Antioxidant role of glutathione S-transferases: 4-Hydroxynonenal, a key molecule in stress-mediated signaling. In *Toxicology and Applied Pharmacology* (Vol. 289, Issue 3, pp. 361–370). Academic Press Inc. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2015.10.006>
- Situmorang, N., & Zulham, Z. (2020). Malondialdehyde (MDA) (Zat Oksidan yang Mempercepat Proses Penuaan). *Jurnal Keperawatan dan Fisioterapi (JKF)*, *2*(2), 117–123. <https://doi.org/10.35451/jkf.v2i2.338>
- Smejkal, G. B., & Kakumanu, S. (2019). Enzymes and their turnover numbers. In *Expert Review of Proteomics* (Vol. 16, Issue 7, pp. 543–544). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/14789450.2019.1630275>
- Smith, J. B., & Mangkoewidjojo, S. (1988). Pemeliharaan, Pembiakan, dan Penggunaan Hewan Percobaan di Daerah Tropis. Jakarta: UI-Press.
- Su, L. J., Zhang, J. H., Gomez, H., Murugan, R., Hong, X., Xu, D., Jiang, F., & Peng, Z. Y. (2019). Reactive Oxygen Species-Induced Lipid Peroxidation in Apoptosis, Autophagy, and Ferroptosis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/5080843>
- Tak, L. J., Kim, H. Y., Ham, W. K., Agrahari, G., Seo, Y., Yang, J. W., An, E. J., Bang, C. H.,

- Lee, M. J., Kim, H. S., & Kim, T. Y. (2021). Superoxide dismutase 3-transduced mesenchymal stem cells preserve epithelial tight junction barrier in murine colitis and attenuate inflammatory damage in epithelial organoids. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(12). <https://doi.org/10.3390/ijms22126431>
- Tazkia, R. R., Amalia, Y., & Sri Damayanti, D. (2018). Efek Ekstrak Air Daun Sirsak (*Annona muricata*) Terhadap Kadar SOD dan MDA Hepar Tikus Wistar Induksi Diet Tinggi Lemak Dan Tinggi Fruktosa. *Jurnal Bio Komplementer Medicine* (Vol. 6, No. 3).
- Testa, B., Pedretti, A., & Vistoli, G. (2012). Reactions and enzymes in the metabolism of drugs and other xenobiotics. *Drug Discovery Today*, 17(11–12), 549–560. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2012.01.017>
- Toms, L., McQuay, H. J., Derry, S., Moore, R. A., & Moore, M. (2008). Single dose oral paracetamol (acetaminophen) for postoperative pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004602.pub2>
- Trenz, T. S., Delaix, C. L., Turchetto-Zolet, A. C., Zamocky, M., Lazzarotto, F., & Margis-Pinheiro, M. (2021). Going forward and back: The complex evolutionary history of the gpx. *Biology*, 10(11). <https://doi.org/10.3390/biology10111165>
- Ullah, A., Munir, S., Badshah, S. L., Khan, N., Ghani, L., Poulson, B. G., Emwas, A. H., & Jaremko, M. (2020). Important flavonoids and their role as a therapeutic agent. In *Molecules* (Vol. 25, Issue 22). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/molecules25225243>
- Villanueva-Paz, M., Morán, L., López-Alcántara, N., Freixo, C., Andrade, R. J., Lucena, M. I., & Cubero, F. J. (2021). Oxidative stress in drug-induced liver injury (DILI): From mechanisms to biomarkers for use in clinical practice. In *Antioxidants* (Vol. 10, Issue 3, pp. 1–35). MDPI. <https://doi.org/10.3390/antiox10030390>
- Villarreal-Soto, S. A., Beaufort, S., Bouajila, J., Souchard, J. P., & Taillandier, P. (2018). Understanding Kombucha Tea Fermentation: A Review. In *Journal of Food Science* (Vol. 83, Issue 3, pp. 580–588). Blackwell Publishing Inc. <https://doi.org/10.1111/1750-3841.14068>

- Yasser Mohammed Al-Taay. (2020). Determination of Reactive Oxygen Species Level in Sera of Obese and Hypertensive Obese Iraqi Female. <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.10040.62724>
- Ziemlewska, A., Nizioł-Łukaszewska, Z., Bujak, T., Zagórska-Dziok, M., Wójciak, M., & Sowa, I. (2021). Effect of fermentation time on the content of bioactive compounds with cosmetic and dermatological properties in Kombucha Yerba Mate extracts. *Scientific Reports*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-98191-6>
- Zubaidah, E., Yurista, S., & Rahmadani, N. R. (2018). Characteristic of physical, chemical, and microbiological kombucha from various varieties of apples. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 131(1). <https://doi.org/10.1088/1755-1315/131/1/012040>
- Zubaidi, S. N., Mohd Nani, H., Ahmad Kamal, M. S., Abdul Qayyum, T., Maarof, S., Afzan, A., Mohmad Misnan, N., Hamezah, H. S., Baharum, S. N., & Mediani, A. (2023). *Annona muricata*: Comprehensive Review on the Ethnomedicinal, Phytochemistry, and Pharmacological Aspects Focusing on Antidiabetic Properties. In *Life* (Vol. 13, Issue 2). MDPI. <https://doi.org/10.3390/life13020353>

