

**PENGARUH PEMBERIAN KOMBUCHA DAUN SIRSAK
TERHADAP SEL HEPATOSIT YANG MENGALAMI
NEKROSIS DAN STEATOSIS PADA IKAN ZEBRA YANG
DIINDUKSI SUKROSA 4%**

SKRIPSI

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh:

Liyana Rahmatika

22101101020

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

**PENGARUH PEMBERIAN KOMBUCHA DAUN SIRSAK
TERHADAP SEL HEPATOSIT YANG MENGALAMI
NEKROSIS DAN STEATOSIS PADA IKAN ZEBRA YANG
DIINDUKSI SUKROSA 4%**

SKRIPSI

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh:

Liyana Rahmatika

22101101020

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

**PENGARUH PEMBERIAN KOMBUCHA DAUN SIRSAK
TERHADAP SEL HEPATOSIT YANG MENGALAMI
NEKROSIS DAN STEATOSIS PADA IKAN ZEBRA YANG
DIINDUKSI SUKROSA 4%**

PROPOSAL

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh:

Liyana Rahmatika

22101101020

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

RINGKASAN

Liyana Rahmatika. Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang. Kombucha Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) Meningkatkan Jumlah Nekrosis Dan Steatosis Hepatosit Pada 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: Kombucha daun sirsak (*Annona muricata* Linn) memiliki kandungan senyawa fenolik yang berpotensi sebagai antioksidan, namun terdapat penelitian menyebutkan adanya efek merusak kombucha terhadap hepar. Oleh sebab itu, penelitian bertujuan untuk membuktikan pengaruh kombucha daun sirsak terhadap jumlah hepatosit nekrosis dan steatosis pada ikan zebra yang diinduksi sukrosa 4 %.

Metode: Penelitian ini berupa studi eksperimental dengan *post test control group design*. Ikan zebra (*Danio rerio*) jantan dewasa dibagi dalam 5 kelompok yaitu kontrol negatif (KN), kontrol positif (KP), kelompok perlakuan kombucha daun sirsak 1,25 % (P1), 2,5% (P2) dan 5% (P3). Jumlah sampel tiap kelompok terdiri dari 5 ekor yang diinduksi sukrosa 4 % selama 28 hari. Pada akhir perlakuan, ikan dianestesi dan dilakukan pembuatan preparat histologi hepar dengan pewarnaan Hematoxylin Eosin (HE). Nekrosis dan steatosis sel hepatosit dihitung secara manual oleh 3 pengamat, diamati dengan mikroskop trinokuler BX53M pada 5 lapang pandang, dihitung menggunakan *software image J*. Analisis data nekrosis dan steatosis hepatosit menggunakan *One way ANOVA* dengan $p < 0.05$.

Hasil: Jumlah nekrosis hepatosit KN (11.00 ± 1.225) lebih rendah dibandingkan KP, P1, P2, dan P3 (35.40 ± 10.407 ; 26.00 ± 4.062 ; 36.80 ± 8.349 ; 44.20 ± 7.050) dengan $p = 0,036$; $p = 0,005$; $p = 0,013$; $p = 0,002$. P1, P2, P3 secara berurutan (26.00 ± 4.062 ; 36.80 ± 8.349 ; 44.20 ± 7.050) tidak berbeda dengan KP ($p = 0,545$; $p = 1,000$; $p = 0,709$) dan P1 lebih rendah dibandingkan P3 ($p = 0,016$). Pada jumlah steatosis hepatosit KN (11.40 ± 10.213) berbeda dengan KP, P1, P2, dan P3 (19.60 ± 4.722 ; 21.80 ± 1.304 ; 22.60 ± 3.435 ; 24.20 ± 5.450) dengan $p = 0,038$; $p = 0,011$; $p = 0,006$; $p = 0,002$.

Kesimpulan: Kombucha daun sirsak (*Annona muricata* Linn) pada semua dosis tidak mampu menurunkan jumlah nekrosis dan steatosis hepatosit ikan zebra jantan yang diinduksi sukrosa 4%.

