

**EFEK PEMBERIAN *SELF-NANO EMULSION* EKSTRAK *WHITE TEA*
TERHADAP PROFIL INSULIN, STRES OKSIDATIF DAN
MIKROANATOMI TESTIS PADA MODEL TIKUS DIABETES TIPE-2**

SKRIPSI

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi
(S.Farm) di Jurusan Farmasi pada Fakultas MIPA**



Oleh :

Jasmine Rani Aisyah

08061281924050

JURUSAN FARMASI

FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM

UNIVERSITAS SRIWIJAYA

2023

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Makalah : Efek Pemberian *Self-Nano Emulsion* Ekstrak *White Tea* Terhadap Profil Insulin, Parameter Stres Oksidatif Dan Mikroanatomi Testis Pada Model Tikus Diabetes Tipe-2
Nama Mahasiswa : Jasmine Rani Aisyah
NIM : 08061281924050
Jurusan : FARMASI

Telah dipertahankan dihadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 27 Desember 2022 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 27 Desember 2022

Pembimbing :

1. **Dr. Apt. Shaum Shlyan, M.Sc.**
NIP. 198605282012121005



(.....)

Pembahas :

1. **Dr. Nirwan Syarif, M.Si.**
NIP. 197010011999031003
2. **Apt. Vitri Agustiarini, M.Farm.**
NIP. 199308162019032025



(.....)



(.....)

Mengetahui,

Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA UNSRI



Dr. rer. nat. Mardiyanto, M. Si., Apt.
NIP. 197103101998021002

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Makalah : Efek Pemberian *Self-Nano Emulsion* Ekstrak *White Tea*
Terhadap Profil Insulin, Parameter Stres Oksidatif Dan
Mikroanatomi Testis Pada Model Tikus Diabetes Tipe-2
Nama Mahasiswa : Jasmine Rani Aisyah
NIM : 08061281924050
Jurusan : FARMASI

Telah dipertahankan dihadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 16 Januari 2023 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 16 Januari 2023

Pembimbing :

1. Dr. Apt. Shaum Shivan, M.Sc.
NIP. 198605282012121005

(.....)

Pembahas :

1. Dr. Nirwan Syarif, M.Si.
NIP. 197010011999031003
2. Apt. Vitri Agustiarini, M.Farm.
NIP. 199308162019032025

(.....)

(.....)

Mengetahui,

Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA UNSRI



Dr. rer. nat. Mardiyanto, M. Si., Apt.
NIP. 197103101998021002

HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama Mahasiswa : Jasmine Rani Aisyah

NIM : 08061281924050

Fakultas/Jurusan : MIPA/Farmasi

Menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri dan karya ilmiah ini belum pernah diajukan sebagai pemenuhan persyaratan untuk memperoleh gelar kesarjanaan strata satu (S1) dari Universitas Sriwijaya maupun perguruan tinggi lain. Semua informasi yang dimuat dalam skripsi ini berasal dari penulis lain baik yang dipublikasikan atau tidak telah diberikan penghargaan dengan mengutip nama sumber penulis secara benar. Semua isi dari skripsi ini sepenuhnya menjadi tanggung jawab saya sebagai penulis.

Demikianlah surat pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Indralaya, 24 Januari 2023

Penulis,



Jasmine Rani Aisyah

NIM. 08061181924006

**HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK
KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai civitas akademik Universitas Sriwijaya, yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Jasmine Rani Aisyah
NIM : 08061281924050
Fakultas/Jurusan : MIPA/Farmasi
Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Sriwijaya “hak bebas royalti non-eksklusif” (*non-exclusively royalty-freeright*) atas karya ilmiah saya yang berjudul: “Efek Pemberian *Self-Nano Emulsion* Ekstrak *White Tea* Terhadap Profil Insulin, Stres Oksidatif Dan Mikroanatomi Testis Pada Model Tikus Diabetes Tipe-2” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-eksklusif ini, Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalih media/memformatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (database), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir atau skripsi saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya.

Indralaya, 24 Januari 2023

Penulis



Jasmine Rani Aisyah

NIM. 08061281924050

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

(Dengan menyebut nama Allah yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang)

“Sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan. Maka apabila kamu telah selesai (dari sesuatu urusan), tetaplah bekerja keras (untuk urusan yang lain), dan hanya kepada Tuhanmulah engkau berharap.” (Q.S. Al-Insyirah: 6-8)

“Barang siapa yang memudahkan orang kesusahan maka Allah memudahkannya di dunia dan akhirat.” (HR. Muslim).

Skripsi ini saya persembahkan kepada Allah SWT, Nabi Muhammad SAW, kedua orang tua, saudara, keluarga, dosen, sahabat, almamater, dan orang-orang disekelilingku yang selalu memberikan doa serta semangat.

Motto:

Hiduplah seakan kamu mati besok, belajarlah seakan kamu hidup selamanya

-Mahatma Gandhi-

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT karena berkat, rahmat, dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi yang berjudul “Efek Pemberian *Self-Nano Emulsion* Ekstrak *White Tea* Terhadap Profil Insulin, Stres Oksidatif Dan Mikroanatomi Testis Pada Model Tikus Diabetes Tipe-2”. Skripsi ini disusun sebagai upaya penulis dalam memenuhi salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm.) pada Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya.

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan, bimbingan, dan dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu dalam kesempatan ini, penulis menyampaikan ucapan terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. Allah SWT dan junjungannya Nabi Muhammad SAW, berkat rahmat dan ridho-Nya penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
2. Kedua orang tua penulis yaitu Ayah (Bagus Prakoso) dan Bunda (Nurhasanah) yang tiada hentinya mendoakan setiap langkah anaknya agar semuanya berjalan lancar, menanyakan perkembangan kuliah, memberikan nasihat, kasih sayang, perhatian, dan dukungan material sehingga dapat menyelesaikan studi ini sampai selesai.
3. Keluarga tersayang, Kakak (Jasmine Rana Sahiran), Adik (Muhammad Syahraja), serta Sepupu (Putri Pretty Oktavia, Putri Alvi Safirah, Putri Indah Permatasari) yang senantiasa memberikan perhatian, mendengarkan cerita, dan dukungan.
4. Bapak Dr. Hermansyah, M.Si. selaku Dekan FMIPA, dan Bapak Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt. selaku Ketua Jurusan Farmasi atas sarana dan prasarana yang telah diberikan kepada penulis sehingga penulisan skripsi ini berjalan dengan lancar.
5. Bapak Dr. Apt. Shaum Shiyan, M.Sc. selaku dosen pembimbing yang telah meluangkan setiap waktu kosong untuk memberikan bimbingan, semangat, doa, nasihat, dan berbagai masukan agar penulis dapat menyelesaikan penelitian dengan baik. Terima kasih yang tak terhingga kepada dosen pembimbingku

yang telah menerima sifat baik dan buruk penulis selama perkuliahan hingga skripsi ini selesai.

6. Ibu Apt. Elsa Fitria Apriani, M.Farm. selaku dosen pembimbing akademik atas semua dukungan, nasihat, dan berbagai hal yang telah diberikan untuk mempermudah proses penulis selama perkuliahan hingga penyusunan skripsi selesai.
7. Bapak Dr. Nirwan Syarif, M.Si. dan ibu Apt. Vitri Agustiarini, M.Farm. selaku dosen pembahas dan penguji atas saran serta masukan yang diberikan kepada penulis selama penyusunan skripsi hingga selesai.
8. Kepada dosen jurusan Farmasi, Ibu Dr. Hj. Budi Untari, M.Si., Apt., Ibu Herlina, M.Kes., Apt., Ibu Fitriya, M.Si., Apt., Ibu Elsa Fitria Apriani, M.Farm., Apt., Ibu Anisa Amriani, M.Farm., Apt., Ibu Dina Permata Wijaya, M.Si., Apt., Ibu Viva Starlista, M.Farm., Apt., dan Bapak Adik Ahmadi, M.Si., Apt., yang telah memberikan pengetahuan, wawasan, dan bantuan dalam studi baik di dalam maupun di luar kampus selama perkuliahan.
9. Seluruh staf (Kak Erwin dan Kak Ria) Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Sriwijaya yang telah banyak memberikan bantuan sehingga penulis dapat menyelesaikan studi tanpa hambatan.
10. Seluruh staf (Kak Bambang dan Kak Eka) Kemahasiswaan FMIPA Universitas Sriwijaya yang telah banyak memberikan bantuan dan support materil dan imateril sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
11. Teman-temanku Vosboard Class yang selalu memberi semangat dan berbagai dukungan dikala penulis berada dalam titik terendah.
12. Guru-guru SMA LTI IGM (Miss Senja Puspita, Miss Dian Novita, dan Miss Susy Amizera) yang senantiasa tetap memberi dukungan dan membantu ketika penulis membutuhkan bantuan walapun penulis sudah bukan merupakan siswa sekolah lagi.
13. Kak Sherly Violeta selaku kakak asuh yang sangat peduli terhadap penulis dan membantu penulis dalam menghadapi segala masalah selama perkuliahan.
14. Teman-teman Farmasi angkatan 2019 (Annisa Luthfiah, Khodijah, Adhani Vansurna, Fadhil Abdillah Riyadi, M. Nauval Dzaki Rayhan Al-Fath, Cindy

