

**PENGARUH PEMBERIAN KOMBUCHA DAUN SIRSAK
TERHADAP DIAMETER GLOMERULUS DAN
NEKROSIS TUBULUS KONTORTUS PROKSIMAL
GINJAL PADA IKAN ZEBRA YANG DIINDUKSI
SUKROSA 4%**

SKRIPSI

Untuk Memenuhi Persyaratan

Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran



Oleh:

Muhammad Hilmi Firdaus

22101101065

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

**PENGARUH PEMBERIAN KOMBUCHA DAUN SIRSAK
TERHADAP DIAMETER GLOMERULUS DAN
NEKROSIS TUBULUS KONTORTUS PROKSIMAL
GINJAL PADA IKAN ZEBRA YANG DIINDUKSI
SUKROSA 4%**

SKRIPSI

Untuk Memenuhi Persyaratan

Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran



Oleh:

Muhammad Hilmi Firdaus

22101101065

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

**PENGARUH PEMBERIAN KOMBUCHA DAUN SIRSAK
TERHADAP DIAMETER GLOMERULUS DAN
NEKROSIS TUBULUS KONTORTUS PROKSIMAL
GINJAL PADA IKAN ZEBRA YANG DIINDUKSI
SUKROSA 4%**

SKRIPSI

Untuk Memenuhi Persyaratan

Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran



Oleh:

Muhammad Hilmi Firdaus

22101101065

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



RINGKASAN

Muhammad Hilmi Firdaus. Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang. Kombucha Daun Sirsak (*Annona muricata L.*) Menurunkan Diameter Glomerulus dan Menurunkan Jumlah Nekrosis Tubulus Kontortus Proksimal Ginjal 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: Hiperglikemia merupakan kondisi peningkatan kadar glukosa darah yang dapat menyebabkan komplikasi mikrovaskular, termasuk nefropati diabetik. Salah satu pemicu hiperglikemia adalah konsumsi sukrosa berlebih, yang terbukti meningkatkan diameter glomerulus dan nekrosis tubulus ginjal pada ikan zebra. Kombucha daun sirsak (*Annona muricata L.*) mengandung senyawa fenolik, flavonoid, dan asetogenin yang berpotensi sebagai antioksidan dan antihiperglikemia. Oleh sebab itu, penelitian ini bertujuan untuk membuktikan pengaruh kombucha daun sirsak terhadap diameter glomerulus dan jumlah nekrosis tubulus kontortus proksimal 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 ginjal dengan pewarnaan Hematoxylin Eosin (HE). Pengamatan diameter glomerulus dilakukan dengan mengukur diameter glomerulus dari 8 penjurus sedangkan Nekrosis TKP dihitung secara manual oleh 3 pengamat, diamati dengan mikroskop trinokuler BX53M pada 5 lapang pandang, dihitung menggunakan *software image J*. Analisis data menggunakan *One way ANOVA* dengan $p < 0.05$.

Hasil: Diameter glomerulus (μm): KP ($192,14 \pm 13,62$) meningkat signifikan dibanding KN ($128,79 \pm 15,87$; $p = 0,004$). P1 ($136,14 \pm 13,63$) berbeda signifikan dibanding KP ($p = 0,020$), sedangkan P2 dan P3 ($161,45 \pm 11,88$; $191,13 \pm 22,70$) tidak berbeda ($p > 0,857$; $p > 1,000$). P3 berbeda signifikan dibanding KN ($p = 0,008$).

Nekrosis TKP (%): KP ($47\% \pm 9\%$) lebih tinggi signifikan dibanding KN ($19\% \pm 14\%$; $p = 0,001$). P1 ($19\% \pm 16\%$) menunjukkan penurunan signifikan dibanding KP ($p = 0,001$). P2 dan P3 ($38\% \pm 15\%$; $43\% \pm 11\%$) tidak berbeda dari KP ($p > 1,000$), tetapi berbeda dari KN ($p = 0,003$; $p = 0,001$).

Kesimpulan: Pemberian kombucha daun sirsak pada dosis 1,25% dapat menurunkan diameter glomerulus dan menurunkan jumlah nekrosis tubulus kontortus proksimal secara bermakna pada ikan zebra (*Danio rerio*) yang diinduksi sukrosa 4%.

Kata Kunci: Ikan zebra (*D. rerio*), kombucha daun sirsak, sukrosa, Diameter Glomerulus, Nekrosis Tubulus.