Kata Kunci: Ikan zebra (*D.rerio*), kombucha daun sirsak, sukrosa, nekrosis hepatosit, steatosis hepatosit

SUMMARY

Liyana Rahmatika. Faculty of Medicine, Islamic University of Malang. Kombucha Of Soursop Leaf (*Annona muricata* Linn) Increasing The Amount Of Zebrafish (*Danio rerio*) Hepatocyte Necrosis And Steatosis Induced With Sucrose 4 %. **Supervisor 1:** Dr. dr. Dini Sri Damayanti, M.Kes. **Supervisor 2:** dr. Aris Rosidah, M.Biomed., SP.PA.

Introduction: Soursop leaf kombucha (*Annona muricata* Linn) contains phenolic compounds which have the potential to act as antioxidant, however there are other studies that mention that kombucha has a toxic effects on the liver. Therefore, this study aims to prove the effect of soursop leaf kombucha on the amount of necrotic and steatosis hepatocyte induced with sucrose 4 % in zebrafish.

Methods: This research is an experimental study with post test control group design. Adult male zebrafish are distributed into 5 groups consisting of negative control group (KN), positive control group (KP), soursop leaf kombucha treatment groups of 1,25 % (P1), 2,5% (P2) and 5% (P3). The number of samples in each group consisted of 5 heads induced with sucrose 4 % for 28 days. At the end of the treatment, the fish were anesthetized and liver histological preparations were made with Hematoxylin Eosin (HE) staining. Hepatocyte cell necrosis and steatosis were counted manually by 3 observers, observed with a BX53M trinocular microscope in 5 field of view, calculated using image J software. Data analysis of hepatocyte necrosis and steatosis used One way ANOVA with $p < 0.05$.

Results: The amount of hepatocyte necrosis in KN was lower than in KP, P1, P2, dan P3 (35.40 ± 10.407 ; 26.00 ± 4.062 ; 36.80 ± 8.349 ; 44.20 ± 7.050) with $p = 0,036$; $p = 0,005$; $p = 0,013$; $p = 0,002$. P1, P2, P3 were respectively (26.00 ± 4.062 ; 36.80 ± 8.349 ; 44.20 ± 7.050) not different from KP ($p = 0,545$; $p = 1,000$; $p = 0,709$) and P1 was lower than in P3 ($p = 0,016$). The amount of hepatocyte steatosis in the KN (11.40 ± 10.213) different from KP, P1, P2, dan P3 (19.60 ± 4.722 ; 21.80 ± 1.304 ; 22.60 ± 3.435 ; 24.20 ± 5.450) with $p = 0,038$; $p = 0,011$; $p = 0,006$; $p = 0,002$.

Conclusion: Soursop leaf kombucha (*Annona muricata* Linn) at all doses can't reduce the amount of necrosis and steatosis of male zebrafish hepatocytes induced with sucrose 4%

Keywords: Zebrafish (*D.rerio*), soursop leaf kombucha, sucrose, hepatocyte necrosis, hepatocyte steatosis

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Penelitian

Hati termasuk organ dalam tubuh yang tersusun dari sel hepatosit, yang dapat melakukan sejumlah aktivitas penting termasuk metabolisme, detoksifikasi, dan homeostatis (Tao & Peng, 2009). Secara umum, hati bisa mengontrol banyak hal seperti jalur glikolisis dan metabolisme glikolipid. Tingginya asupan makan berlebihan bisa menyebabkan kondisi hiperglikemia yang akan mengakibatkan peningkatan glikolisis dan menghambat glukoneogenesis sehingga produksi glukosa meningkat (Xi *et al.*, 2023). Hiperglikemia ditandai dengan kadar glukosa darah sewaktu >200 mg/dL atau glukosa darah puasa >126 mg/dL (Farid *et al.*, 2014). Hiperglikemia bisa menimbulkan kerusakan hati yang ditandai dengan adanya perlemakan hati dan nekrosis hepatosit (Xi *et al.*, 2023). Perlemakan hati atau disebut dengan steatosis hepatosit merupakan akumulasi abnormal trigliserida (TG) dalam sel parenkim hepar yang bersifat reversibel (Kumar *et al.*, 2013). Tertimbunnya lipid dalam hepar bisa mengakibatkan cedera seluler berupa nekrosis hepatosit (Patofisiologi, 2006).