Viola, Amelia Wibowo Rencong, Sherli Septina, Anggita Dhea Puspita, Nafisah Nurcahyani, Eddelwies Chantika Putri, Aisyah Arum Melati, Muhammad Rafii Hasan, Fadillah Randasari, Angle Kitt Clearn, Rizqy Fadhilah Putri Rusadi, Salsabil Awanri Dhiya Ulhaq, dll) terimakasih karena sudah membuat kehidupan perkuliahan penulis terasa lebih ringan

15. Tim KIWIE (Athirah Azelia Marsya, Febrisha Amanda Azizah, Nathasya Shasykirana Mahendra) yang sudah banyak membantu penulis selama petualangan di Negeri Gingseng.
16. Tim NUNIs (Adinda Nur Fathiya, Siti Azzahra Nuria, Puteri Sekar Arum, Melinda Syafitri, Nathasya Shasykirana Mahendra) yang sudah banyak bersabar dan menjadi anggota yang baik selama menjalankan projek NUNIs dan membantu penulis sebagai ketua untuk menjalankan projek ini dengan baik ditengah kesibukan penulis menyelesaikan tugas akhir ini.
17. Staf Ahli Potensial Manajemen ISMAFARSI Nasional yang senantiasa membantu dan memrikan dukungan bagi penulis untuk tetap mengembangan diri selama menjadi bagian dari ISMAFARSI Nasional.
18. Teman-teman STIKES Aisiyah (Winda, Cia, Dkk) yang membantu penulis dari mulai penelitian di Jogja hingga pengolahan data. Tanpa bantuan kalian skripsi ini tidak akan selesai tepat waktu.
19. Sahabat-sahabat penulis yang tidak pernah menyerah membantu penulis untuk bangkit dalam berbagai kondisi walaupun entah berapa kali penulis terjatuh. Annisa Luthfiah, Nurnaili Choirunnisa, Amanah Kamilatunnisa, Ahamad Abubakar, Nathasya Shasykirana Mahendra, Dinda Anggun Aisyah, Ahmad Naufal Dzaky, Muhammad Ghossan, Rifqi Ihsan Fadhilsyah, Asma Nurul Azizah, Alya Windhi Putri, Nur Rizkina, Khalishah Maretha Ashila.
20. Semua pihak yang telah memberikan bantuan baik langsung maupun tidak langsung yang namanya tidak dapat disebutkan satu persatu.

Penulis sangat berterima kasih dan beryukur atas segala bantuan, dukungan, dan motivasi yang diberikan dari berbagai pihak yang telah membantu selama penelitian dan penyusunan skripsi. Semoga Allah SWT memberikan balasan yang berlipat ganda kepada semua pihak yang telah memberikan bantuan. Penulis

menyadari dalam penulisan skripsi ini masih banyak terdapat kekurangan. Oleh karena itu, penulis sangat mengharapkan kritik dan saran yang membangun untuk perbaikan dimasa yang akan datang. Hanya kepada Allah SWT penulis menyerahkan segalanya, semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi penulis dan seluruh pembaca.

Indralaya, 24 Januari 2023

Penulis

Jasmine Rani Aisyah

**THE EFFECT OF SNE-EXTRACT WHITE TEA ON INSULIN PROFILE,
OXIDATIVE STRESS AND TESTIS MICROANATOMY IN TYPE 2
DIABETIC RATS**

**Jasmine Rani Aisyah
08061281924050**

ABSTRACT

White tea contains catechins which have pharmacological effects as antioxidants. This study used test animals in the form of male Wistar rats which were divided into seven groups: normal group, negative control (STZ-NA induced), positive control (STZ-NA and Glibenclamide induced), group 1 (STZ-NA induced and SNE base). , Group 2 (induced STZ-NA and SNE-white tea extract), group 3 (induced STZ-NA and white tea extract), and group 4 (induced STZ-NA and catechins). The purpose of this study was to determine the effectiveness of SNE-Extra white tea in treating type-2 diabetes, repairing oxidative stress, and testicular microanatomy. The parameters observed in this study were the insulin profile which included insulin levels in the body, the level of insulin resistance in the form of a homeostatic model assessment of insulin resistance (HOMA-IR), the level of damage to pancreatic beta cells in the form of a Homeostatic Model Assessment of Beta Cell Function (HOMA- β). , parameters of oxidative stress including GSH and GPx, as well as testicular microanatomy parameters using Johnson's assessment, degree of necrosis, and level of fatty degeneration. This study shows that SNE-white tea extract is effective in increasing insulin levels, reducing insulin resistance, repairing pancreatic beta cells, improving oxidative stress, and improving testicular microanatomy.

Keywords : SNE-White tea extract, diabetes, oxidative stress, testes

**EFEK PEMBERIAN SNE-EKSTRAK *WHITE TEA* TERHADAP PROFIL
INSULIN, STRES OKSIDATIF DAN MIKROANATOMI TESTIS PADA
MODEL TIKUS DIABETES TIPE 2**

**Jasmine Rani Aisyah
08061281924050**

ABSTRAK

White tea mengandung katekin yang efek farmakologi sebagai antioksidan. Penelitian ini menggunakan hewan uji berupa tikus wistar jantan yang dibagi menjadi tujuh kelompok yaitu kelompok normal, kontrol negatif (diinduksi STZ-NA), kontrol positif (diinduksi STZ-NA dan Glibenklamid), kelompok 1 (diinduksi STZ-NA dan basis SNE), Kelompok 2 (diinduksi STZ-NA dan SNE-ekstrak *white tea*), kelompok 3 (diinduksi STZ-NA dan ekstrak *white tea*), dan kelompok 4 (diinduksi STZ-NA dan katekin). Tujuan dari penelitian ini yaitu untuk mengetahui efektifitas SNE-Ekstra *white tea* dalam terapi diabetes tipe-2, perbaikan stres oksidatif, dan mikroskop anatomi testis. Parameter yang diamati dalam penelitian ini yaitu profil insulin yang meliputi kadar insulin dalam tubuh, tingkat resistensi insulin berupa *homeostatic model assesment of insulin resistance* (HOMA-IR), tingkat kerusakan sel beta pankreas berupa *Homeostatic Model Assesment of Beta Cell Function* (HOMA-β), parameter stres oksidatif meliputi GSH dan GPx, serta parameter mikroskop anatomi testis menggunakan penilaian *jhonson*, tingkat nekrosis, dan tingkat degenerasi melemak. Penelitian ini menunjukkan bahwa SNE-ekstrak *white tea* efektif dalam peningkatan kadar insulin, penurunan resistensi insulin, perbaikan sel beta pankreas, perbaikan stres oksidatif, dan perbaikan pada mikroskop anatomi testis.

Kata kunci : SNE-ekstrak *White tea*, diabetes, stres oksidatif, testis

DAFTAR ISI

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI.....	ii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH.....	iii
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI.....	iv
KATA PENGANTAR.....	vi
<i>ABSTRACT</i>	x
ABSTRAK.....	xi
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR GAMBAR.....	xv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvi
DAFTAR SINGKATAN.....	xvii
BAB I.....	1
PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	4
1.3. Tujuan.....	4
1.4. Manfaat.....	5
BAB II.....	6
TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1. Kajian Pustaka.....	6
2.1.1. <i>White tea</i>	6
2.1.1.1. Jenis <i>White Tea</i>	7
2.1.1.2. Fitokimia <i>White Tea</i>	8
2.1.1.3. Potensi Farmakologi <i>White Tea</i>	9
2.1.2. <i>Self Nano-Emulsion</i> (SNE).....	11
2.1.2.1. Fase Minyak dalam Formulasi SNE.....	13
2.1.2.2. Surfaktan dalam Formulai SNE.....	15
2.1.2.3. Ko-surfaktan dan Ko-solven dalam Formulasi SNE.....	16
2.1.3. Diabetes Melitus Tipe-2.....	17
2.1.3.1. Faktor Resiko.....	18
2.1.3.2. Patofisiologi.....	18
2.1.4. Insulin.....	19
2.1.4.1. Pengukuran Insulin Puasa.....	21
2.1.4.2. <i>Homeostasis Model Assessment</i> (HOMA).....	21
2.1.5. Stres Oksidatif.....	23
2.1.5.1. <i>Glutathione</i> (GSH).....	24
2.1.5.2. <i>Glutathione Peroxidase</i> (GPx).....	24
2.1.6. Testis.....	25
2.1.6.1. Anatomi.....	25
2.1.6.2. Organ Reproduksi Testis pada Kasus Diabetes.....	26
2.2. Landasa Teori.....	27
2.3. Hipotesis.....	28
BAB III.....	30