SUMMARY

Muhammad Hilmi Firdaus Faculty of Medicine, Islamic University of Malang *Soursop Leaf Kombucha (*Annona muricata L.*) Reduces Glomerular Diameter and Proximal Convolted*

Tubular Necrosis in Zebrafish (Danio rerio) Induced by 4% Sucrose **Advisor 1:** Dr. dr. Dini Sri Damayanti, M.Kes. **Advisor 2:** dr. Aris Rosidah, M.Biomed., SP.PA.

Introduction:

Hyperglycemia is a condition characterized by elevated blood glucose levels and may lead to microvascular complications, including diabetic nephropathy. which has been shown to increase glomerular diameter and renal tubular necrosis in zebrafish. Soursop leaf kombucha (*Annona muricata L.*) contains phenolic compounds, flavonoids, and acetogenins with known antioxidant and antihyperglycemic properties. Therefore, this study evaluate the effect of soursop leaf kombucha on glomerular diameter and proximal convoluted tubular necrosis in zebrafish induced with 4% sucrose.

Methods:

This study was an experimental design using a post-test control group approach. Adult male zebrafish (*Danio rerio*) were divided into five groups: negative control (KN), positive control (KP), and treatment groups receiving 1.25% (P1), 2.5% (P2), and 5% (P3) soursop leaf kombucha. Each group consisted of five fish, all induced with 4% sucrose for 28 days. At the end of the treatment period, fish were anesthetized, and kidney histology slides were prepared using (HE) staining. Glomerular diameter was measured in eight directions, while proximal tubular necrosis was assessed manually by three observers across five fields of view using a BX53M trinocular with ImageJ software. Data were statistically analyzed using one-way ANOVA with a significance level of $p < 0.05$.

Results:

Glomerular diameter: KP (192.14 ± 13.62) was significantly higher than KN (128.79 ± 15.87 ; $p = 0.004$). P1 (136.14 ± 13.63) showed a significant reduction compared to KP ($p = 0.020$), while P2 and P3 (161.45 ± 11.88 ; 191.13 ± 22.70) showed no significant difference ($p > 0.857$; $p > 1.000$). However, P3 differed significantly from KN ($p = 0.008$). **Proximal tubular necrosis (%):** KP ($47\% \pm 9\%$) was significantly higher than KN ($19\% \pm 14\%$; $p = 0.001$). P1 ($19\% \pm 16\%$) showed a significant to KP ($p = 0.001$). P2 and P3 ($38\% \pm 15\%$; $43\% \pm 11\%$) were not significantly different from KP ($p > 1.000$) but were significantly different from KN ($p = 0.003$; $p = 0.001$).

Conclusion:

Administration of soursop leaf kombucha at a dose of 1.25% significantly reduced glomerular diameter and proximal tubular necrosis in zebrafish (*Danio rerio*) induced with 4% sucrose.

Keywords: Zebrafish (*Danio rerio*), soursop leaf kombucha, sucrose, glomerular diameter, tubular necrosis

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Penelitian

Diabetes melitus (DM) adalah suatu kondisi yang ditandai oleh peningkatan kadar glukosa darah diatas batas normal. Hiperglikemia disebabkan oleh resistensi insulin, baik secara absolut maupun relatif (Annisa *et al.*, 2024). Gejala pada penderita DM yang khas yaitu polidipsi, poliuri dan polifagia sedangkan gejala tidak khas meliputi luka yang sulit sembuh, penglihatan kabur dan disfungsi ereksi pada pria (Rindarwati *et al.*, 2023). Diabetes melitus dapat menyebabkan komplikasi pada makrovaskular dan mikrovaskular. Komplikasi makrovaskular umumnya mengenai organ jantung sedangkan mikrovaskular dapat terjadi pada organ mata dan ginjal (PERKENI, 2021).

Prevalensi DM pada penduduk usia produktif di Indonesia sebesar 6,5% dari populasi. Namun hanya sekitar 1,8% yang terdiagnosis. Selain itu prevalensi gangguan fungsi ginjal sebanyak 1,7% dan hanya 0,3% yang teridentifikasi secara klinis. Lebih spesifik lagi komplikasi Diabetik Nefropati (DN) pada DM sebesar 4% tetapi hanya 0,6% kasus yang terdiagnosis (Mihardja *et al.*, 2018).

Sukrosa merupakan gula yang kita pergunakan sehari-hari. sukrosa ini mempunyai 2 molekul monosakarida yaitu molekul glukosa dan molekul fruktosa (Wahyudiati *et al.*, 2017). Konsumsi makanan yang tidak seimbang seperti tinggi gula merupakan faktor resiko DM selain itu konsumsi gula yang berlebihan dapat meningkatkan berat badan (Sartika *et al.*, 2023).