Nekrosis adalah kematian sel yang ireversibel bisa mengenai sebagian jaringan atau seluruh organ. Keadaan hiperglikemia (semisal dari asupan makanan yang berlebihan) dapat mengubah histologis hati yang tergambarkan oleh keadaan hepatosit yang mengalami kehilangan inti membran dalam sel, kariopiknosis, dan nekrosis hepatosit (Xi *et al.*, 2023). Terdapat tanda tanda nekrosis hepatosit yang terlihat pada inti hepatosit yang mengecil dan menggelap (piknosis), inti sel

terfragmentasi (karioreksis), dan inti sel yang lisis (kariolisis) (Indriyani *et al.*, 2020).

Faktor resiko terjadinya peningkatan gula darah bisa berasal dari asupan sukrosa yang berlebihan. Sukrosa (disakarida) terdiri dari glukosa dan fruktosa (Wahyudiati, 2017). Konsumsi sukrosa bisa menyebabkan peningkatan lipid pada hepar, massa lemak dalam tubuh serta berat badan (Setyaningrum *et al.*, 2020). Bersumber dari (Valle *et al.*, 2020) menjelaskan keunggulan sukrosa daripada fruktosa yaitu, pemberian fruktosa terus menerus tidak mengalami akumulasi lipid lebih banyak di hati dibandingkan dengan yang diberi sukrosa. Selain itu, dibandingkan dengan jenis gula lainnya, sukrosa memiliki indeks glikemik yang lebih tinggi yaitu sebesar 63-73 sehingga bisa berdampak terhadap peningkatan kadar gula darah (Azzaky *et al.*, 2023).

Salah satu cara untuk mencegah terjadinya diabetes atau menurunkan hiperglikemia yaitu dengan mengonsumsi minuman herbal seperti kombucha daun sirsak. Kombucha daun sirsak terdiri dari rebusan air dan daun sirsak serta tambahan sukrosa yang difermentasikan dengan *Symbiotic Culture Of Bacteria and Yeast* (SCOBY) selama 10-14 hari. Sukrosa terurai menjadi fruktosa dan glukosa oleh *sukrase* (yang dikeluarkan oleh bakteri dan yeast). Bakteri akan mengubah glukosa dan fruktosa menjadi etanol dan asam organik seperti asam glukonat, asam asetat, dan asam laktat (Sari *et al.*, 2021). Berdasarkan penelitian yang dilakukan (Barkah *et al.*, 2020) menyatakan etanol tersebut akan bereaksi dengan bakteri untuk menghasilkan asam asetat yang menghasilkan senyawa fenol paling tinggi.

Bersumber dari penelitian (Baragain *et al.*, 2021) menyatakan bahwa, fermentasi dapat menghasilkan hiperefektifitas zat aktif dengan cara menggunakan glukosa saja tanpa fenol, sehingga terbentuk fenol tunggal atau fenol aglikon oleh bakteri *Lactobacillus*. Keuntungan fenol aglikon lebih mudah diabsorpsi oleh intestinal daripada fenol glikosida. Selain itu, bakteri asam laktat dapat meningkatkan jumlah makrofag yang dapat memfagosit mikroorganisme di dalam tubuh, serta berperan sebagai bakterisidal dengan cara merilis bakteriosin (Barkah *et al.*, 2020).