METODE PENELITIAN	30
3.1. Waktu dan Tempat Penelitian	30
3.2. Alat dan Bahan Penelitian	30
3.2.1. Alat	30
3.2.2. Bahan	30
3.3. Metoda Penelitian	31
3.3.1. Ekstraksi Sampel	31
3.3.2. Pembuatan <i>SNE</i> Ekstrak <i>White Tea</i>	31
3.3.3. Evaluasi <i>SNE</i> -ekstrak <i>White Tea</i>	32
3.3.3.1. Drug load	32
3.3.3.2. PSA analyzer	32
3.3.4. Persiapan Hewan Uji	32
3.3.5. Tahap Induksi STZ-NA	33
3.3.6. Penentuan Dosis Glibenklamid	34
3.3.7. Pemberian <i>SNE</i> -ekstrak <i>White Tea</i>	34
3.3.8. Pengambilan Darah	34
3.3.9. Pengukuran Glukosa Darah Puasa (GDP)	35
3.3.10. Pengukuran Kadar Insulin Plasma	37
3.3.11. <i>Homeostatis Model Assesment of Resistance</i> (HOMA-IR)	37
3.3.12. <i>Homeostatis Model Assesment of Beta Cell Function</i> (HOMA- β)	38
3.3.13. Pengukuran Kadar GSH	38
3.3.14. Pengukuran Kadar GPx	38
3.3.15. Pembuatan Preparat Histologi Testis	39
3.3.16. Tahap Pewarnaan <i>Hematoxylin-Eosin</i> (HE)	39
3.3.17. Pengamatan Histologi	40
3.3.17.1. Skor Biopsi Testis dengan Metode Johnson	40
3.4. Analisis Data	41
BAB IV	42
HASIL DAN PEMBAHASAN	42
4.1. Evaluasi Profil Insulin, HOMA-IR, dan HOMA- β	42
4.1.1. Insulin	43
4.1.2. HOMA-IR	44
4.1.3. HOMA- β	45
4.1.4. Bobot Tikus	46
4.2. Profil Stress Oksidatif	47
4.2.1. Glutathione (GSH)	47
4.2.2. Glutathione Peroksidase (GPx)	49
4.3. Profil Mikroanatomi Testis	49
4.3.1. Bobot Testis	52
4.3.2. Histopatologi Mikroanatomi Testis	53
BAB V	60
KESIMPULAN DAN SARAN	60
5.1. KESIMPULAN	60
5.2. SARAN	60
DAFTAR PUSTAKA	61
LAMPIRAN	76

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Formula optimum SNE-ekstrak <i>white tea</i>	31
Tabel 2. Kelompok Perlakuan Uji	33
Tabel 3. Kelompok perlakuan hewan uji.....	40
Tabel 4. Nilai Rata-rata kadar insulin	43
Tabel 8. Nilai rata-rata kadar GSH.....	48
Tabel 9. Nilai rata-rata kadar GPx.....	49
Tabel 10. Nilai rata-rata bobot testis	52
Tabel 11. Hasil pengamatan histopatologi	53

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Struktur kimia senyawa fenolik <i>white tea</i>	9
Gambar 2. Ilustrasi SNE	11
Gambar 3. Pencernaan lipid dan proses pelarutan obat di usus kecil.	13
Gambar 4. Skema representatif dari patofisiologi diabetes melitus tipe-2.	19
Gambar 5. Ilustrasi Penelitian	28
Gambar 6. Hasil histopatologi pada testis.	54
Gambar 7. Skema Kerja STZ-NA dan Katekin.....	51
Gambar 8. Data Kemometrik dengan analisis PCA (<i>Score plot</i>)	57
Gambar 9. Data kemometrik dengan analisis PCA (<i>Loading plot</i>).....	58
Gambar 10. Data kemometrik dengan analisis CA (<i>Dendogram</i>)	59

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Skema Kerja Umum	76
Lampiran 2. Skema Kerja Ekstraksi.....	77
Lampiran 3. Perhitungan Rancangan Hewan Uji.....	78
Lampiran 4. Pengujian pada Hewan Uji	79
Lampiran 5. Perhitungan Dosis.....	80
Lampiran 6. Data Hasil Penelitian	82
Lampiran 7. Data Glukosa Darah Puasa	84
Lampiran 8. Hasil PSA SNE Ekstrak <i>white tea</i>	86
Lampiran 9. Sertifikat Etik.....	90
Lampiran 10. Hasil Histologi.....	91
Lampiran 11. Hasil Analisis Menggunakan SPSS	93
Lampiran 12. Hasil analisis Multivariat Menggunakan Minitab	122
Lampiran 13. Proses Pelaksanaan Pengambilan Data.....	125

DAFTAR SINGKATAN

CA	:	<i>cluster analysis</i>
GDP	:	Gula darah puasa
GPx	:	<i>Glutathione Peroxide</i>
GSH	:	<i>Glutathione</i>
HOMA-IR	:	<i>homeostatic model assesment of insulin resistance</i>
HOMA-β	:	<i>homeostatic model assesment of beta cell function</i>
PCA	:	<i>principal component analysis</i>
ROS	:	<i>Reactive Oxygen Species</i>
SNE	:	<i>Self Nano Emulsion</i>
STZ-NA	:	streptozotosin nicotinamid
T2DM	:	<i>Type-2 Diabetes Melitus</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Teh merupakan salah satu minuman paling populer dan banyak dikonsumsi di dunia (Wang *et al.*, 2019). Teh, diklasifikasikan sebagai teh hijau, kuning, putih, oolong, dan hitam, tergantung pada proses fermentasinya (Feng *et al.*, 2019). Perbedaan penting dari jenis teh berasal dari kondisi budidaya tanaman, prosedur panen dan pengolahan daun (Wang *et al.*, 2000; Yi *et al.*, 2015). *White tea* atau teh putih sendiri diperoleh dari daun teh (*Camellia sinensis*) segar yang melalui dua tahapan sederhana yaitu *pelayuan dan pengeringan*. *White tea* telah dikonfirmasi memiliki banyak manfaat bagi kesehatan salah satunya sebagai antioksidan, anti-inflamasi, anti-mutagenik, antitumor, dan memiliki aktivitas neuroprotektif (Dias *et al.*, 2014; Liu *et al.*, 2018; Pastoriza *et al.*, 2017).

Berdasarkan penelitian terdahulu telah diketahui bahwa *white tea* mengandung flavonoid tingkat tinggi, termasuk katekin, polifenol, dan kandungan kimia dengan sifat farmakologis lainnya (Dardashti *et al.*, 2021). Salah satu flavonoid dengan kandungan antioksidan yang relatif tinggi yaitu katekin (McKay dan Blumberg, 2002). Beberapa penelitian eksperimental melaporkan katekin memiliki sifat antidiabetes, hipolipidemik, dan antioksidan (Ertürküner *et al.*, 2014; Zhu *et al.*, 2014). Telah dilaporkan bahwa aktivitas antioksidan katekin memiliki manfaat yang paling penting dalam menangkal radikal bebas (Donlao, 2019). Katekin memiliki manfaat untuk meningkatkan sensitivitas insulin pada diabetes tipe-2.

Proses ekstraksi adalah masalah pertama yang harus dipertimbangkan saat menilai senyawa bioaktif *white tea*. Dalam ekstraksi konvensional, kelarutan ditingkatkan melalui pemanasan atau perebusan. Dilaporkan dalam penelitian sebelumnya bahwa peningkatan suhu selama pemanasan menyebabkan komponen volatil dalam *white tea* menjadi tidak stabil (Lante dan Friso, 2013). Meskipun ekstraksi dingin dapat meningkatkan kualitas kimia namun, prosesnya berdampak rendah dan tidak efisien (Shao *et al.*, 2020). Dalam ekstraksi dengan bantuan ultrasound, sebagai alternatif dari ekstraksi konvensional, ekstraksi dapat dilakukan pada suhu yang lebih rendah, sehingga degradasi akibat panas tidak ditemui (Picó, 2013). Ekstraksi menggunakan metode ultrasound memberikan beberapa keuntungan dalam hal mempersingkat waktu proses, menurunkan volume pelarut dan meningkatkan hasil ekstrak dibandingkan dengan metode konvensional (Fan *et al.*, 2022).

Pengolahan ekstrak *white tea* sebagai sediaan farmasi sudah banyak dilakukan salah satunya formulasi ekstrak *white tea* dalam bentuk *self-nano emulsion* (SNE) yang telah dilakukan oleh Utami (Utami dan Shiyan, 2022). Formulasi ekstrak *white tea* dalam bentuk SNE merupakan salah satu alternatif untuk meningkatkan bioavailabilitas secara lipofilik. Strategi ini akan meningkatkan efikasi klinis, menyederhanakan permeabilitas, dan menurunkan dosis terhadap efek klinis (Ermawati *et al.*, 2020; Makadia *et al.*, 2013; Zewail *et al.*, 2021). SNE merupakan campuran minyak, surfaktan, dan ko-surfaktan atau ko-solven yang secara spontan membentuk emulsi minyak dalam air dengan ukuran droplet kurang dari 200 nm ketika mengalami agitasi ringan dalam saluran pencernaan (Pouton, 2000; Siqueira

Jørgensen *et al.*, 2018). Namun, hingga saat ini pengujian *in vivo* terhadap efek SNE-ekstrak *white tea* pada penderita diabetes tipe-2 belum dilakukan.