Untuk menurunkan kadar gula dalam darah kita memerlukan insulin. Pada DM sel-sel tubuh menjadi kurang responsif terhadap upaya insulin untuk memasukkan glukosa ke dalam sel, kondisi ini disebut resistensi insulin (Lewine, 2023). Hiperglikemia yang berkepanjangan menyebabkan glukosa akan diubah menjadi *Advanced Glycation End-product* (AGE). Yang menginduksi mediator inflamasi yang memicu terjadinya vasodilatasi pembuluh sehingga terjadi peningkatan *Glomerulus Filtration Rate* (GFR). Hiperfiltrasi membuat sel mesangial mengaktifkan TGF-beta yang merangsang perlepasan matrik ekstraseluler sehingga menyebabkan deposit jaringan fibrous di glomerulus, sehingga terjadi penebalan membran basal glomerulus yang menyebabkan terjadinya pembesaran pada diameter glomerulus (Agarwal, 2021). Pada sel epitel tubulus akan terjadi inflamasi yang membuat kadar oksigen dan nutrisi berkurang sehingga dapat terjadi kematian sel (nekrosis) tubulus (Habib, 2018).

Pencegahan Diabetes Melitus tipe 2 (DM2) dapat dilakukan dengan mengonsumsi bahan herbal yaitu kombucha. Kombucha memiliki kandungan antioksidan, serta dapat menurunkan kadar hiperglikemia, proses fermentasi dalam pembuatan kombucha menghasilkan metabolit sekunder seperti flavonoid, fenol, asam organik dan etanol (Novianty et al, 2021). Daun sirsak telah digunakan sebagai obat herbal yaitu sebagai anti hiperglikemia, anti oksidan dan anti inflamasi (Wahab *et al.*, 2018). Daun sirsak ini mengandung senyawa aktif acetognin, flavonoid, terpenoid, fenol, tannin dan saponin (Bhardwaj *et al.*, 2019).

Model DM2 dapat diaplikasikan pada hewan uji, salah satunya adalah *zebrafish*. *Zebrafish* sebagai model hewan penelitian memiliki berbagai kemampuan seperti menghasilkan ratusan embrio saat bertelur, proses pembiakan yang cepat dan mudahnya dalam pemeliharaan (Hardianti et al, 2021). Berdasarkan penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa ikan zebra yang direndam dalam larutan sukrosa 4% selama 28 hari mengalami peningkatan kadar glukosa darah yang bermakna (Salsabil et al., 2024) dan menyebabkan pembesaran diameter glomerulus serta nekrosis pada sel tubulus kontortus proksimal ginjal *zebrafish* (Wardani et al., 2024).

Sampai saat ini belum ditemukan penelitian yang meneliti pengaruh kombucha daun sirih sebagai antihiperglikemia yang dapat mencegah kerusakan organ ginjal pada ikan zebra yang diinduksi sukrosa. Penelitian ditujukan untuk membuktikan efek pemberian kombucha daun sirih terhadap histologi glomerulus dan tubulus secara in vivo pada ikan zebra yang diinduksi sukrosa 4% selama 28 hari.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah pemberian kombucha daun sirih dapat menurunkan diameter glomerulus ginjal ikan zebra (*Danio rerio*) yang diinduksi sukrosa 4% selama 28 hari ?
2. Apakah pemberian kombucha daun sirih menurunkan jumlah sel nekrosis tubulus kontortus proksimal ginjal ikan zebra (*Danio rerio*) yang diinduksi sukrosa 4% selama 28 hari ?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Membuktikan bahwa kombucha daun sirsak dapat menurunkan diameter glomerulus ginjal ikan zebra (*Danio rerio*) yang diinduksi sukrosa 4% selama 28 hari
2. Membuktikan bahwa kombucha daun sirsak dapat menurunkan jumlah sel nekrosis tubulus kontortus proksimal ginjal ikan zebra (*Danio rerio*) yang diinduksi sukrosa 4% selama 28 hari

1.4 Manfaat

1.4.1 Manfaat Teori

Penelitian ini dapat digunakan sebagai landasan teori tentang penggunaan kombucha daun sirsak dalam mengurangi dampak hiperglikemia pada ginjal ikan zebra (*Danio rerio*) yang diinduksi sukrosa 4%.

1.4.2 Manfaat Praktis

Kombucha daun sirsak dapat dijadikan terapi alternatif atau obat herbal untuk mencegah hiperglikemia dan komplikasi pada organ ginjal. Pengembangan dan pemanfaatan kombucha daun sirsak dapat menjadi adjuvant dalam manfaatnya sebagai anti-diabetes.

