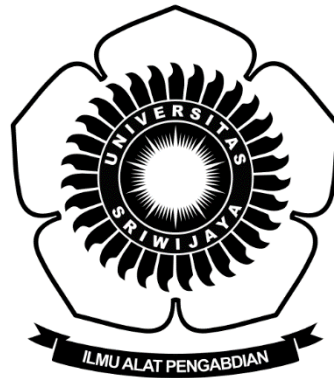


**EVALUASI MIKROANATOMI GINJAL PEMBERIAN  
*SELF NANO EMULSION* (SNE) EKSTRAK TEH PUTIH  
(*Camellia sinensis*) PADA TIKUS DIABETES TIPE 2**

**SKRIPSI**

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



**Oleh:**

**RIZQY FADHILAH PUTRI RUSADI**

**08061281924030**

**JURUSAN FARMASI  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

**2023**

## HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH HASIL PENELITIAN

Judul Makalah Hasil : EVALUASI MIKRONATOMI GINJAL PEMBERIAN  
*SELF NANO EMULSION* (SNE) EKSTRAK TEH PUTIH  
(*Camellia sinensis*) PADA TIKUS DIABETES TIPE 2

Nama Mahasiswa : RIZQY FADHILAH PUTRI RUSADI

NIM : 08061281924030

Jurusan : FARMASI

Telah dipertahankan di hadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 03 Maret 2023 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Indralaya, 24 Maret 2023

Pembimbing:

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

(.....)

Pembahas:

1. **Elsa Fitria Apriani, M.Farm., Apt**  
NIP. 199204142019032031

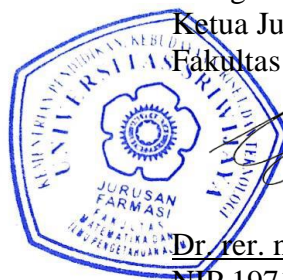
(.....)


2. **Rennie Puspa Novita, M.Farm.Klin., Apt**  
NIP. 198711272022032003

(.....)

Mengetahui,

Ketua Jurusan Farmasi  
Fakultas MIPA, UNSRI



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

## HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Makalah Hasil : EVALUASI MIKRONATOMI GINJAL PEMBERIAN  
*SELF NANO EMULSION* (SNE) EKSTRAK TEH PUTIH  
(*Camellia sinensis*) PADA TIKUS DIABETES TIPE 2  
Nama Mahasiswa : RIZQY FADHILAH PUTRI RUSADI  
NIM : 08061281924030  
Jurusan : FARMASI

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 06 April 2023 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan masukan yang diberikan.

Indralaya, 06 April 2023

Ketua Sidang:

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

(.....)

Penguji Sidang:

1. **Elsa Fitria Apriani, M.Farm., Apt**  
NIP. 199204142019032031

(.....)

2. **Rennie Puspa Novita, M.Farm.Klin., Apt**  
NIP. 198711272022032003

(.....)

Mengetahui,  
Ketua Jurusan Farmasi  
Fakultas MIPA, UNSRI



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

## **PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH**

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Rizqy Fadhilah Putri Rusadi  
NIM : 08061281924030  
Fakultas/Jurusan : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/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 yang 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, 06 April 2023  
Penulis,



Rizqy Fadhilah Putri Rusadi  
NIM. 08061281924030

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

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

Nama Mahasiswa : Rizqy Fadhilah Putri Rusadi  
NIM : 08061281924030  
Fakultas/Program Studi : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/Farmasi  
Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Sriwijaya “hak bebas royalti non-eksklusif” (*non-exclusive royalty-free right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul: “Evaluasi Mikroanatomi Ginjal Pemberian *Self Nano Emulsion* (SNE) Ekstrak Teh Putih (*Camellia sinensis*) pada Tikus Diabetes Tipe 2” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-eksklusif ini Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalihmedia/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, 06 April 2023  
Penulis,



Rizqy Fadhilah Putri Rusadi  
NIM. 08061281924030

## HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

“Dengan Menyebut nama Allah yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang”

**Skripsi ini saya persembahkan kepada Allah Subhanahu wa Ta’ala, Nabi Muhammad Shallallahu ‘Alaihi wa Sallam, Papa, Mama, keluarga besar, serta sahabat, almamater dan orang disekelilingku yang selalu memberikan doa dan semangat.**

“Sesungguhnya jika kamu bersyukur, niscaya Aku akan menambah (nikmat) kepadamu, tetapi jika kamu mengingkari (nikmat-Ku), maka pasti azab-Ku sangat berat”

(Q.S Ibrahim: 7)

“Bekerjalah kamu, maka Allah dan rasul-Nya serta orang mukmin akan melihat pekerjaan mu itu dan kamu akan dikembalikan kepada Allah lalu diberitakan kepada-Nya apa yang telah kamu kerjakan.”