Diabetes melitus tipe-2 merupakan penyakit metabolisme yang dapat menyebabkan kerusakan sistemik. Salah satu dampaknya yaitu penurunan fertilitas pada pria. Berdasarkan latar belakang tersebut perlu dilakukan penelitian mengenai uji *in vivo* terkait aktivitas *white tea* sebagai antidiabetes dan pengaruhnya terhadap kondisi mikroanatomi testis pada tikus model diabetes tipe 2 yang diinduksi streptozotosin nicotinamid (STZ-NA). Hal ini disebabkan karena diabetes menyebabkan terjadinya akumulasi *Reactive Oxygen Species* (ROS) dalam testis dapat menyebabkan kerusakan struktur dan fungsi sel-sel fungsional didalamnya (Diemer *et al.*, 2009).

Pengujian yang dilakukan pada penelitian ini meliputi evaluasi terhadap insulin, *homeostatic model assesment of beta cell function* (HOMA- β) yang merupakan model hipotetis yang menggambarkan kondisi sel beta pankreas yang menghasilkan insulin masih cukup baik atau mengalami penurunan, *homeostatic model assesment of insulin resistance* (HOMA-IR) menggambarkan bahwa insulin yang dihasilkan oleh sel beta pankreas masih berfungsi dengan baik atau telah mengalami resisten (Levy *et al.*, 1998; Matthews *et al.*, 1985; Wallace *et al.*, 2004). Selain itu penelitian ini juga melakukan evaluasi pada parameter stress oksidatif yaitu pengukuran enzim *glutathione* (GSH) dan kadar enzim *glutathione peroxide* (GPx) (Eken, 2017). Evaluasi terhadap efek stress oksidatif penderita diabetes tipe-2 terhadap mikroanatomi testis dilakukan secara pengamatan terhadap histologi testis.

Analisis data dalam penelitian ini dilakukan secara kometrik dengan

bantuan *software* minitab. *principal component analysis* (PCA) dan *cluster analysis* (CA) merupakan metode yang paling banyak digunakan untuk mengeksplorasi kesamaan dan pola tersembunyi diantara sampel dimana hubungan pada data dan pengelompokan masih belum diketahui(Granato *et al.*, 2018).

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut maka dapat dirumuskan permasalahan sebagai berikut:

1. Bagaimana profil insulin, HOMA- β dan HOMA-IR pemberian SNE-ekstrak *white tea* pada model tikus diabetes tipe-2?
2. Bagaimana profil stres oksidatif yang meliputi GSH dan GPx pemberian SNE-ekstrak *white tea* pada model tikus diabetes tipe-2?
3. Bagaimana profil mikroanatomi pada testis tikus pemberian SNE-ekstrak *white tea* pada model tikus diabetes tipe-2 meliputi spermatogenesis, degenerasi melemak, dan nekrosis pada testis?

1.3. Tujuan

Penelitian yang dilakukan memiliki beberapa tujuan, yaitu:

1. Untuk mengetahui profil insulin, HOMA- β dan HOMA-IR pemberian SNE-ekstrak *white tea* pada model tikus diabetes tipe-2.
2. Untuk memperoleh profil stres oksidatif yang meliputi GSH dan GPx pemberian SNE-ekstrak *white tea* pada model tikus diabetes tipe-2.
3. Untuk memperoleh profil mikroanatomi pada testis tikus pemberian SNE-ekstrak *white tea* pada model tikus diabetes tipe-2 meliputi

DAFTAR PUSTAKA

- Agarwal, A., Makker, K., Sharma, R., 2007. REVIEW ARTICLE: Clinical Relevance of Oxidative Stress in Male Factor Infertility: An Update. *American Journal of Reproductive Immunology* 59, 2–11. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2007.00559.x>
- Aitken, R.J., Roman, S.D., 2009. Antioxidant Systems and Oxidative Stress in the Testes. pp. 154–171. https://doi.org/10.1007/978-0-387-09597-4_9
- Aksu, I., Baykara, B., Kiray, M., Gurpinar, T., Sisman, A.R., Ekerbicer, N., Tas, A., Gokdemir-Yazar, O., Uysal, N., 2013. Serum IGF-1 levels correlate negatively to liver damage in diabetic rats. *Biotechnic & Histochemistry* 88, 194–201. <https://doi.org/10.3109/10520295.2012.758311>
- Alcázar, A., Ballesteros, O., Jurado, J.M., Pablos, F., Martín, M.J., Vilches, J.L., Navalón, A., 2007. Differentiation of Green, White, Black, Oolong, and Pu-erh Teas According to Their Free Amino Acids Content. *J Agric Food Chem* 55, 5960–5965. <https://doi.org/10.1021/jf070601a>
- Alves, M.G., Martins, A.D., Teixeira, N.F., Rato, L., Oliveira, P.F., Silva, B.M., 2015. White tea consumption improves cardiac glycolytic and oxidative profile of prediabetic rats. *J Funct Foods* 14, 102–110. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2015.01.019>
- Amin, A., 2016. DETERMINASI DAN ANALISIS FINGER PRINT DAUN MIANA (*Coleus scutellarioides* Linn.) SEBAGAI BAHAN BAKU OBAT TRADISIONAL DENGAN METODE SPEKTROSKOPI FT-IR DAN KEMOMETRIK. *Jurnal farmasi UIN Alauddin Makassar* 4, 66–72.
- ATOUI, A., 2005. Tea and herbal infusions: Their antioxidant activity and phenolic profile. *Food Chem* 89, 27–36. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2004.01.075>
- Batool, A., Arshad, R., Razzaq, S., Nousheen, K., Kiani, M.H., Shahnaz, G., 2020. Formulation and evaluation of hyaluronic acid-based mucoadhesive self nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) of tamoxifen for targeting breast cancer. *Int J Biol Macromol* 152, 503–515. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.02.275>
- Beutler, E., Duron, O., Kelly B M, 1963. Improved method for the determination of blood glutathione. *J Lab Clin Med* 61, 882–8.
- Bocanegra, A., Macho-González, A., Garcimartín, A., Benedí, J., Sánchez-Muniz, F.J., 2021. Whole Alga, Algal Extracts, and Compounds as Ingredients of Functional Foods: Composition and Action Mechanism Relationships in the

- Prevention and Treatment of Type-2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci* 22, 3816. <https://doi.org/10.3390/ijms22083816>
- Bosello-Travain, V., Conrad, M., Cozza, G., Negro, A., Quartesan, S., Rossetto, M., Roveri, A., Toppo, S., Ursini, F., Zaccarin, M., Maiorino, M., 2013. Protein disulfide isomerase and glutathione are alternative substrates in the one Cys catalytic cycle of glutathione peroxidase 7. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects* 1830, 3846–3857. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2013.02.017>
- Bothou, C., Beuschlein, F., Spyroglou, A., 2020. Links between aldosterone excess and metabolic complications: A comprehensive review. *Diabetes Metab* 46, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2019.02.003>
- Brown, J.C., Harhay, M.O., Harhay, M.N., 2019. The Value of Anthropometric Measures in Nutrition and Metabolism: Comment on Anthropometrically Predicted Visceral Adipose Tissue and Blood-Based Biomarkers: A Cross-Sectional Analysis. *Nutr Metab Insights* 12, 117863881983171. <https://doi.org/10.1177/1178638819831712>
- Buya, A.B., Beloqui, A., Memvanga, P.B., Pr at, V., 2020. Self-Nano-Emulsifying Drug-Delivery Systems: From the Development to the Current Applications and Challenges in Oral Drug Delivery. *Pharmaceutics* 12, 1194. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12121194>
-  erpnjak, K., Zvonar, A., Ga perlin, M., Vre er, F., 2013. Lipid-based systems as a promising approach for enhancing the bioavailability of poorly water-soluble drugs. *Acta Pharmaceutica* 63, 427–445. <https://doi.org/10.2478/acph-2013-0040>
- Chatterjee, B., Hamed Almurisi, S., Ahmed Mahdi Dukhan, A., Mandal, U.K., Sengupta, P., 2016. Controversies with self-emulsifying drug delivery system from pharmacokinetic point of view. *Drug Deliv* 23, 3639–3652. <https://doi.org/10.1080/10717544.2016.1214990>
- Chen, M.-L., 2008. Lipid excipients and delivery systems for pharmaceutical development: A regulatory perspective. *Adv Drug Deliv Rev* 60, 768–777. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2007.09.010>
- Condorelli, R.A., la Vignera, S., Mongioi, L.M., Alamo, A., Calogero, A.E., 2018. Diabetes Mellitus and Infertility: Different Pathophysiological Effects in Type 1 and Type 2 on Sperm Function. *Front Endocrinol (Lausanne)* 9. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00268>
- Damiani, E., Bacchetti, T., Padella, L., Tiano, L., Carloni, P., 2014. Antioxidant activity of different white teas: Comparison of hot and cold tea infusions. *Journal of Food Composition and Analysis* 33, 59–66.