BAB VII PENUTUP

7.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan maka dapat disimpulkan bahwa pemberian kombucha daun sirsak pada dosis 1,25% dapat menurunkan diameter glomerulus dan menurunkan jumlah nekrosis tubulus kontortus proksimal secara bermakna pada ikan zebra (*Danio rerio*) yang diiduksi sukrosa 4%.

7.2 Saran

Beberapa masukan dapat diberikan untuk pengembangan penelitian ini lebih lanjut sebagai berikut :

1. Menguji dosis dibawah 1,25% untuk menentukan dosis optimal yang memiliki efek terapeutik tanpa menimbulkan toksisitas terhadap kerusakan ginjal.

Melakukan pengukuran panjang & berat badan setelah proses perlakuan sebagai indikator kesehatan serta mendeteksi kemungkinan adanya efek samping.

DAFTAR PUSTAKA

- Agarwal, R. (2021) *Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes Pathogenesis Of Diabetic Nephropathy*. Available At: [Http://Diabetesjournals.Org/Compendia/Article Pdf/2021/1/2/673350/Db202112.Pdf](http://Diabetesjournals.Org/Compendia/ArticlePdf/2021/1/2/673350/Db202112.Pdf).
- Ahmed, I., Ziab, M., Da'as, S., et al., (2023) 'Network-Based Identification and Prioritization Of Key Transcriptional Factors Of Diabetic Kidney Disease', *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 21, Pp. 716–730. Available At: [Https://Doi.Org/10.1016/J.Csbj.2022.12.054](https://doi.org/10.1016/j.csbj.2022.12.054).
- Alejandra, S., Beaufort, S., Bouajila, J., et al. (2019) 'Impact Of Fermentation Conditions On The Production Of Bioactive Compounds With Anticancer, Anti-Inflammatory and Antioxidant Properties In Kombucha Tea Extracts', *Process Bio-Chemistry*, 83. Available At: [Https://Doi.Org/10.1016/J.Procbio.2019.05.004](https://doi.org/10.1016/j.procbio.2019.05.004).
- Annisa, A., Syafrinanda, V., Fentiana, N., (2024) Manajemen Hiperglikemia Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Di Rumah Sakit Tk Ii Putri Hijau, *Jurnal Riset Ilmiah*.
- Arnaud, K., Nicodème, C., Durand, D., et al. (2020) 'Antioxidant, Anti-Inflammatory Efficacy and Hplc Analysis Of <I>Annona

Muricata≪/I≫ Leaves Extracts From Republic Of Benin', *American Journal Of Plant Sciences*, 11(06), Pp. 803–818.

Available At: <https://doi.org/10.4236/Ajps.2020.116057>.

Azzahra, A., Aulia, A., Rahma, S., *et al.* (2020) Faktor Resiko Diabetes Melitus Tipe 2: A Systemic Review. Available At: <https://jurnal.umj.ac.id/index.php/an-nur>.

Azzaky, F., Njoto, I., Setiawan, H., *et al.* (2023) Hubungan Kadar Diet Sukrosa Dengan Peningkatan Kadar Gula Darah Sebagai Faktro Resiko Diabetes Melitus Pada Tikus Wistar (*Rattus Norvegicus*), *Jurnal Ilmiah Kedokteran Wijaya Kusuma*.

Balqis, A.Y., Ramdhani, H. and Amelia, E.K. (2021) Perkembangan Terapi Diabetes Mellitus Tipe 2 Pada Pasien Yang Terinfeksi Covid-19, *Journal Of Experimental and Clinical Pharmacy (Jecp)*, 1(2). Available At: <https://doi.org/10.52365/Jecp.V1i2.244>.

Barkah, H., Damayanti, D. and Hakim, R. (2021) Pengaruh Lama Fermentasi Kombucha Daun Sirsak (*Annona Muricata L.*) Terhadap Daya Hambat Pertumbuhan Bakteri *Escherichia Coli*.

Bhardwaj, R., Pareek, S., Sagar, N., *et al.* (2019) 'Bioactive Compounds Of Annona', *Reference Series In Phytochemistry*, Pp. 1–26. Available At: https://doi.org/10.1007/978-3-030-06120-3_5-1.