(Q.S At-Taubah: 105)

“Menuntut ilmu adalah taqwa, menyampaikan ilmu adalah ibadah, mengulang-ulang ilmu adalah dzikir, dan mencari ilmu adalah jihad.”

(Abu Hamid Al Ghazali)

“Angin tidak berhembus untuk menggoyangkan pepohonan, melainkan menguji kekuatan akarnya”

(Ali bin Abi Thalib)

**Motto:**

**“Hold Fast to Kindness”**

## KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT, atas seluruh curahan rahmat dan hidayah-Nya yang diberikan sehingga penulis dapat menjalani proses perkuliahan dari awal sampai tahap penyelesaian skripsi serta upaya penulis untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) di Universitas Sriwijaya. Skripsi ini diberi judul **“Evaluasi Mikroanatomi Ginjal Pemberian *Self Nano Emulsion* (SNE) Ekstrak Teh Putih (*Camellia sinensis*) pada Tikus Diabetes Tipe 2”**.

Dalam penulisan skripsi ini, penulis menyadari bahwa masih terdapat banyak kekurangan dan hasil masih jauh dari sempurna dengan segala kerendahan hati penulis mengucapkan terima kasih jika ada kritik dan saran yang membangun demi kesempurnaan skripsi ini. Penulis juga mengucapkan banyak terimakasih kepada para pihak yang telah membantu selama pengerjaan skripsi ini sampai selesai, melalui kesempatan ini penulis berbangga hati mengucapkan terimakasih kepada:

1. Allah SWT yang mana berkat rahmat dan karunia-Nya, penulis dapat menyelesaikan penelitian dan skripsi ini. Tak lupa, kepada Nabi Muhammad SAW yang telah menjadi suri tauladan terbaik untuk umatnya.
2. Kedua orang tuaku tercinta, Papa (Endi Rusadi, S.PKP, M.M) dan Mama (Tati Zarsmi, S.E, M.M), yang selalu mendoakan dalam setiap langkah perjalanan hidup ini, memberikan cinta dan kasih sayang serta dukungan dan motivasi di kala merasa kesulitan sehingga berkat mereka penulis mampu menyelesaikan perkuliahan di farmasi UNSRI dengan baik.
3. Keempat kakakku tersayang (Abang Putra, Uni Lisa, Uda Nanda, Mba Indah) dan keponakan terkasih Kaffy sebagai penuntun kebahagiaan ketika jenuh dalam penyelesaian skripsi ini.
4. Bapak Prof. Dr. Ir. H. Anis Saggaf, MSCE., IPU., ASEAN.Eng selaku Rektor Universitas Sriwijaya, Bapak Hermansyah, S.Si., M.Si., PhD. Selaku Dekan Fakultas MIPA 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 Shiyon, M.Sc selaku pembimbing tugas akhir terbaik yang telah meluangkan waktu, memberikan ilmu, arahan, saran, serta motivasi dan semangat selama penulis melakukan penelitian hingga penyusunan skripsi terselesaikan.
6. Bapak Apt. Adik Ahmadi, M.Si sebagai pembimbing akademik penulis yang telah memberikan arahan, masukan dan motivasi untuk terus selalu maju dan menjadi lebih baik.
7. Ibu Apt. Rennie Puspa Novita, M.Farm.Klin dan Ibu Apt. Elsa Fitri Apriani, M.Farm, selaku dosen pembahas atas kritik dan saran yang telah diberikan untuk kesempurnaan skripsi ini.
8. Seluruh dosen Jurusan Farmasi FMIPA Unsri yang telah memberikan banyak ilmu, wawasan dan nasihat kepada penulis sejak awal perkuliahan hingga penyusunan skripsi ini selesai.
9. Seluruh staf admin di Farmasi UNSRI (Kak Ria dan Kak Erwin) dan seluruh analis (Kak Tawan, Kak Isti, Kak Fit dan Kak Fitri) atas bantuan yang diberikan kepada penulis selama perkuliahan hingga penyusunan skripsi ini selesai.
10. Sahabat seperjuangan, SL Team (Wanda, Naisa, Kinan, Zeza, Alfi, Cece) yang selalu ada untuk mendengarkan keluh kesah dan menemani hari-hari penulis sejak awal kuliah hingga hari ini.
11. Sahabat sekaligus saudara (Bianca, Tata, Azizah, Lia, Lidya, Serly, Vivi, Juhro, Mela, Gadis, Richard, Dea) yang selalu memberikan doa dari kejauhan agar segera terlesainya penulisan skripsi ini.
12. Teman-teman perkuliahan (Wahyu, Jerry, Syifa, Enca, Fadil, Fariz, Rafii) yang telah menemani masa perkuliahan penulis hingga saat ini.
13. Kakak asuh (Kak Nadia) yang telah banyak memberikan bantuan sejak awal perkuliahan hingga selesai, dan adik asuh (Dinda) yang telah memberikan dukungan, doa dan semangat untuk penulis.
14. Seluruh BPH HKMF (Himpunan Keluarga Mahasiswa Farmasi) HARMONI yang telah berjuang bersama ditengah kesibukan perkuliahan.