<https://doi.org/10.1016/j.jfca.2013.09.010>

- Dardashti, E. pour, Yaghobian, F., Dehghan, F., Azarbayjani, M.A., 2021. Forecast of ameliorating effect of dietary flavonol consumption in white tea with or without aerobic training on type 2 diabetes (T2D) in females. *Clin Nutr ESPEN* 45, 134–140. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2021.08.025>
- Dasuri, K., Zhang, L., Keller, J.N., 2013. Oxidative stress, neurodegeneration, and the balance of protein degradation and protein synthesis. *Free Radic Biol Med* 62, 170–185. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2012.09.016>
- Date, A.A., Desai, N., Dixit, R., Nagarsenker, M., 2010. Self-nanoemulsifying drug delivery systems: formulation insights, applications and advances. *Nanomedicine* 5, 1595–1616. <https://doi.org/10.2217/nnm.10.126>
- de Mejia, E.G., Ramirez-Mares, M.V., Puangpraphant, S., 2009. Bioactive components of tea: Cancer, inflammation and behavior. *Brain Behav Immun* 23, 721–731. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2009.02.013>
- Deacon, C.F., 2019. Physiology and Pharmacology of DPP-4 in Glucose Homeostasis and the Treatment of Type 2 Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)* 10. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00080>
- DeFronzo, R.A., 2009. From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes* 58, 773–795. <https://doi.org/10.2337/db09-9028>
- DeFronzo, R.A., 1988. The Triumvirate: β -Cell, Muscle, Liver: A Collusion Responsible for NIDDM. *Diabetes* 37, 667–687. <https://doi.org/10.2337/diab.37.6.667>
- Dhalla, N.S., Temsah, R.M., Netticadan, T., 2000. Role of oxidative stress in cardiovascular diseases. *J Hypertens* 18, 655–673. <https://doi.org/10.1097/00004872-200018060-00002>
- Dias, T.R., Alves, M.G., Rato, L., Casal, S., Silva, B.M., Oliveira, P.F., 2016. White tea intake prevents prediabetes-induced metabolic dysfunctions in testis and epididymis preserving sperm quality. *J Nutr Biochem* 37, 83–93. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2016.07.018>
- Dias, T.R., Alves, M.G., Tomás, G.D., Socorro, S., Silva, B.M., Oliveira, P.F., 2014. White Tea as a Promising Antioxidant Medium Additive for Sperm Storage at Room Temperature: A Comparative Study with Green Tea. *J Agric Food Chem* 62, 608–617. <https://doi.org/10.1021/jf4049462>
- Dias, T.R., Carrageta, D.F., Alves, M.G., Oliveira, P.F., Silva, B.M., 2019. White Tea, in: *Nonvitamin and Nonmineral Nutritional Supplements*. Elsevier, pp. 437–445. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-812491-8.00058-8>

- Dias, T.R., Tomás, G., Teixeira, N.F., Alves, M.G., Oliveira, P.F., Silva, B.M., 2013. White Tea (*Camellia Sinensis* (L.)): Antioxidant Properties And Beneficial Health Effects. *Int J Food Sci Nutr Diet* 19–26. <https://doi.org/10.19070/2326-3350-130005>
- Ding, W., Hou, X., Cong, S., Zhang, Y., Chen, M., Lei, J., Meng, Y., Li, X., Li, G., 2016. Co-delivery of honokiol, a constituent of *Magnolia* species, in a self-microemulsifying drug delivery system for improved oral transport of lipophilic sirolimus. *Drug Deliv* 23, 2513–2523. <https://doi.org/10.3109/10717544.2015.1020119>
- Donlao, N., Ogawa, Y., 2019. The influence of processing conditions on catechin, caffeine and chlorophyll contents of green tea (*Camelia sinensis*) leaves and infusions. *LWT* 116, 108567. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2019.108567>
- Eken, A., 2017. Rat kan ve doku örneklerinde oksidatif stres parametreleri. *Journal of Clinical and Analytical Medicine* 69–73.
- Ermawati, D.E., Yugatama, A., Wulandari, W., 2020. OPTIMIZATION OF OLIVE OIL, TWEEN 80, AND PROPYLENE GLYCOL OF SELF-NANOEMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM OF ZINC OXIDE BY D-OPTIMAL METHOD. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Community* 17, 92–101. <https://doi.org/10.24071/jpsc.001649>
- Ertürküner, S.P., Başar, M., Tunçdemir, M., Seçkin, İ., 2014. The comparative effects of perindopril and catechin on mesangial matrix and podocytes in the streptozotocin induced diabetic rats. *Pharmacological Reports* 66, 279–287. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2013.09.010>
- Fan, F.-Y., Sang, L.-X., Jiang, M., 2017. Catechins and Their Therapeutic Benefits to Inflammatory Bowel Disease. *Molecules* 22, 484. <https://doi.org/10.3390/molecules22030484>
- Fan, Y., Zhou, X., Huang, G., 2022. Preparation, structure, and properties of tea polysaccharide. *Chem Biol Drug Des* 99, 75–82. <https://doi.org/10.1111/cbdd.13924>
- Fatmawati, Y., Purwantoro, A., Basunanda, P., 2017. Keragaman Morfologi dan Molekuler Empat Kelompok Kultivar Jagung (Zea mays L.). *Vegetalika* 6, 50. <https://doi.org/10.22146/veg.28017>
- Feng, Z., Li, Y., Li, M., Wang, Y., Zhang, L., Wan, X., Yang, X., 2019. Tea aroma formation from six model manufacturing processes. *Food Chem* 285, 347–354. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.01.174>
- Frei, B., Higdon, J. v., 2003. Antioxidant Activity of Tea Polyphenols In Vivo: Evidence from Animal Studies. *J Nutr* 133, 3275S-3284S.

<https://doi.org/10.1093/jn/133.10.3275S>

- Galicía-García, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K.B., Ostolaza, H., Martín, C., 2020. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci* 21, 6275. <https://doi.org/10.3390/ijms21176275>
- Gopal, J., Muthu, M., Paul, D., Kim, D.-H., Chun, S., 2016. Bactericidal activity of green tea extracts: the importance of catechin containing nano particles. *Sci Rep* 6, 19710. <https://doi.org/10.1038/srep19710>
- Gracia, G., Cao, E., Johnston, A.P.R., Porter, C.J.H., Trevaskis, N.L., 2020. Organ-specific lymphatics play distinct roles in regulating HDL trafficking and composition. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* 318, G725–G735. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00340.2019>
- Granato, D., Santos, J.S., Escher, G.B., Ferreira, B.L., Maggio, R.M., 2018. Use of principal component analysis (PCA) and hierarchical cluster analysis (HCA) for multivariate association between bioactive compounds and functional properties in foods: A critical perspective. *Trends Food Sci Technol* 72, 83–90. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2017.12.006>
- Guneli, E., Tugyan, K., Ozturk, H., Gumustekin, M., Cilaker, S., Uysal, N., 2008. Effect of Melatonin on Testicular Damage in Streptozotocin-Induced Diabetes Rats. *European Surgical Research* 40, 354–360. <https://doi.org/10.1159/000118032>
- Gupta, S., Kesarla, R., Omri, A., 2013. Formulation Strategies to Improve the Bioavailability of Poorly Absorbed Drugs with Special Emphasis on Self-Emulsifying Systems. *ISRN Pharm* 2013, 1–16. <https://doi.org/10.1155/2013/848043>
- Haffner, S.M., Miettinen, H., Stern, M.P., 1997. The Homeostasis Model in the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 20, 1087–1092. <https://doi.org/10.2337/diacare.20.7.1087>
- Halliwel, B., 2009. Antioxidants and Human Disease: A General Introduction. *Nutr Rev* 55, S44–S49. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.1997.tb06100.x>
- Hasimoto, M., Simura, T., 1976. Morphological Studies on the Origin of the Tea Plant. *Japanese Journal of Tropical Agriculture* 20, 1–7.
- He, Z., Yin, G., Li, Q.Q., Zeng, Q., Duan, J., 2021. Diabetes Mellitus Causes Male Reproductive Dysfunction: A Review of the Evidence and Mechanisms. *In Vivo (Brooklyn)* 35, 2503–2511. <https://doi.org/10.21873/invivo.12531>
- Hetényi, G., Griesser, J., Moser, M., Demarne, F., Jannin, V., Bernkop-Schnürch, A., 2017. Comparison of the protective effect of self-emulsifying peptide drug