- Bishop, P., Pitts, E., Budner, D., *et al.* (2022) 'Chemical Composition Of Kombucha, Beverage. Mdpi. Available At: <https://doi.org/10.3390/Beverages8030045>.
- Bornstein, S., Rubino, F., Khunti, K., *et al.* (2020) 'Practical Recommendations For The Management Of Diabetes In Patients With Covid-19', *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. Lancet Publishing Group, Pp. 546–550. Available At: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30152-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30152-2).
- Dinicolantonio, J.J., Bhutani, J. and O'keefe, J.H. (2016) 'Added Sugars Drive Chronic Kidney Disease and Its Consequences: A Comprehensive Review', *Journal Of Metabolic Health*, 1(1). Available At: <https://doi.org/10.4102/Jir.V1i1.3>.
- Djunarko, I., Anggal, F., Sugianto, E., *et al.* (2022) Daun Sirsak *Annona Muricata L.* Sebagai Antihiperglikemia.
- Elizabeth, S. and Inzucchi, S. (2017) 'Metformin: Clinical Use In Type 2 Diabetes', *Diabetologia*. Springer Verlag, Pp. 1586–1593. Available At: <https://doi.org/10.1007/S00125-017-4336-X>.
- Esther, G. and Manonmani, A. (2014) 'Effect Of Eugenia Jambolana On Streptozotocin-Nicotinamide Induced Type-2 Diabetic Nephropathy In Rats', (1).

Fatmona, F.A., Permana, D.R. and Sakurawati, A. (2023) 'Gambaran Tingkat Pengetahuan Masyarakat Tentang Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Di Puskesmas Perawatan Siko', *Maheesa : Malahayati Health Student Journal*, 3(12), Pp. 4166–4178. Available At: <https://doi.org/10.33024/Maheesa.V3i12.12581>.

Fida, S., Dewi, A. and Damayanti, D. (2021) *Pada Aldose Reductase Dan Glutathione Reductase Untuk Menghambat Katarak Diabetik*. Available At: <http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsn/prediction>.

Gleeson, M., Connaughton, V. and Arneson, L.S. (2007) 'Induction Of Hyperglycaemia In Zebrafish (Danio Rerio) Leads To Morphological Changes In The Retina', *Acta Diabetologica*, 44(3), Pp. 157–163. Available At: <https://doi.org/10.1007/S00592-007-0257-3>.

Habib, S.L. (2018) 'Kidney Atrophy Vs Hypertrophy In Diabetes: Which Cells Are Involved?', *Cell Cycle*. Taylor and Francis Inc., Pp. 1683–1687. Available At: <https://doi.org/10.1080/15384101.2018.1496744>.

Handayani, S.I. Sari, M.I., Sardjana, M.S., *et al.* (2022) 'Ameliorative Effects Of Annona Muricata Leaf Ethanol Extract On Renal Morphology Of Alloxan-Induced Mice', *Applied Sciences*

(Switzerland), 12(18). Available At:

<https://doi.org/10.3390/app12189141>.

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>.

Harper, C. and Lawrence, C. (2016) 'The Laboratory Zebrafish Kidney Harper'.

Isaac, U., Ita, E., Igwe, N., *et al.* (2023) 'Preparation Of Histology Slides and Photomicrographs: Indispensable Techniques In Anatomic Education.', *Anatomy Journal Of Africa*, 12(1), Pp. 2252–2262. Available At: <https://doi.org/10.4314/aja.v12i1.1>.

Ismail, L., Materwala, H. and Al Kaabi, J. (2021) 'Association Of Risk Factors With Type 2 Diabetes: A Systematic Review', *Computational and Structural Biotechnology Journal*. Elsevier B.V., Pp. 1759–1785. Available At: <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2021.03.003>.

Jayabalan, R., Malbasa, R., Loncar, E., *et al.* (2014) 'A Review On Kombucha Tea-Microbiology, Composition, Fermentation, Beneficial Effects, Toxicity, and Tea Fungus', *Comprehensive Reviews In Food Science and Food Safety*. Blackwell Publishing

Inc., Pp. 538–550. Available At: <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12073>.

Katulanda, P., Dissanayake, H., Ranathunga, I., *et al.* (2020) ‘Prevention and Management Of Covid-19 Among Patients With Diabetes: An Appraisal Of The Literature’, *Diabetologia*. Springer, Pp. 1440–1452. Available At: <https://doi.org/10.1007/S00125-020-05164-X>.

Kumar Sharma, P. and Ranjan, S. (2018) ‘Universitas Kolhan Model Ikan Zebra (Danio Rerio) Perkembangan Hiperglisemia Akibat Konsumsi Gula Tinggi Atau Diabetes Tipe 2 Pada Pasien Lihat Profil 4 727 Machine Translated By Google’. Available At: <https://doi.org/10.37591/Rrjohp.V8i3.375>.