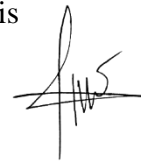


15. Seluruh keluarga Farmasi 2019 terutama teman-teman Farmasi B 2019.  
Terima kasih untuk kebersamaan dan kenangan manis yang telah kita lewati selama kurang lebih 4 tahun ini.
16. Seluruh pihak yang telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan studi hingga selesai baik secara langsung maupun tidak langsung yang namanya tidak dapat disebutkan satu per satu.

Demikian yang dapat penulis sampaikan. Bila ada kesalahan dan kekurangan dalam Skripsi ini penulis mohon maaf yang sebesar-besarnya. Harapan penulis semoga skripsi bisa menambah khasanah pengetahuan bagi pembaca dan dapat berguna dalam memajukan ilmu pengobatan di bidang farmasi. Semoga Allah SWT memberikan keberkahan dan balasan yang berlipat ganda kepada semua pihak yang telah memberikan dukungan, doa dan bantuan kepada penulis.

Indralaya, 06 April 2023

Penulis



Rizqy Fadhilah Putri Rusadi

NIM. 08061281924030

**The Evaluation of Kidney Microanatomy of Self Nano Emulsion (SNE)  
White Tea Extract (*Camellia sinensis*) in Type 2 Diabetic Rats**

**Rizqy Fadhilah Putri Rusadi  
08061281924030**

***ABSTRACT***

White tea has pharmacological activity as an antidiabetic because it contains polyphenol compounds in the form of epigallocatechin gallate (EGCG) which can inhibit the  $\alpha$ -glucosidase enzyme so that blood glucose levels can be returned within normal limits. However, plant extracts have low oral bioavailability, so the formula in the form of SNEDDS (Self-Nano Emulsifying Drug Delivery Systems) is an option that can increase the solubility of white tea extract. This study aims to determine the effect of SNE administration of white tea extract on decreasing blood glucose levels, creatinine and urea levels, and the histopathological profile of the kidneys in type-2 diabetes mellitus rats. Six groups of rats were conditioned by intraperitoneal-induced diabetes with a streptozotocin-nicotinamide dose of 45 mg/Kg. STZ only induced the negative control group, the positive control group was given 5 mg of glibenclamide, a group I was given SNE base 100 mg/KgBB, group II was given SNE white tea extract 100 mg/kgBB and group III was given white tea extract 100 mg/KgBB. The test animals were treated for 28 days with blood sampling on days 0, 3, 7, 14, 21, and 28. The decrease in blood glucose levels of SNE white tea extract was not significantly different from the positive control (glibenclamide) ( $p > 0, 05$ ). The decrease in white tea extract's SNE creatinine and urea levels was not significantly different from that of glibenclamide ( $p > 0.05$ ). Histopathological results of the test animals' kidneys showed no difference in necrosis in the white tea extract SNE group in line with the normal group. Based on these results, it was concluded that SNE white tea extract 100mg/KgBB has antidiabetic activity.