- delivery systems towards intestinal proteases and glutathione. *Int J Pharm* 523, 357–365. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.03.027>
- Hoffman, J.I.E., 2019. Analysis of Variance. I. One-Way, in: *Basic Biostatistics for Medical and Biomedical Practitioners*. Elsevier, pp. 391–417. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-817084-7.00025-5>
- Horžić, D., Jambrak, A.R., Belščak-Cvitanović, A., Komes, D., Lelas, V., 2012. Comparison of Conventional and Ultrasound Assisted Extraction Techniques of Yellow Tea and Bioactive Composition of Obtained Extracts. *Food Bioproc Tech* 5, 2858–2870. <https://doi.org/10.1007/s11947-012-0791-z>
- Hosny, K.M., Aldawsari, H.M., Bahmdan, R.H., Sindi, A.M., Kurakula, M., Alrobaian, M.M., Aldryhim, A.Y., Alkhalidi, H.M., Bahmdan, H.H., Khallaf, R.A., el Sisi, A.M., 2019. Preparation, Optimization, and Evaluation of Hyaluronic Acid-Based Hydrogel Loaded with Miconazole Self-Nanoemulsion for the Treatment of Oral Thrush. *AAPS PharmSciTech* 20, 297. <https://doi.org/10.1208/s12249-019-1496-7>
- Hossan, T., Kundu, S., Alam, S.S., Nagarajan, S., 2019. Epigenetic Modifications Associated with the Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 19, 775–786. <https://doi.org/10.2174/1871530319666190301145545>
- Hua, L., Weisan, P., Jiayu, L., Ying, Z., 2004. Preparation, Evaluation, and NMR Characterization of Vinpocetine Microemulsion for Transdermal Delivery. *Drug Dev Ind Pharm* 30, 657–666. <https://doi.org/10.1081/DDC-120039183>
- Izgelov, D., Shmoeli, E., Domb, A.J., Hoffman, A., 2020. The effect of medium chain and long chain triglycerides incorporated in self-nano emulsifying drug delivery systems on oral absorption of cannabinoids in rats. *Int J Pharm* 580, 119201. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119201>
- J.A. Kiernan, 1990. *Histological and histochemical method: Theory and practice*, 2nd ed. Pergamon Press, New York.
- Jafari, O., Babaei, H., Kheirandish, R., Samimi, A.-S., Zahmatkesh, A., 2018. Histomorphometric evaluation of mice testicular tissue following short- and long-term effects of lipopolysaccharide-induced endotoxemia. *Iran J Basic Med Sci* 21, 47–52. <https://doi.org/10.22038/IJBMS.2017.24415.6083>
- Jain, S., Garg, T., Kushwah, V., Thanki, K., Agrawal, A.K., Dora, C.P., 2017. α -Tocopherol as functional excipient for resveratrol and coenzyme Q10-loaded SNEDDS for improved bioavailability and prophylaxis of breast cancer. *J Drug Target* 25, 554–565. <https://doi.org/10.1080/1061186X.2017.1298603>
- Jannah, R., Setiasih, N.L.E., Suastika, P., 2018. HISTOPATHOLOGICAL OF

DIABETES MELLITUS WHITE RAT TESTICLE AFTER GIVEN MORINGA LEAF EXTRACT. *Buletin Veteriner Udayana* 176. <https://doi.org/10.24843/bulvet.2018.v10.i02.p11>

- Jolliffe, I.T., Cadima, J., 2016. Principal component analysis: a review and recent developments. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences* 374, 20150202. <https://doi.org/10.1098/rsta.2015.0202>
- Kale, A.A., Patravale, V.B., 2008. Design and Evaluation of Self-Emulsifying Drug Delivery Systems (SEDDS) of Nimodipine. *AAPS PharmSciTech* 9, 191–196. <https://doi.org/10.1208/s12249-008-9037-9>
- Kollipara, S., Gandhi, R.K., 2014. Pharmacokinetic aspects and in vitro–in vivo correlation potential for lipid-based formulations. *Acta Pharm Sin B* 4, 333–349. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2014.09.001>
- Koutelidakis, A.E., Argiri, K., Serafini, M., Proestos, C., Komaitis, M., Pecorari, M., Kapsokefalou, M., 2009. Green tea, white tea, and Pelargonium purpureum increase the antioxidant capacity of plasma and some organs in mice. *Nutrition* 25, 453–458. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2008.10.007>
- Kucharska-Ambrożej, K., Karpinska, J., 2020. The application of spectroscopic techniques in combination with chemometrics for detection adulteration of some herbs and spices. *Microchemical Journal* 153, 104278. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2019.104278>
- Kuyumcu, F., Aycan, A., 2018. Evaluation of Oxidative Stress Levels and Antioxidant Enzyme Activities in Burst Fractures. *Medical Science Monitor* 24, 225–234. <https://doi.org/10.12659/MSM.908312>
- Lante, A., Friso, D., 2013. Oxidative stability and rheological properties of nanoemulsions with ultrasonic extracted green tea infusion. *Food Research International* 54, 269–276. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2013.07.009>
- Larsen, A.T., Åkesson, P., Juréus, A., Saaby, L., Abu-Rmaileh, R., Abrahamsson, B., Østergaard, J., Müllertz, A., 2013. Bioavailability of Cinnarizine in Dogs: Effect of SNEDDS Loading Level and Correlation with Cinnarizine Solubilization During In Vitro Lipolysis. *Pharm Res* 30, 3101–3113. <https://doi.org/10.1007/s11095-013-1145-x>
- Levy, J.C., Matthews, D.R., Hermans, M.P., 1998. Correct Homeostasis Model Assessment (HOMA) Evaluation Uses the Computer Program. *Diabetes Care* 21, 2191–2192. <https://doi.org/10.2337/diacare.21.12.2191>
- Li, L., Hui Zhou, C., Ping Xu, Z., 2019. Self-Nanoemulsifying Drug-Delivery System and Solidified Self-Nanoemulsifying Drug-Delivery System, in:

- Nanocarriers for Drug Delivery. Elsevier, pp. 421–449.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814033-8.00014-X>
- Li, Z., Xu, D., Yuan, Y., Wu, H., Hou, J., Kang, W., Bai, B., 2020. Advances of spontaneous emulsification and its important applications in enhanced oil recovery process. *Adv Colloid Interface Sci* 277, 102119.
<https://doi.org/10.1016/j.cis.2020.102119>
- Lipinski, C.A., Lombardo, F., Dominy, B.W., Feeney, P.J., 2001. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings 1PII of original article: S0169-409X(96)00423-1. The article was originally published in *Advanced Drug Delivery Reviews* 23 (1997) 3–25. 1. *Adv Drug Deliv Rev* 46, 3–26.
[https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(00\)00129-0](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(00)00129-0)
- Liu, L., Liu, B., Li, J., Zhen, S., Ye, Z., Cheng, M., Liu, W., 2018. Responses of Different Cancer Cells to White Tea Aqueous Extract. *J Food Sci* 83, 2593–2601. <https://doi.org/10.1111/1750-3841.14351>
- Long, L., Qiu, H., Cai, B., Chen, N., Lu, X., Zheng, S., Ye, X., Li, Y., 2018. Hyperglycemia induced testicular damage in type 2 diabetes mellitus rats exhibiting microcirculation impairments associated with vascular endothelial growth factor decreased via PI3K/Akt pathway. *Oncotarget* 9, 5321–5336.
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.23915>
- Lutchmansingh, F.K., Hsu, J.W., Bennett, F.I., Badaloo, A. v., McFarlane-Anderson, N., Gordon-Strachan, G.M., Wright-Pascoe, R.A., Jahoor, F., Boyne, M.S., 2018. Glutathione metabolism in type 2 diabetes and its relationship with microvascular complications and glycemia. *PLoS One* 13, e0198626.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198626>
- Maher, S., Brayden, D.J., 2012. Overcoming poor permeability: translating permeation enhancers for oral peptide delivery. *Drug Discov Today Technol* 9, e113–e119. <https://doi.org/10.1016/j.ddtec.2011.11.006>
- Makadia, H.A., Bhatt, A.Y., Parmar, R.B., Paun, J.S., 2013. Self-nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS): Future Aspects. *Asian Journal of Pharmaceutical Research* 3, 20–26.
- Maresch, C.C., Stute, D.C., Alves, M.G., Oliveira, P.F., de Kretser, D.M., Linn, T., 2018. Diabetes-induced hyperglycemia impairs male reproductive function: a systematic review. *Hum Reprod Update* 24, 86–105.
<https://doi.org/10.1093/humupd/dmx033>
- Maresch, C.C., Stute, D.C., Ludlow, H., Hammes, H.-P., de Kretser, D.M., Hedger, M.P., Linn, T., 2017. Hyperglycemia is associated with reduced testicular function and activin dysregulation in the Ins2 Akita^{+/-} mouse model of type