Leal, J., Suarez, L., Jayabalan, R., *et al.* (2018) ‘A Review On Health Benefits Of Kombucha Nutritional Compounds and Metabolites’, *Cyta - Journal Of Food*, 16(1), Pp. 390–399. Available At: <https://doi.org/10.1080/19476337.2017.1410499>.

Lewine (2023) *Diabetes Mellitus Overview What Is It?* Available At: https://www.health.harvard.edu/a_to_z/diabetes-mellitus-overview-a-to-z.

Lima, J.E.B.F., Moreira, N.C.S. and Sakamoto-Hojo, E.T. (2022) ‘Mechanisms Underlying The Pathophysiology Of Type 2

Diabetes: From Risk Factors To Oxidative Stress, Metabolic Dysfunction, and Hyperglycemia', *Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 874–875. Available At: <https://doi.org/10.1016/J.Mrgentox.2021.503437>.

Lukitawati, W. (2013) The Effect Of Kombucha Tea On Blood Glucose Levels Of *Rattus Novergicus*, *Unesa Journal Of Chemistry*.

Lymbran, Mimin Lestika and Sartiah Yusran (2019) 'Fakris Genetik Tina'.

Macirella, R., Curcio, V., Ahmed, A., *et al.* (2023) 'Morphological and Functional Alterations In Zebrafish (*Danio Rerio*) Liver After Exposure To Two Ecologically Relevant Concentrations Of Lead', *Fishes*, 8(7). Available At: <https://doi.org/10.3390/Fishes8070342>.

Mccampbell, K.K. and Wingert, R.A. (2014) 'New Tides: Using Zebrafish To Study Renal Regeneration', *Translational Research*. Mosby Inc., Pp. 109–122. Available At: <https://doi.org/10.1016/J.Trsl.2013.10.003>.

Menke, A.L., Spitsbergen J.M., Wolterbeek, A., *et al.* (2011) 'Normal Anatomy and Histology Of The Adult Zebrafish', *Toxicologic Pathology*, Pp. 759–775. Available At: <https://doi.org/10.1177/0192623311409597>.

- Mentari, C.I., Sudarmi, S. and Harun, F.R. (2018) 'Pemeriksaan Flavonoid Dan Polifenol Serta Uji Aktivitas Antioksidan Teh Daun Sirsak Kemasan (*Annona Muricata* Linn.) Dengan Metode Dpph.', *Talenta Conference Series: Tropical Medicine (Tm)*, 1(1), Pp. 277–283. Available At: <https://doi.org/10.32734/Tm.V1i1.76>.
- Mihardja, L., Delima, D., Massie, R., *et al.* (2018) 'Prevalence Of Kidney Dysfunction In Diabetes Mellitus and Associated Risk Factors Among Productive Age Indonesian', *Journal Of Diabetes and Metabolic Disorders*, 17(1), Pp. 53–61. Available At: <https://doi.org/10.1007/S40200-018-0338-6>.
- Miranda, J.F., Ruiz, L., Silva, C., *et al.* (2022) 'Kombucha: A Review Of Substrates, Regulations, Composition, and Biological Properties', *Journal Of Food Science*. John Wiley and Sons Inc, Pp. 503–527. Available At: <https://doi.org/10.1111/1750-3841.16029>.
- Mohammadi, H. Monouchehri, H., Changizi, R., *et al.* (2020) 'Concurrent Metformin and Silibinin Therapy In Diabetes: Assessments In Zebrafish (*Danio Rerio*) Animal Model'. Available At: <https://doi.org/10.1007/S40200-020-00637-7>/Published.

- Mutakin, M., Fauziati, R., Fadhilah, F., *et al.* (2022) ‘Pharmacological Activities Of Soursop (*Annona Muricata* Lin.)’, *Molecules*. Mdpi. Available At: <https://doi.org/10.3390/Molecules27041201>.
- Narko, T., Wibowo, M., Damayanti, S., *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>.
- Nistala, R. and Savin, V. (2017) ‘Diabetes, Hypertension, and Chronic Kidney Disease Progression: Role Of Dpp4’, *Am J Physiol Renal Physiol*, 312, Pp. 661–670. Available at: <https://doi.org/10.1152/Ajprenal.00316.2016>. -The.
- Novianty, D., Dian Lestari, R. and Damayanti, D. (2021) Potensi Kombucha Daun Sirsak (*Annona Muricata* Linn.) Dalam Menghambat Dpp4 dan Sdf-1 Sebagai Antidiabetes Dengan Studi In Silico. Available At: <http://www.Dockingserver.Com>.
- Nugroho, B.H., Ningrum, A., Pertiwi, D., *et al.* (2020) ‘Pemanfaatan Ekstrak Daun Tin (*Ficus Carica* L.) Berbasis Nanoteknologi Liposom Sebagai Pengobatan Antihiperglikemia’, *Eksakta: Journal Of Sciences and Data Analysis*, Pp. 216–229. Available At: <https://doi.org/10.20885/Eksakta.Vol19.Iss2.Art12>.