Penggunaan daun sirsak dapat menjadi alternatif pengganti daun teh dalam kombucha. Selain dari proses fermentasinya, kandungan daun sirsak kaya akan kandungan fenol tinggi seperti senyawa tanin, flavonoid, dan alkaloid (Barkah *et al.*, 2020). Senyawa fenol memiliki aktivitas antioksidan yang menurunkan radikal bebas dan stres oksidatif (Tan *et al.*, 2020). Oleh karena itu, saat keduanya dikombinasikan maka menghasilkan efek anti hiperglikemia yang optimal. Anti hiperglikemia bisa juga didapatkan dari senyawa tanin dan flavonoid. Berdasarkan penelitian Iyos (2017) dan Ratya (2014) menjelaskan manfaat flavonoid yaitu *quercetin* dan *chrysin* (jenis flavonoid) yaitu inhibin enzim alfa amilase, menstimulus sel B untuk menghasilkan insulin dan zat ini berperan sebagai inhibitor transpor glukosa di intestinal. Beberapa manfaat senyawa tanin seperti gallotanin dan ellagitanin, yang memiliki kemiripan fungsi dengan hormon insulin, meningkatkan sintesis adiposit serta ambilan glukosa (Iyos & Astuti, 2017). Kombucha terbukti memiliki efek anti hiperglikemia, anti oksidan dan anti inflamasi yang memberikan efek proteksi pada hepar. Selain memiliki banyak

manfaat kesehatan, kombucha memiliki efek merusak dalam tubuh seperti hepar injury, reaksi alergi, gagal ginjal akut, dan asidosis laktat (Nadiroh *et al.*, 2023).

Salah satu hewan model hiperglikemia yang mulai berkembang di bidang penelitian adalah *zebra fish* (*Danio rerio*). Hal ini dikarenakan ikan zebra memiliki kemampuan dalam pembiakan yang cepat, mudah dalam perawatan, memiliki gen yang mirip dengan mamalia, kemampuan dalam respon insulin, dan penyimpanan lemak (Hardianti *et al.*, 2021). Penggunaan ikan zebra yang diinduksi sukrosa 4 % bersumber dari penelitian yang dilakukan oleh Alfiah (2024) didapatkan hasil bahwa induksi sukrosa 4% dalam 2L air akuarium selama 28 hari menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah puasa yang signifikan. Pada sumber yang lain, penelitian yang dilakukan (Tita, 2025 ongoing) bahwasanya pemberian sukrosa 4 % bisa menyebabkan nekrosis dan steatosis pada hepatosit ikan zebra secara signifikan daripada 1% dan 2%. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan bertujuan untuk mengetahui pengaruh kombucha daun sirsak terhadap nekrosis dan steatosis pada hepar ikan zebra yang diinduksi sukrosa 4%.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh pemberian kombucha daun sirsak terhadap nekrosis sel hepatosit pada ikan zebra (*Danio rerio*) yang diinduksi sukrosa 4% selama 28 hari ?
2. Bagaimana pengaruh pemberian kombucha daun sirsak terhadap steatosis sel hepatosit pada ikan zebra (*Danio rerio*) yang diinduksi sukrosa 4% selama 28 hari?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui dan membuktikan pengaruh pemberian kombucha daun sirsak terhadap penurunan jumlah nekrosis sel hepatosit pada ikan zebra (*Danio rerio*) yang diinduksi sukrosa 4% selama 28 hari.
2. Mengetahui dan membuktikan pengaruh pemberian kombucha daun sirsak terhadap penurunan jumlah steatosis sel hepatosit pada ikan zebra (*Danio rerio*) yang diinduksi sukrosa 4% selama 28 hari.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Penelitian ini dapat digunakan sebagai landasan teori untuk mengetahui efek pencegahan terjadinya hiperglikemia dengan pemberian kombucha daun sirsak terhadap kerusakan jaringan sel hepatosit yang mengalami nekrosis dan steatosis pada ikan zebra (*Danio rerio*) yang diinduksi sukrosa 4%.

1.4.2 Manfaat Praktis

Pengembangan penelitian atau pemanfaatan kombucha daun sirsak untuk mencegah terjadinya hiperglikemia dan komplikasi pada organ hepar.

BAB VII

PENUTUP

7.1 Kesimpulan

Dengan mempertimbangkan penelitian yang sudah dilaksanakan, dapat disimpulkan bahwa :

1. Pemberian kombucha daun sirsak (*Annona muricata* Linn) dosis 1,25%, 2,5%, dan 5% selama 28 hari tidak mampu menurunkan jumlah nekrosis hepatosit ikan zebra jantan yang diinduksi sukrosa 4%.
2. Pemberian kombucha daun sirsak (*Annona muricata* Linn) dosis 1,25%, 2,5%, dan 5% selama 28 hari tidak mampu menurunkan jumlah steatosis hepatosit ikan zebra jantan yang diinduksi sukrosa 4%.