- 1 diabetes. *Mol Cell Endocrinol* 446, 91–101. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2017.02.020>
- Maritim, A.C., Sanders, R.A., Watkins, J.B., 2003. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: A review. *J Biochem Mol Toxicol* 17, 24–38. <https://doi.org/10.1002/jbt.10058>
- Marseglia, L., Manti, S., D'Angelo, G., Nicotera, A., Parisi, E., di Rosa, G., Gitto, E., Arrigo, T., 2014. Oxidative Stress in Obesity: A Critical Component in Human Diseases. *Int J Mol Sci* 16, 378–400. <https://doi.org/10.3390/ijms16010378>
- Matthews, D.R., Hosker, J.P., Rudenski, A.S., Naylor, B.A., Treacher, D.F., Turner, R.C., 1985. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28, 412–419. <https://doi.org/10.1007/BF00280883>
- McKay, D.L., Blumberg, J.B., 2002. The Role of Tea in Human Health: An Update. *J Am Coll Nutr* 21, 1–13. <https://doi.org/10.1080/07315724.2002.10719187>
- Memvanga, P.B., Coco, R., Pr at, V., 2013. An oral malaria therapy: Curcumin-loaded lipid-based drug delivery systems combined with β -arteether. *Journal of Controlled Release* 172, 904–913. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2013.09.001>
- Memvanga, P.B., Pr at, V., 2012. Formulation design and in vivo antimalarial evaluation of lipid-based drug delivery systems for oral delivery of β -arteether. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 82, 112–119. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2012.05.004>
- Moderno, P., Carvalho, M., Silva, B., 2009. Recent Patents on *Camellia sinensis*: Source of Health Promoting Compounds. *Recent Patents on Food, Nutrition & Agriculture* 1, 182–192. <https://doi.org/10.2174/2212798410901030182>
- Mountfield, R.J., Senepin, S., Schleimer, M., Walter, I., Bittner, B., 2000. Potential inhibitory effects of formulation ingredients on intestinal cytochrome P450. *Int J Pharm* 211, 89–92. [https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(00\)00586-X](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(00)00586-X)
- Mu, H., Holm, R., M ullertz, A., 2013. Lipid-based formulations for oral administration of poorly water-soluble drugs. *Int J Pharm* 453, 215–224. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.03.054>
- Nepal, P.R., Han, H.-K., Choi, H.-K., 2010. Preparation and in vitro–in vivo evaluation of Witepsol® H35 based self-nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDS) of coenzyme Q10. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 39, 224–232. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2009.12.004>
- Neslihan Gursoy, R., Benita, S., 2004. Self-emulsifying drug delivery systems

- (SEDDS) for improved oral delivery of lipophilic drugs. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 58, 173–182. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2004.02.001>
- Nunes, A.R., Alves, M.G., Tomás, G.D., Conde, V.R., Cristóvão, A.C., Moreira, P.I., Oliveira, P.F., Silva, B.M., 2015. Daily consumption of white tea (*Camellia sinensis* (L.)) improves the cerebral cortex metabolic and oxidative profile in prediabetic Wistar rats. *British Journal of Nutrition* 113, 832–842. <https://doi.org/10.1017/S0007114514004395>
- Nurma, N., Firwan, Z., Akmal, M., Masyitha, D., Salim, M.N., Jalaluddin, M., Siregar, T.N., 2021. Histology and Histomorphometry of Testes in Turkeys (*Meleagris gallopavo*) Based on Age Level.
- Özgüner, M., Şenol, A., Ural, M., İşler, M., 2004. Deneysel hipertiroidinin erişkin sıçan testis dokusunda oluşturduğu histolojik değişiklikler. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 11, 1–6.
- Ozougwu, O., 2013. The pathogenesis and pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Journal of Physiology and Pathophysiology* 4, 46–57. <https://doi.org/10.5897/JPAP2013.0001>
- Pastoriza, S., Mesías, M., Cabrera, C., Rufián-Henares, J.A., 2017. Healthy properties of green and white teas: an update. *Food Funct* 8, 2650–2662. <https://doi.org/10.1039/C7FO00611J>
- Pham-Huy, L.A., He, H., Pham-Huy, C., 2008. Free radicals, antioxidants in disease and health. *Int J Biomed Sci* 4, 89–96.
- Picó, Y., 2013. Ultrasound-assisted extraction for food and environmental samples. *TrAC Trends in Analytical Chemistry* 43, 84–99. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2012.12.005>
- Pouton, C.W., 2006. Formulation of poorly water-soluble drugs for oral administration: Physicochemical and physiological issues and the lipid formulation classification system. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 29, 278–287. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2006.04.016>
- Pouton, C.W., 2000. Lipid formulations for oral administration of drugs: non-emulsifying, self-emulsifying and ‘self-microemulsifying’ drug delivery systems. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 11, S93–S98. [https://doi.org/10.1016/S0928-0987\(00\)00167-6](https://doi.org/10.1016/S0928-0987(00)00167-6)
- Pouton, C.W., Porter, C.J.H., 2008. Formulation of lipid-based delivery systems for oral administration: Materials, methods and strategies. *Adv Drug Deliv Rev* 60, 625–637. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2007.10.010>
- Preiser, J.-C., 2012. Oxidative Stress. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 36, 147–154. <https://doi.org/10.1177/0148607111434963>

- Qian, J., Meng, H., Xin, L., Xia, M., Shen, H., Li, G., Xie, Y., 2017. Self-nanoemulsifying drug delivery systems of myricetin: Formulation development, characterization, and in vitro and in vivo evaluation. *Colloids Surf B Biointerfaces* 160, 101–109. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2017.09.020>
- Rachmawati, H., Rasaputri, D.H., Susilowidodo, R.A., Darijanto, S.T., Sumirtapura, Y.C., 2011. The Influence of Oils and Surfactants on The Formation of Self-nanoemulsifying Drug Delivery Systems (SNEDDS) Containing Therapeutic Protein. *MATERIALS SCIENCE and TECHNOLOGY* 247, 3–9.
- Rajpoot, K., Tekade, M., Pandey, V., Nagaraja, S., Youngren-Ortiz, S.R., Tekade, R.K., 2020. Self-microemulsifying drug-delivery system: ongoing challenges and future ahead, in: *Drug Delivery Systems*. Elsevier, pp. 393–454. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814487-9.00009-0>
- Ranganath, M., Ritu Madan, Ron T. Varghese, 2021. *Insulin Sensitivity and Resistance in Humans*. (MA): MDText.Inc, South Dartmouth .
- Rege, B.D., Kao, J.P.Y., Polli, J.E., 2002. Effects of nonionic surfactants on membrane transporters in Caco-2 cell monolayers. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 16, 237–246. [https://doi.org/10.1016/S0928-0987\(02\)00055-6](https://doi.org/10.1016/S0928-0987(02)00055-6)
- Rietveld, A., Wiseman, S., 2003. Antioxidant Effects of Tea: Evidence from Human Clinical Trials. *J Nutr* 133, 3285S-3292S. <https://doi.org/10.1093/jn/133.10.3285S>
- Rochette, L., Zeller, M., Cottin, Y., Vergely, C., 2014. Diabetes, oxidative stress and therapeutic strategies. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects* 1840, 2709–2729. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2014.05.017>
- Rodríguez-Ramiro, I., Martín, M.Á., Ramos, S., Bravo, L., Goya, L., 2011. Comparative effects of dietary flavanols on antioxidant defences and their response to oxidant-induced stress on Caco2 cells. *Eur J Nutr* 50, 313–322. <https://doi.org/10.1007/s00394-010-0139-2>
- Roessner, U., Nahid, A., Chapman, B., Hunter, A., Bellgard, M., 2011. Metabolomics – The Combination of Analytical Biochemistry, Biology, and Informatics, in: *Comprehensive Biotechnology*. Elsevier, pp. 447–459. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-088504-9.00052-0>
- Sarker, S.D., Nahar, L., 2015. Applications of High Performance Liquid Chromatography in the Analysis of Herbal Products, in: *Evidence-Based Validation of Herbal Medicine*. Elsevier, pp. 405–425. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800874-4.00019-2>

- Schellenberg, E.S., Dryden, D.M., Vandermeer, B., Ha, C., Korownyk, C., 2013. Lifestyle Interventions for Patients With and at Risk for Type 2 Diabetes. *Ann Intern Med* 159, 543. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-159-8-201310150-00007>
- Schoeller, E.L., Albanna, G., Frolova, A.I., Moley, K.H., 2012. Insulin Rescues Impaired Spermatogenesis via the Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis in Akita Diabetic Mice and Restores Male Fertility. *Diabetes* 61, 1869–1878. <https://doi.org/10.2337/db11-1527>
- Schwartz, S.S., Epstein, S., Corkey, B.E., Grant, S.F.A., Gavin, J.R., Aguilar, R.B., 2016. The Time Is Right for a New Classification System for Diabetes: Rationale and Implications of the β -Cell-Centric Classification Schema. *Diabetes Care* 39, 179–186. <https://doi.org/10.2337/dc15-1585>
- Seong, J., Kang, J.Y., Sun, J.S., Kim, K.W., 2019. Hypothalamic inflammation and obesity: a mechanistic review. *Arch Pharm Res* 42, 383–392. <https://doi.org/10.1007/s12272-019-01138-9>
- Shafirany, M.Z., Susilawati, Y., Musfiroh, I., 2019. Aplikasi Kemometrik dalam Penentuan Mutu Tumbuhan Obat. *Pharmauho: Jurnal Farmasi, Sains, dan Kesehatan* 4. <https://doi.org/10.33772/pharmauho.v4i2.6257>
- Shao, Y., Zhang, Y.-H., Zhang, F., Yang, Q.-M., Weng, H.-F., Xiao, Q., Xiao, A.-F., 2020. Thermostable Tannase from *Aspergillus Niger* and Its Application in the Enzymatic Extraction of Green Tea. *Molecules* 25, 952. <https://doi.org/10.3390/molecules25040952>
- Shrilatha, B., 2007. Occurrence of oxidative impairments, response of antioxidant defences and associated biochemical perturbations in male reproductive milieu in the Streptozotocin-diabetic rat. *Int J Androl* 30, 508–518. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2007.00748.x>
- Shrilatha, B., Muralidhara, 2007. Early oxidative stress in testis and epididymal sperm in streptozotocin-induced diabetic mice: Its progression and genotoxic consequences. *Reproductive Toxicology* 23, 578–587. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2007.02.001>
- Silva, B., Oliveira, P., Casal, S., Alves, M., Dias, T., 2017. Promising Potential of Dietary (Poly)Phenolic Compounds in the Prevention and Treatment of Diabetes Mellitus. *Curr Med Chem* 24, 334–354. <https://doi.org/10.2174/0929867323666160905150419>
- Singh, B., Bandopadhyay, S., Kapil, R., Singh, R., katare, O. parkash, 2009. Self-Emulsifying Drug Delivery Systems (SEDDS): Formulation Development, Characterization, and Applications. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst* 26, 427–451. <https://doi.org/10.1615/CritRevTherDrugCarrierSyst.v26.i5.10>