- Nwaehujor, I.U., Akande, S., Fabiyi, O,A. (2020) ‘Antioxidant and Anti-Inflammatory Potential, and Chemical Composition Of Fractions Of Ethanol Extract Of *Annona Muricata* Leaf’, *Ruhuna Journal Of Science*,11(2),P.131.Available.At:<https://doi.org/10.4038/Rjs.V11i2.92>.
- Oecd (2009) *Oecd/Ocde 230 Oecd Guideline For The Testing Of Chemicals 21-Day Fish Assay: A Short-Term Screening For Oestrogenic and Androgenic Activity, and Aromatase Inhibition*.
- Omiyale, B,O., Babatunji, E,O., Basiru, O,A. *et al.* (2024) ‘Curated Phytochemicals Of *Annona Muricata* Modulate Proteins Linked To Type Ii Diabetes Mellitus: Molecular Docking Studies, Admet and Dft Calculation’, *Informatics In Medicine Unlocked*, 47. Available At: <https://doi.org/10.1016/J.Imu.2024.101511>.
- Oyelaja-Akinsipo, O.B., Dare, E.O. and Katare, D.P. (2020) ‘Protective Role Of Diosgenin Against Hyperglycaemia-Mediated Cerebral Ischemic Brain Injury In Zebrafish Model Of Type Ii Diabetes Mellitus’, *Heliyon*,6(1).Available.At:<https://doi.org/10.1016/J.Heliyon.2020.E03296>.
- Pelle, M.C., Provenzano, M., Busutti, M., *et al.* (2022) ‘Up-Date On Diabetic Nephropathy’, *Life*. Mdpi. Available At: <https://doi.org/10.3390/Life12081202>.

Perkeni (2021) Pedoman Pengelolaan Dan Pencegahan Diabetes Melitus

Tipe 2 Dewasa Di Indonesia *Perkeni I Penerbit Pb. Perkeni.*

Poznyak, A., Grechko, A., Poggio, P., *et al.* (2020) ‘The Diabetes Mellitus–Atherosclerosis Connection: The Role Of Lipid and Glucose Metabolism and Chronic Inflammation’, *International Journal Of Molecular Sciences*. Mdpi Ag. Available At: [Https://Doi.Org/10.3390/Ijms21051835](https://doi.org/10.3390/Ijms21051835).

Putri, W.D. and Fitranti, D.Y. (2016) Pengaruh Pemberian Minuman The Kombucha Terhadap Kadar Glukosa Darah Puasa Pada Wanita Usia 40-55 Tahun, *Journal Of Nutrition College*. Available At: [Http://Ejournal-S1.Undip.Ac.Id/Index.Php/Inc](http://ejournal-s1.undip.ac.id/index.php/inc).

Rindarwati, Y.A., Fadillah, R.N. and Hakim, I.M. (2023) ‘Pengaruh Pendidikan Terapi Non Farmakologi Pada Pasien Diabetes Melitus’, *Jurnal Ilmiah Kesehatan Delima*, 5(2), P. 63. Available At: [Https://Doi.Org/10.60010/Jkd/V5i2.96](https://doi.org/10.60010/jkd/v5i2.96).

Riskesdas (2018) *Riskesdas 2018, Laporan Nasional Indonesia ii.*

Riskiyani, D. (2024) Uji Toksisitas Limbah Cair Industri Batik Menggunakan Metode Whole Effluent Toxicity Menggunakan *Zebrafish (Danio Rerio)*.

Rivandi, J. and Yonata, A. (2015) *Hubungan Diabetes Melitus Dengan Kejadian Gagal Ginjal Kronik.*