7.2 Saran

Saran yang dapat diberikan pada pengembangan penelitian ini, yaitu:

1. Melakukan penelitian serupa dengan dosis yang lebih rendah dari 1,25%.
2. Melakukan penelitian selanjutnya dengan menilai kadar AST dan ALT serum pada ikan zebra.

DAFTAR PUSTAKA

- Alfiyah, S., and Sri, D. (2024). Hiperglikemi dan Kerusakan Pankreas Yang di Induksi Sukrosa 4 %. *Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang (UNISMA)*, pp. 1–8.
- Andiny, T. (2025). Pengaruh Pemberian Kombucha Daun Sirsak terhadap Kerusakan Pankreas Ikan Zebra (*Danio rerio*) yang Diinduksi Sukrosa 4% Unpublished.
- Azzaky, Fairus Firdani. Njoto, Ibrahim , Setiawan, Heru, Tjandra, L. (2023) ‘Hubungan kadar diet sukrosa dengan peningkatan kadar gula darah sebagai faktor risiko diabetes mellitus pada tikus wistar (’, pp. 1–16.
- Barkah, Muhammad Habib, Dini Sri Damayanti, R.H. (2020) ‘Pengaruh Lama Fermentasi Kombucha Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) Terhadap Daya Hambat Pertumbuhan bakteri *Escherichia coli*’, *Repository University of Islam Malang*, p. 1.
- Baragain, R.S., Bintari, Y.R. and Sri, D. (2021) ‘PENENTUAN POTENSI ANTIOKSIDAN DAN KADAR TOTAL FENOL KOMBUCHA DAUN *Annona muricata* Linn DETERMINATION OF POTENTIAL ANTIOXIDANTS AND TOTAL LEVELS OF PHENOL KOMBUCHA LEAF *Annona muricata* Linn’, *Fakultas kedokteran UNISMA*, pp. 1–8.
- Ben Greenstein, & Diana, F Wood. 2010. At a Glance Sistem Endokrin (2 nd. Eds). Alih bahasa : Elisabeth, Y & Asri, D.R. Jakarta : Erlangga.

- Boulton, A. J., & Vinik, A. I. (2014). "Neuropathy and the diabetic foot." *The Medical Clinics of North America*, 98(5), 909-924. [DOI: 10.1016/j.mcna.2014.06.002].
- Butler, A. E., & Janson, J. (2003). "Increased β -cell apoptosis in subjects with type 2 diabetes and a relative lack of insulin." *Diabetes*, 52(4), 1035-1042. [DOI: 10.2337/diabetes.52.4.1035].
- Cartner, S. C., Farmer, S. C., Kent, M. L., Eisen, J. S., Guillemin, K. J., & Sanders, G. E. (2019). The zebrafish in biomedical research: Biology, husbandry, diseases, and research applications, *In The Zebrafish in Biomedical Research: Biology, Husbandry, Diseases, and Research Applications*. <https://doi.org/10.1016/C2016-0-02488-9>
- Cooper, M. E. (2008). "Diabetic nephropathy: the search for a cure." *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 17(3), 263-268. [DOI: 10.1097/MNH.0b013e3282f826b0].
- De Oliveira, L.B., Leonardo, A.S. and De Lima, E.M.M. (2016) 'Macro- and microstructural descriptions of the zebrafish (*Danio rerio*) liver', *Folia Morphologica (Poland)*, 75(3), pp. 382–387. Available at: <https://doi.org/10.5603/FM.a2016.0009>.
- Dorseman, A. C., Lefebvre d'hellencourt, C., Ait-Arsa, I., Jestin, E., Meilhac, O., & Diotel, N. (2017). Acute and chronic models of hyperglycemia in zebrafish: A method to assess the impact of hyperglycemia on neurogenesis and the biodistribution of radiolabeled molecules. *Journal of Visualized Experiments*, 124, 1–8. <https://doi.org/10.3791/55203>