- Siqueira Jørgensen, S.D., al Sawaf, M., Graeser, K., Mu, H., Müllertz, A., Rades, T., 2018. The ability of two in vitro lipolysis models reflecting the human and rat gastro-intestinal conditions to predict the in vivo performance of SNEDDS dosing regimens. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 124, 116–124. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2017.12.014>
- Sisman, A.R., Kiray, M., Camsari, U.M., Evren, M., Ates, M., Baykara, B., Aksu, I., Guvendi, G., Uysal, N., 2014. Potential Novel Biomarkers for Diabetic Testicular Damage in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats: Nerve Growth Factor Beta and Vascular Endothelial Growth Factor. *Dis Markers* 2014, 1–7. <https://doi.org/10.1155/2014/108106>
- Sosa, V., Moliné, T., Somoza, R., Paciucci, R., Kondoh, H., LLeonart, M.E., 2013. Oxidative stress and cancer: An overview. *Ageing Res Rev* 12, 376–390. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2012.10.004>
- Sudol, P.E., Gough, D. v., Prebihalo, S.E., Synovec, R.E., 2020. Impact of data bin size on the classification of diesel fuels using comprehensive two-dimensional gas chromatography with principal component analysis. *Talanta* 206, 120239. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2019.120239>
- Sun, H., Saeedi, P., Karuranga, S., Pinkepank, M., Ogurtsova, K., Duncan, B.B., Stein, C., Basit, A., Chan, J.C.N., Mbanya, J.C., Pavkov, M.E., Ramachandaran, A., Wild, S.H., James, S., Herman, W.H., Zhang, P., Bommer, C., Kuo, S., Boyko, E.J., Magliano, D.J., 2022. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract* 183, 109119. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>
- Tiwana, M.S., Leslie, S.W., 2022. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Testicle.
- Tsili, A.C., Sofikitis, N., Stiliara, E., Argyropoulou, M.I., 2019. MRI of testicular malignancies. *Abdominal Radiology* 44, 1070–1082. <https://doi.org/10.1007/s00261-018-1816-5>
- Ugochukwu, N.H., Babady, N.E., Cobourne, M., Gasset, S.R., 2003. The effect of *Gongronema latifolium* extracts on serum lipid profile and oxidative stress in hepatocytes of diabetic rats. *J Biosci* 28, 1–5. <https://doi.org/10.1007/BF02970124>
- Ujhelyi, Z., Vecsernyés, M., Fehér, P., Kósa, D., Arany, P., Nemes, D., Sinka, D., Vasvári, G., Fenyvesi, F., Váradi, J., Bácskay, I., 2018. Physico-chemical characterization of self-emulsifying drug delivery systems. *Drug Discov Today Technol* 27, 81–86. <https://doi.org/10.1016/j.ddtec.2018.06.005>
- Utami, W.F., Shiyan, S., 2022. STABILITAS SELF-NANOEMULSIFYING SISTEM PEMBAWA EKSTRAK TEH PUTIH (CAMELLIA SINENSIS L.)

PADA BEBERAPA MINYAK DAN SURFAKTAN YANG BERBEDA.
Sriwijaya University.

- Uysal, N., Yalaz, G., Acikgoz, O., Gonenc, S., Kayatekin, B.M., 2005. Effect of L-carnitine on diabetogenic action of streptozotocin in rats. *Neuro Endocrinol Lett* 26, 419–22.
- Wallace, T.M., Levy, J.C., Matthews, D.R., 2004. Use and Abuse of HOMA Modeling. *Diabetes Care* 27, 1487–1495. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.6.1487>
- Wang, H., Provan, G.J., Helliwell, K., 2000. Tea flavonoids: their functions, utilisation and analysis. *Trends Food Sci Technol* 11, 152–160. [https://doi.org/10.1016/S0924-2244\(00\)00061-3](https://doi.org/10.1016/S0924-2244(00)00061-3)
- Wang, Y., Kan, Z., Thompson, H.J., Ling, T., Ho, C.-T., Li, D., Wan, X., 2019. Impact of Six Typical Processing Methods on the Chemical Composition of Tea Leaves Using a Single *Camellia sinensis* Cultivar, Longjing 43. *J Agric Food Chem* 67, 5423–5436. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.8b05140>
- Wang, Yatong, Han, H., Cui, B., Hou, Y., Wang, Yifan, Wang, Q., 2017. A glutathione peroxidase from Antarctic psychrotrophic bacterium *Pseudoalteromonas* sp. ANT506: Cloning and heterologous expression of the gene and characterization of recombinant enzyme. *Bioengineered* 8, 742–749. <https://doi.org/10.1080/21655979.2017.1373534>
- Wong, C.Y., Al-Salami, H., Dass, C.R., 2017. Potential of insulin nanoparticle formulations for oral delivery and diabetes treatment. *Journal of Controlled Release* 264, 247–275. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.09.003>
- Xia, T., Shi, S., Wan, X., 2006. Impact of ultrasonic-assisted extraction on the chemical and sensory quality of tea infusion. *J Food Eng* 74. <https://doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2005.03.043>
- Xia, Y., 2020. Correlation and association analyses in microbiome study integrating multiomics in health and disease. pp. 309–491. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2020.04.003>
- Yanfei, M., Guoguang, C., Lili, R., Pingkai, O., 2017. Controlled release of glaucocalyxin – a self-nanoemulsifying system from osmotic pump tablets with enhanced bioavailability. *Pharm Dev Technol* 22, 148–155. <https://doi.org/10.3109/10837450.2015.1089901>
- Yang, Y., Workman, S., Wilson, M.J., 2019. The molecular pathways underlying early gonadal development. *J Mol Endocrinol* 62, R47–R64. <https://doi.org/10.1530/JME-17-0314>
- Yi, T., Zhu, L., Peng, W.-L., He, X.-C., Chen, H.-L., Li, J., Yu, T., Liang, Z.-T.,

- Zhao, Z.-Z., Chen, H.-B., 2015. Comparison of ten major constituents in seven types of processed tea using HPLC-DAD-MS followed by principal component and hierarchical cluster analysis. *LWT - Food Science and Technology* 62, 194–201. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2015.01.003>
- Yin, Y.-M., Cui, F.-D., Mu, C.-F., Choi, M.-K., Kim, J.S., Chung, S.-J., Shim, C.-K., Kim, D.-D., 2009. Docetaxel microemulsion for enhanced oral bioavailability: Preparation and in vitro and in vivo evaluation. *Journal of Controlled Release* 140, 86–94. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2009.08.015>
- Zewail, M.B., El-Gizawy, S.A., Osman, M.A., Haggag, Y.A., 2021. Preparation and In vitro characterization of a novel self-nano emulsifying drug delivery system for a fixed-dose combination of candesartan cilexetil and hydrochlorothiazide. *J Drug Deliv Sci Technol* 61, 102320. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2021.102320>
- Zhao, L., Wang, L., Zhang, Y., Xiao, S., Bi, F., Zhao, J., Gai, G., Ding, J., 2017. Glucose Oxidase-Based Glucose-Sensitive Drug Delivery for Diabetes Treatment. *Polymers (Basel)* 9, 255. <https://doi.org/10.3390/polym9070255>
- Zheng, Y., Ley, S.H., Hu, F.B., 2018. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol* 14, 88–98. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.151>
- Zhu, D., Wang, L., Zhou, Q., Yan, S., Li, Z., Sheng, J., Zhang, W., 2014. (+)-Catechin ameliorates diabetic nephropathy by trapping methylglyoxal in type 2 diabetic mice. *Mol Nutr Food Res* 58, 2249–2260. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201400533>
- Zupančič, O., Griebinger, J.A., Rohrer, J., Pereira de Sousa, I., Danninger, L., Partenhauser, A., Sündermann, N.E., Laffleur, F., Bernkop-Schnürch, A., 2016. Development, in vitro and in vivo evaluation of a self-emulsifying drug delivery system (SEDDS) for oral enoxaparin administration. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 109, 113–121. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2016.09.013>