**Keywords** : SNE-White tea extract, streptozotocin, diabetic, blood glucose level, creatinin, ureum, kidney

**Evaluasi Mikroanatomi Ginjal Pemberian *Self Nano Emulsion* (SNE)  
Ekstrak Teh Putih (*Camellia sinensis*) pada Tikus Diabetes Tipe 2**

**Rizqy Fadhilah Putri Rusadi  
08061281924030**

**ABSTRAK**

Teh putih memiliki aktivitas farmakologi sebagai antidiabetes karena mengandung senyawa polifenol berupa *epigallocatechin gallate* (EGCG) yang dapat menghambat enzim  $\alpha$ -glukosidase agar kadar glukosa darah dapat dikembalikan dalam batas normal. Namun, ekstrak tanaman memiliki bioavailabilitas oral yang rendah sehingga formula dalam bentuk SNEDDS (*Self-Nano Emulsifying Drug Delivery Systems*) menjadi pilihan yang dapat meningkatkan kelarutan dari ekstrak teh putih. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian SNE ekstrak teh putih terhadap penurunan kadar glukosa darah, kadar kreatinin dan ureum serta mengetahui profil histopatologi ginjal pada tikus diabetes mellitus tipe-2. Enam kelompok tikus dikondisikan diabetes dengan diinduksi streptozotisin-nikotinamid dosis 45mg/KgBB secara *intraperitoneal*. Kelompok kontrol negatif hanya diinduksi STZ, kelompok kontrol positif diberi glibenklamid dosis 5mg, kelompok I diberikan basis SNE 100mg/KgBB, kelompok II diberikan SNE ekstrak teh putih 100mg/kgBB dan kelompok III diberikan ekstrak teh putih 100mg/KgBB. Perlakuan terhadap hewan uji dilakukan selama 28 hari dengan pengambilan darah pada hari ke-0, 3, 7, 14, 21, dan 28. Penurunan kadar glukosa darah SNE ekstrak teh putih tidak berbeda signifikan dengan kontrol positif (glibenklamid) ( $p>0,05$ ). Penurunan kadar kreatinin dan ureum SNE ekstrak teh putih tidak berbeda signifikan dengan glibenklamid ( $p>0,05$ ). Hasil histopatologi ginjal hewan uji menunjukkan tidak adanya perbedaan nekrosis pada kelompok SNE ekstrak teh putih sejalan dengan kelompok normal. Berdasarkan hasil tersebut disimpulkan bahwa SNE ekstrak teh putih 100mg/KgBB memiliki aktivitas sebagai antidiabetes.

**Kata kunci :** SNE-Ekstrak teh putih, streptozotisin, diabetes, kadar glukosa darah, kreatinin, ureum, ginjal

## DAFTAR ISI

Halaman

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH HASIL PENELITIAN .....	ii
HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI.....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH.....	iv
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS .....	v
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO.....	vi
KATA PENGANTAR .....	vii
ABSTRACT.....	x
ABSTRAK.....	xi
DAFTAR ISI.....	v
DAFTAR GAMBAR .....	vii
DAFTAR TABEL.....	viii
DAFTAR LAMPIRAN.....	ix
DAFTAR SINGKATAN .....	x
BAB I PENDAHULUAN .....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian .....	3
1.4 Manfaat Penelitian .....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Teh putih dari Jenis <i>Camelia sinensis</i> .....	5
2.1.1 Karakteristik dan Taksonomi Teh Putih.....	6
2.1.2 Kandungan Zat Bioaktif Teh Putih .....	7
2.1.3 Aktifitas Farmakologis Teh Putih .....	8
2.2 <i>Self Nano Emulsion</i> (SNE) .....	9
2.3 Penyakit Diabetes Melitus (DM) .....	13
2.3.1 Definisi .....	13
2.3.2 Klasifikasi.....	14
2.3.3 Manifestasi Klinis .....	14
2.4 Induksi Diabetes Melitus (DM) .....	15
2.4.1 Streptozotosin (STZ) .....	15
2.4.2 Nikotinamid (NA) .....	16
2.4.3 Glibenklamid.....	17
2.5 Ginjal .....	19
2.5.1 Anatomi.....	19
2.5.2 Mikroanatomi .....	20