- Dzah, C.S. Zhang. H. Gobe. V. et al. 2024. Modulating glutathione synthesis, activity and cellular redox potential: Potential synergies for disease management, *Advances in Redox Research*, 11, p. 100099.
- Eghbaliferiz, S. and Iranshahi, M. (2016) 'Prooxidant Activity of Polyphenols, Flavonoids, Anthocyanins and Carotenoids: Updated Review of Mechanisms and Catalyzing Metals', *Phytotherapy Research*, 1391(May), pp. 1379–1391. Available at: <https://doi.org/10.1002/ptr.5643>.
- Farid, M., Darwin, E., & Sulastri, D. (2014). Pengaruh Hiperglikemia terhadap Gambaran Histopatologis Pulau Langerhans Mencit. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 3(3), 420–428. <https://doi.org/10.25077/jka.v3i3.162>
- Fatimah, R.N. (2015) 'Diabetes melitus tipe 2', *Padang: Fakultas Kedokteran Universitas Andalas*, 4(5), pp. 93–101. Available at: <https://ayosehat.kemkes.go.id/topik-penyakit/diabetes--penyakit-ginjal/diabetes-melitus-tipe-2>.
- Firdaus, Indah, Isnaini, A. (2020) “Review” Teh Kombucha Sebagai Minuman Fungsional dengan Berbagai Bahan Dasar Teh', *Prosding Seminar Nasional Unimus*, 3(2013), pp. 715–730.
- Gleeson M., Connaughton V. & Arneson L. S.. Induction of hyperglycaemia in zebrafish (*Danio rerio*) leads to morphological changes in the retina. *Acta Diabetol.* 2007 Sep;44(3):157-63. <https://doi.org/10.1007/s00592-007-0257-3>
- Goessling, W. and Sadler, K.C. (2015) 'Zebrafish: An Important Tool for Liver Disease Research', *Gastroenterology*, 149(6), pp. 1361–1377. Available at: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.08.034>.

- Han, D., Matsumaru, K., Rettori, D., & Kaplowitz, N. (2011). Usnic acid-induced necrosis of cultured mouse hepatocytes : inhibition of mitochondrial function and oxidative stress. *Biochemical Pharmacology*, 67(2004), 439–451.
- Hardianti, M., Yuniarto, A. and Hasimun, P. (2021) ‘Review: Zebrafish (Danio Rerio) Sebagai Model Obesitas dan Diabetes Melitus Tipe 2’, *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 8(2), p. 69. Available at: <https://doi.org/10.25077/jsfk.8.2.69-79.2021>.
- Heckler, K. and Kroll, J. (2017) ‘Zebrafish as a model for the study of microvascular complications of diabetes and their mechanisms’, *International Journal of Molecular Sciences*, 18(9), pp. 1–9. Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms18092002>.
- IDF. (2021). International Diabetes Federation. In Diabetes Research and Clinical Practice (Vol. 102, Issue 2). <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2013.10.013>
- Durianto D. *Strategi Menaklukkan Pasar Melalui Riset Ekuitas dan Perilaku Merek*.
- Indriyani, Risandiansyah, R., & Aini, N. (2020). *MENINGKATKAN NEKROSIS INTI HEPATOSIT IKAN ZEBRA DEWASA (Danio rerio) CHRONIC EXPOSURE OF 51 CdCl 2 ON DECREASES SWIMMING SPEED AND INCREASES NECROSIS NUCLEUS OF HEPATOCYTE IN ADULT ZEBRAFISH (Danio rerio)*. 62(341), 1–9.
- Iyos, R.N. and Astuti, P.D. (2017) ‘Pengaruh Ekstrak Daun Sirsak (Annona muricata L .) terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah The Effect of

Soursop Leaf Extract (*Annona muricata* L .) to Reduced Blood Glucose Levels', *Majority*, 6(2), pp. 144–148.

Klein, R., & Klein, B. E. (2014). "Diabetic retinopathy." *The Lancet*, 364(9447), 1052-1061. [DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17065-7].