- Rohaeti, E., Nurafifah, D. and Batubara, I. (2022) 'Antidiabetic Activity Of Manonjaya Snakefruit Skin Extract With Zebra Fish (Danio Rerio) As Animal Model', *Jurnal Jamu Indonesia*, 7(3), Pp. 102–110. Available At: <https://doi.org/10.29244/jji.v7i3.201>.
- Rondhiato., Nursalam., Kusnanto *et al.* (2021) *Panduan Pengelolaan Mandiri Diabetes Mellitus Tipe 2 Di Rumah*.
- Rossi, M., Nicolucci, A., Ozello, A., *et al.* (2019) 'Impact Of Severe and Symptomatic Hypogl...-1 Observational Study - Sciencedirect'.
- Saeedi, P., Petershon, I., Salpea, P., *et al.* (2019) 'Global and Regional Diabetes Prevalence Estimates For 2019 and Projections For 2030 and 2045: Results From The International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th Edition', *Diabetes Research and Clinical Practice*, 157. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>.
- Sagita, P., Apriliana, E., Mussabiq, S., *et al.* (2021) Pengaruh Pemberian Daun Sirsak (*Annona Muricata*) Terhadap Penyakit Diabetes Melitus. Available At: <http://jurnalmedikahutama.com>.
- Salsabil, A., Damayanti, D. and Bintari, Y. (2024) 'Hyperglycemia and Pancreatic Damage In Sucrose-Immersion-Induced Zebrafish'.
- Santosa, A., Trijayanto, P., Endiyono. (2017) 'Hubungan Riwayat Garis Keturunan Dengan Usia Terdiagnosis Diabetes Melitus Tipe Ii'.

Sari, R., Rina Bintari, Y. and Sri Damayanti, D. (2021) Pengaruh Variasi Konsentrasi Sukrosa Terhadap Derajat Keasamann Dan Total Bakteri Asam Laktat Kombucha Daun Sirsak (*Annona Muricata L.*).

Sartika, D., Mahendeika, D., Setianto, R., *et al.* (2023) ‘Hubungan Konsumsi Gula Dan Konsumsi Garam Dengan Kejadian Diabetes Mellitus’, *Holistik Jurnal Kesehatan*, 17(5), Pp. 388–394. Available At: <https://doi.org/10.33024/Hjk.V17i5.12007>.

Sunarti and Solihati (2021) Effect Of The Benefits Of Soursop Leaf Decoction To Decrease Blood Glucose Levels In Patients With Diabetes Mellitus Type Ii In Pasir Semut Gunung Kaler’, *Nusantara Hasana Journal*, 1(2), Pp. 125–129.

Tungmunthum, D., Thongboonyou, A., Pholboon, A. *et al.* (2018) ‘Flavonoids and Other Phenolic Compounds From Medicinal Plants For Pharmaceutical and Medical Aspects: An Overview’, *Medicines*, 5(3), P. 93. Available At: <https://doi.org/10.3390/Medicines5030093>.

Utami, D., Rosanti, D., Kartika, T., (2023) Karakteristik Morfologi Jenis-Jenis Tanaman Obat Di Kelurahan Prabujaya Kecamatan Prabumulih Timur Kota Prabumulih, *Jurnal Indobiosains*.

- Villarreal-Soto, S.A., Beaufort, S., Bouajila, J., *et al.* (2018) 'Understanding Kombucha Tea Fermentation: A Review', *Journal Of Food Science*. Blackwell Publishing Inc., Pp. 580–588.
Available At: <https://doi.org/10.1111/1750-3841.14068>.
- Wahab, S.M.A., Jantan, I., Haque, A., *et al.* (2018) 'Exploring The Leaves Of *Annona Muricata* L. As A Source Of Potential Anti-Inflammatory and Anticancer Agents', *Frontiers In Pharmacology*. Frontiers Media S.A. Available At: <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00661>.
- Wahyudiati, D., (2017) *Dasar-Dasar Kependidikan Mipa*.
- Wardani, P., Martino, Y. and Damayanti, D. (2024) Pengaruh Sukrosa Pada Danio Rerio Terhadap Perubahan Diameter Glomerulus Dan Nekrosis Tubulus Kontortus Proksimal.
- Widiasari, K.R., Wijaya, I., Suputra, P., (2021) *Tatalaksana, Ganesha Medicina Journal*.
- Zang, L., Saitoh, S., Katayama, K., *et al.* (2024) 'A Zebrafish Model Of Diabetic Nephropathy Shows Hyperglycemia, Proteinuria and Activation Of The Pi3k/Akt Pathway', *Dmm Disease Models and Mechanisms*, 17(5). Available At: <https://doi.org/10.1242/Dmm.050438>.



Zeweil, M.M., Khafaga, A,F., Mahmoud, S,F. *et al.* (2024) ‘Annona Muricata L. Extract Restores Renal Function, Oxidative Stress, Immunohistochemical Structure, and Gene Expression Of Tnf-A, Il-B1, and Cyp2e1 In The Kidney Of Dmba-Intoxicated Rats’, *Frontiers In Pharmacology*, 15. Available At: <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1348145>