2.5.3	Organ Ginjal pada Kasus Diabetes.....	22
BAB III METODOLOGI PENELITIAN.....		23
3.1	Waktu dan Tempat.....	23
3.2	Alat dan Bahan.....	23
3.2.1	Alat.....	23
3.2.2	Bahan.....	23
3.3	Metode Penelitian.....	24
3.3.1	Ekstraksi Sampel.....	24
3.3.2	Karakterisasi Ekstrak.....	24
3.3.3	Pembuatan SNE Ekstrak Teh Putih.....	26
3.3.4	Evaluasi SNE Ekstrak Teh Putih.....	26
3.3.5	Persiapan Hewan Uji.....	27
3.3.6	Tahap Induksi STZ-NA.....	28
3.3.7	Penentuan Dosis Glibenklamid.....	29
3.3.8	Pemberian SNE Ekstrak Teh Putih, Basis SNE dan Ekstrak Teh Putih....	29
3.3.9	Pengambilan Darah dan Pengukuran Kadar Glukosa Darah Puasa.....	30
3.3.10	Pemeriksaan Kadar Kreatinin dan Ureum Serum.....	30
3.3.11	Pengambilan Organ Ginjal Tikus.....	32
3.3.12	Pembuatan Preparat Histologi Ginjal.....	32
3.3.13	Tahap Pewarnaan <i>Hematoxylin-Eosin</i> (HE).....	33
3.3.14	Pengamatan Histopatologi Organ Ginjal.....	34
3.3.15	Analisis Data.....	34
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....		35
4.1	Ekstraksi Teh Putih.....	35
4.2	SNE Ekstrak Teh Putih.....	38
4.3	Evaluasi SNE Ekstrak Teh Putih.....	40
4.4	Penetapan Kadar Glukosa Darah Puasa.....	43
4.5	Penetapan Kadar Kreatinin dan Ureum Serum.....	49
4.6	Histopatologi Ginjal.....	52
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....		60
5.1	KESIMPULAN.....	60
5.2	SARAN.....	60
DAFTAR PUSTAKA.....		61
LAMPIRAN.....		68
DAFTAR RIWAYAT HIDUP.....		97

## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Struktur kimia senyawa fenolik daun teh putih ( <i>Camellia sinensis</i> ).....	8
Gambar 2. Struktur kimia streptozotosin .....	15
Gambar 3. Struktur kimia nikotinamid .....	17
Gambar 4. Struktur kimia glibenklamid.....	18
Gambar 5. Mekanisme kerja SNE.....	39
Gambar 6. Hasil pengukuran diameter ukuran partikel menggunakan DLS-PSA	42
Gambar 7. Hasil pengukuran zeta potensial menggunakan Zetasizer nano.....	42
Gambar 9. Analisis glukosa darah masing-masing perlakuan .....	48
Gambar 10. Gambaran histopatologi ginjal tikus perbesaran 400x .....	54

## DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Klasifikasi diabetes melitus .....	14
Tabel 2. Kelompok perlakuan hewan uji .....	28
Tabel 3. Hasil Karakterisasi Ekstrak Teh Putih Fraksi Etil Asetat .....	37
Tabel 4. Hasil pengukuran kadar glukosa darah puasa tikus uji .....	45
Tabel 5. Kadar Kreatinin dan Ureum Serum Tikus pada Kelompok Perlakuan ...	50
Tabel 6. Derajat kerusakan nekrosis ginjal tikus .....	53

## DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Skema Kerja Umum Penelitian .....	68
Lampiran 2. Skema Uji Aktivitas Antidiabetes SNE Ekstrak Teh putih .....	69
Lampiran 3. Skema Kerja Ekstraksi Teh Putih.....	70
Lampiran 4. Skema Kerja Pembuatan SNE Ekstrak Teh Putih .....	71
Lampiran 5. Perhitungan Jumlah Tikus Putih Jantan yang digunakan .....	72
Lampiran 6. Perhitungan Dosis Glibenklamid.....	73
Lampiran 7. Perhitungan dan Pembuatan Sediaan Uji.....	74
Lampiran 8. Sertifikat Persetujuan Etik .....	76
Lampiran 9. Hasil Histopatologi Organ .....	77
Lampiran 10. Hasil Karakterisasi Ekstrak .....	79
Lampiran 11. Hasil Evaluasi SNE .....	81
Lampiran 12. Analisis Statistik Uji Normalitas <i>Shapiro-Wilk</i> .....	85
Lampiran 13. Analisis Statistik Uji <i>One-Way Anova</i> dan <i>Post Hoc-LSD</i> .....	88
Lampiran 14. Analisis Statistik <i>T-Test Paired</i> .....	91
Lampiran 15. Analisis Statistik Uji <i>Post-Hoc Duncan</i> .....	93
Lampiran 16. Dokumentasi Penelitian.....	96