Kumar, V., K. Abbas, A. and Aster, J.C. (2015) *Robbins BASIC PATHOLOGY*. 9th edn. Philadelphia: Elsevier, Saunders.

Kurniawan, L.B. (2016) 'Patofisiologi, Skrining, dan Diagnosis Laboratorium Diabetes Melitus Gestasional' , *Cermin Dunia Kedokteran*, 43 (11), pp. 811-813. Available at : <http://cdkjournal.com/index.php/CDK/article/view/884>.

Kovacevic, Z. *et al.* (2014) 'A toxic hepatitis caused the kombucha tea – case report', *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 2(1), pp. 128–131. Available at: <https://doi.org/10.3889/oamjms.2014.023>.

Lawrence, C. H. C. (2018). The laboratory zebrafsh. In *Jurnal Penelitian Pendidikan Guru Sekolah Dasar*, 6 (8).

MacDonald, I. *et al.* (1981) 'Differences between sucrose and glucose diets in their effects on the rate of body weight change in rats', *Journal of Nutrition*, 111(9), pp. 1543–1547. Available at: <https://doi.org/10.1093/jn/111.9.1543>.

Muhartono *et al.* (2014) 'Ekstrak Ethanol Daun Sirsak (*Annona Muricata*) Berpotensi Memiliki Efek Kemoterapi pada Kanker Payudara Tikus Putih Ethanol Extract of Soursop Leaves (*Annona muricata*) has Potential of Chemotherapy Effect on White Rats ' Breast Cancer', *Kedokteran Brawijaya*, 28(2), pp. 97–100.

- Mulyati, S. (2016) 'Peranan Advanced Glycation End-products pada Diabetes', *Jurnal Cermin Dunia Kedokteran*, 43(6), pp. 422–426
- Mutakin, M. *et al.* (2022) 'Pharmacological Activities of Soursop (*Annona muricata* Lin.)', *Molecules*, 27(4), pp. 1–17. Available at: <https://doi.org/10.3390/molecules27041201>.
- Nadiroh, Z., Pragasta, R. and Damayanti, D.S. (2023) 'Kombucha Of Butterfly Pea Flower (*Clitoria ternatea* L .) Effects On AST And ALT Serum Levels Of Male Mice (*Mus musculus*). Pendahuluan', *Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang (UNISMA)*, pp. 1–8.
- Narko, T. *et al.* (2020) 'Acute toxicity tests of fermented robusta green coffee using zebrafish embryos (*Danio rerio*)', *Pharmacognosy Journal*, 12(3), pp. 485–492. Available at: <https://doi.org/10.5530/pj.2020.12.75>.
- Norton, W. and Bally-Cuif, L., 2010. Adult zebrafish as a model organism for behavioural genetics. *BMC Neuroscience*, 11, p.90.
- Novianty, S.D., Lestari, R.D. and Damayanti, D.S. (2021) 'Potensi Kombucha Daun Sirsak (*Annona muricata* Linn.) Dalam Silico', *Jurnal Kedokteran Komunitas*, 10(1).
- PERKENI (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia). (2021). Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia
- Prahastuti, S. (2011) 'Konsumsi Fruktosa Berlebihan dapat Berdampak Buruk bagi Kesehatan Manusia', *Biokimia, Bagian Kedokteran, Fakultas Maranatha, Universitas Kristen*, 10(65), pp. 173–189.

- Putri, T.A., Ruyani, A. and Nugraheni, E. (2017) 'Jurnal Kedokteran Raflesia , Volume 3 , Nomor 1 Juni 2017', *Jurnal Kedokteran Raflesia*, 3(1), pp. 94–107.
- Rahmawanti, A., Setyowati, D. N., & Mukhlis, A. (2021). Histopathological of Brain, Eye, Liver, Spleen Organs of Grouper Suspected VNN in Penyambuan Village, North Lombok. *Jurnal Biologi Tropis*, 21(1), 140–148. <https://doi.org/10.29303/jbt.v21i1.2439>
- Ratya, A. (2014) 'ANTIDIABETIC POTENTIAL OF SOURSOP LEAF EXTRACT (*Annona muricata* L.) AS A TREATMENT FOR TYPE 2 DIABETES MELLITUS', *Jurnal Agromedicine*, 1(1), pp. 61–66. Available at: <https://joke.kedokteran.unila.ac.id/index.php/agro/article/view/1340>.
- Reed, B., & Jennings, M. (2011). Guidance on the housing and care of Zebrafish, *Research Animal Department*, 1–64
- Salmi, T.M., Tan, V.W.T. and Cox, A.G. (2019) 'Dissecting metabolism using zebrafish models of disease', *Biochemical Society Transactions*, 47(1), pp. 305–315. Available at: <https://doi.org/10.1042/BST20180335>.
- Sannapaneni, S., Philip, S., Desai, A., Mitchell, J., & Feldman, M. (2023). Kombucha-Induced Massive Hepatic Necrosis: A Case Report and a Review of Literature. *Gastro Hep Advances*, 2(2), 196–198.
- Sari, R. *et al.* (2021) 'KEASAMAN DAN TOTAL BAKTERI ASAM LAKTAT KOMBUCHA DAUN SIRSAK (*Annona muricata* L .) EFFECT OF SUCROSE CONCENTRATION VARIATIONS ON ACIDITY DEGREE AND TOTAL LACTIC ACID BACTERIA OF SOURSOP LEAF

KOMBUCHA (*Annona muricata* L .)’, *Fakultas kedokteran UNISMA*, pp. 1–7.

Setyaningrum, A.A. *et al.* (2020) ‘DIET TINGGI SUKROSA DAN FRUKTOSA TERHADAP OBESITAS’, *Healthy Tadulako Journal (Jurnal Kesehatan Tadulako*, 6(3), pp. 1–95.

Soesilawati Pratiwi. (2020). *HISTOLOGI Kedokteran Dasar_Full*. Airlangga University Press

Srinivasan, R., Smolinske, S. and Greenbaum, D. (1997) ‘Probable Gastrointestinal Toxicity of Kombucha Tea’, *J GEN INTERN MED*, 12(12), pp. 643–644.

Tan, W.C., Muhiaddin, B.J. and Meor Hussin, A.S. (2020) ‘Influence of Storage Conditions on the Quality, Metabolites, and Biological Activity of Soursop (*Annona muricata*. L.) Kombucha’ , *Frontiers in Microbiology*, 11 (December), pp. 1-10. Available at : <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.603481>.

Tao, T. and Peng, J. (2009) ‘Liver development in zebrafish (*Danio rerio*)’, *Journal of Genetics and Genomics*, 36(6), pp. 325–334. Available at:[https://doi.org/10.1016/S1673-8527\(08\)60121-6](https://doi.org/10.1016/S1673-8527(08)60121-6).

Tita, S. (2024). Hiperglikemi dan Kerusakan Hepar Yang di Induksi Sukrosa. On going.

Valle, M. *et al.* (2020) ‘Differential effects of chronic ingestion of refined sugars versus natural sweeteners on insulin resistance and hepatic steatosis in a rat model of diet-induced obesity’, *Nutrients*, 12(8), pp. 1–14. Available at: <https://doi.org/10.3390/nu12082292>.

Wilson, Sylvia A. Price dan Lorraine M. Patofisiologi Konsep Klinis ProsesProses Penyakit Edisi 6 Volume 1. Jakarta : EGC. 2006.

Xi, L. *et al.* (2023) ‘Study on Carbohydrate Metabolism in Adult Zebrafish (Danio rerio)’, *Aquaculture Nutrition*, 2023. Available at: <https://doi.org/10.1155/2023/1397508>.

Zang, L., Maddison, L.A. and Chen, W. (2018) ‘Zebrafish as a model for obesity and diabetes’, *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 6(AUG), pp. 1–13. Available at: <https://doi.org/10.3389/fcell.2018.00091>.

Zubaidi, S.N. *et al.* (2023) ‘Annona muricata: Comprehensive Review on the Ethnomedicinal, Phytochemistry, and Pharmacological Aspects Focusing on Antidiabetic Properties’, *Life*, 13(2). Available at: <https://doi.org/10.3390/life13020353>.