## DAFTAR SINGKATAN

AMPK	: <i>Adenosin 5' monophosphate-activated protein kinase</i>
ANOVA	: <i>analysis of variance</i>
ATP	: <i>adenosin trifosfat</i>
BB	: <i>berat badan</i>
cGMP	: <i>cyclic guanosine monophosphate</i>
DLS	: <i>dynamic light scattering</i>
DM	: <i>diabetes melitus</i>
EC	: <i>epicatechin</i>
ECG	: <i>epicatechin gallate</i>
EDTA	: <i>ethylenediaminetetracetic acid</i>
EGC	: <i>epigallocatechin</i>
EGCG	: <i>epigallocatechin gallate</i>
FDA	: <i>food and drug administration</i>
GDP	: <i>glukosa darah puasa</i>
GLUT	: <i>glucose transporters</i>
GOD-PAP	: <i>glucose oxidase phenol-amino-antipyrine</i>
HbA1C	: <i>hemoglobin A1C</i>
H-E	: <i>hematoxylin-eosin</i>
HLB	: <i>hidrophilyc-lipophylic balance</i>
IC <sub>50</sub>	: <i>inhibition concentration</i>
LDL	: <i>low density lipoprotein</i>
LFG	: <i>laju filtrasi glomerulus</i>
LSD	: <i>least significant differences</i>
MCT	: <i>medium-chain triglycerides</i>
mg/dL	: <i>miligram per desiliter</i>
mg/KgBB	: <i>miligram per kilogram berat badan</i>
mg/KgBW	: <i>miligram per kilogram body weight</i>
M/A	: <i>minyak dalam air</i>
NA	: <i>nikotinamid</i>
PARP	: <i>poly ADP-ribose polymerase-1</i>
PDI	: <i>polydispersity index</i>
PSA	: <i>particle size analyzer</i>
ROS	: <i>reactive oxygen spesies</i>
SNE	: <i>self nano emulsion</i>
SNEDDS	: <i>self nano emulsifying drug delivery system</i>
SPSS	: <i>statistical package for the social science</i>
STZ	: <i>streptozotosin</i>
UAE	: <i>ultrasound assisted extraction</i>
VAO	: <i>volume administrasi obat</i>
WT	: <i>white tea</i>

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Teh putih (*Camellia sinensis*) merupakan tanaman tradisional yang berasal dari Cina dan terkenal kaya akan antioksidan (Noriko, 2013). Teh putih didapatkan dari pucuk daun yang masih menggulung karena dipetik sebelum matahari terbit. Menurut Chacko *et al.* (2010), Teh putih merupakan produk teh yang mengandung senyawa polifenol lebih banyak dibanding jenis teh lainnya karena tidak melalui fermentasi dan oksidasi (Dias *et al.*, 2013). Teh putih memiliki aktivitas farmakologi yang sudah diketahui diantaranya sebagai antidiabetes, antikanker, antifungal dikarenakan adanya kandungan katekin dalam teh putih. Katekin merupakan polifenol utama dalam daun teh putih yang meliputi *epigallocatechin gallate* (EGCG), *epicatechin gallate* (ECG), *epigallocatechin* (EGC), dan *epicatechin* (EC) (Allapat *et al.*, 2015).

Ekstrak teh putih memiliki aktivitas antidiabetes dikarenakan dapat menghambat enzim  $\alpha$ -glukosidase agar kadar glukosa darah dapat dikembalikan dalam batas normal dengan nilai  $IC_{50}$  sebesar 42,14  $\mu\text{g/ml}$  (Perumal *et al.*, 2015). Pengonsumsian teh putih dapat mengurangi gangguan metabolisme glikolipid pada tikus diabetes tipe 2 dengan mengaktifkan jalur AMPK/PI3K. Bentuk daun teh putih yang sudah tua dapat mengatur metabolisme glukosa dan insulin yang secara efektif menyembuhkan diabetes dengan dosis efektif teh putih untuk antidiabetes adalah 100,8 mg/Kg BB hewan coba selama 17 hari (Xia *et al.*, 2020).

Ekstrak tanaman umumnya memiliki kelarutan yang rendah dan berakibat pada bioavailabilitas oral yang kurang maksimal, serta memerlukan dosis yang cukup besar dalam penggunaannya untuk mencapai efektivitas terapi (Bansal *et al.*, 2010). Menurut Huang and Chang (2009), formula dalam bentuk SNEDDS (*Self-Nano Emulsifying Drug Delivery Systems*) menjadi pilihan yang dapat meningkatkan kelarutan karena besarnya luas permukaan sediaan dan meningkatkan bioavailabilitas oral karena ukurannya yang kecil sehingga penyerapan bahan aktif di dinding usus halus lebih tinggi (Kammona, 2012). Sediaan dalam bentuk SNEDDS juga dapat menurunkan dosis dan frekuensi pemberian obat (Chaundhary *et al.*, 2019).

Selama ini sudah banyak pengembangan SNE menggunakan ekstrak dari berbagai jenis teh. Uji *in vivo* sudah banyak dilakukan untuk jenis teh hijau dan teh hitam sebagai antidiabetes. Namun hingga saat ini belum ada pengujian komprehensif terhadap uji *in vivo* dari SNE ekstrak teh putih dan terkhusus yang memfokuskan kepada pengujian histopatologi ginjal. Diabetes memberikan pengaruh terhadap terjadinya komplikasi berupa hiperfiltrasi ginjal dan kerusakan pada bagian tubulus serta sel mesangial ginjal (Sudoyo *et al.*, 2010). Oleh karena itu, dilakukan pengujian *in vivo* terkait aktivitas teh putih sebagai antidiabetes dan pengaruhnya terhadap kondisi mikroanatomi ginjal.

Pada penelitian ini, dilakukan pembuatan sediaan SNE ekstrak teh putih dengan formula optimum yang selanjutnya dianalisis untuk mengetahui ukuran dan distribusi ukuran partikelnya, serta nilai potensial zeta. Analisis tersebut berfungsi untuk mengetahui kualitas sediaan SNE yang dihasilkan sudah memenuhi kriteria

sebagai nanoemulsi yang selanjutnya diinjeksikan ke tikus model Diabetes tipe II. Keberhasilan penelitian ini diharapkan dapat menjadi inovasi terbaru bagi sediaan nanoemulsi ekstrak teh putih serta menjadi produk yang dapat digunakan sebagai alternatif pengobatan herbal untuk diabetes melitus dengan bioavailabilitas yang tinggi.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang tersebut maka dapat dirumuskan permasalahan sebagai berikut:

1. Bagaimana pengaruh pemberian SNE ekstrak teh putih pada penurunan kadar glukosa darah puasa tikus DM yang telah diinduksi STZ-NA?
2. Bagaimana pengaruh pemberian SNE ekstrak teh putih pada penurunan kadar kreatinin dan ureum serum tikus DM yang telah diinduksi STZ-NA?
3. Bagaimana efek dari pemberian SNE ekstrak teh putih terhadap profil histopatologi ginjal pada tikus DM yang telah diinduksi STZ-NA?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

Penelitian yang dilakukan memiliki beberapa tujuan, yaitu:

1. Untuk memperoleh pengaruh pemberian SNE ekstrak teh putih pada penurunan kadar glukosa darah puasa tikus DM yang telah diinduksi STZ-NA.
2. Untuk memperoleh pengaruh pemberian SNE ekstrak teh putih pada penurunan kadar kreatinin dan ureum serum tikus DM yang telah diinduksi STZ-NA.

3. Untuk memperoleh efek dari pemberian SNE ekstrak teh putih terhadap profil histopatologi ginjal pada tikus DM yang telah diinduksi STZ-NA.

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

Penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat sebagai sumber informasi Ilmiah mengenai pengaruh SNE ekstrak teh putih (*Camellia sinensis*) terhadap gambaran kadar glukosa darah, kadar kreatinin dan ureum darah serta profil histopatologi ginjal dari tikus jantan yang diinduksi diabetes dengan streptozotosin-nikotinamid (STZ-NA).

## DAFTAR PUSTAKA

- Alipoor, B., Homayouni, A., Mehrabani, V. 2012, Diabetes, oxidative stress and tea, Environmental induction and dietary antioxidants, *J. Pharm*, 28(2): 74-78.
- Allapat, B., Sarna, J., Truong, C. 2015, Anticancer and antioxidant properties of flavored green tea extracts, *Journal of Agriculture and Life Science*, 2(1): 15-24.
- Almajano, M.O., Villa, L., Gines, S. 2011, Neuroprotective effects of white tea against oxidative stress induced toxicity in striatal cells, *Neurotoxicity Research*, 20: 372-378.
- Al-Maliki., El-Rabey, H.A. 2014, *The antidiabetic effect of low doses of moringa oleifera lam. Seeds on streptozotocin induced diabetes and diabetic nephropathy in male rats*, Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International, New York, United States.
- Ambarwati, T.J. 2021, Evaluasi superoksida dismutase dan catalase pada model tikus diabetes yang diinduksi streptozotocin-nikotinamid dengan pemberian snedds-katekin, *skripsi*, Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan 'Aisyiyah, Palembang, Sumatra Selatan, Indonesia.
- American Diabetes Association. 2010, Diagnosis and classification of diabetes melitus, *Diabetes Care*, 36(1): 567-574.
- Ananth, D.A., Rameshkumar, A., Jeyadevi, R., Jagadeeswari, S., Nagarajan, N., Renganathan, R., & Sivasudha, T. 2015, Antibacterial potential of rutin conjugates with thioglycolic acid capped cadmium telluride quantum dots (TGA-CdTe Qds Spectrochim), *Spectrosc*, 138: 684-692.
- Anggraini, D.R. 2008, Gambaran makroskopis dan mikroskopis hati dan ginjal mencit akibat pemberian plumbum asetat, *Thesis*, Fakultas Kedokteran USU, Sumatera Utara, Indonesia.
- Anjani, M., Sjafoer, N & Mubarakati. 2021, Uji toksisitas ekstrak metanolik kombinasi scurulla atropurpurea dan dendrophthoe petandra terhadap kerusakan fungsi ginjal tikus wistar betina, *BIOSAIN TROPIS*, 6(2): 58-63.
- Arifin, H., N. Anggraini, D. Handayani and R. Rasyid. 2006, Standarisasi ekstrak etanol daun *Eugenia cumini* Merr, *Jurnal Sains Tek. Farmasi*, 11(2):88-93.
- Asbahasni, A. EL *et al.* 2015, Essential oils: from extraction to encapsulation, *International Journal of Pharmaceutics*, 483: 220-243.
- Asri, W., Chintya, L.F., Dadan, Rohdiana. 2016, Pembuatan sabun padat transparan menggunakan minyak kelapa sawit dengan penambahan bahan aktif ekstrak teh putih (*Camellia sinensis*), *Jurnal Teknik Pertanian Lampung*, 5(3): 125-136.

- Azeem, A. 2009, Nanoemulsion components screening and selection a technical note, *AAPS PharmSciTech*, 10: 68-76.
- Bali, V., Ali, M & Ali, J. 2010, Study of surfactant combinations and development of a novel nanoemulsion for minimizing variations in bioavailability of ezetimibe, *Colloids and Surfaces Biointerfaces*, 76: 410-420.
- Bansal, N and Parle, M. 2010, Soybean supplementation helps reverse age-and scopolamine-induced memory deficits in mice, *Journal of Medicinal Food*, 13(6): 1293-1300.
- Baqarizky, F. 2015, Gambaran histopatologi pankreas, hepar dan ginjal tikus diabetes mellitus yang diinduksi streptozocin dengan pewarnaan hematoksilin eosin, *Skripsi*, Universitas Islam Starif Hidayatullah, Jakarta.
- Bella, F. 2016. Efektivitas infusa daun teh putih (*Camellia sinensis*) terhadap penurunan glukosa darah pada tikus jantan galur Sprague dawley, *Skripsi*, Universitas Pakuan, Bogor, Indonesia.
- BioSystem, 2014. *Creatinine*, Automates systems bioSystem, Costra Brava, Barcelona.
- Black, M. J., & Hawks, J.H. 2014, *Medical surgical nursing 8<sup>th</sup> edition*, Elsevier, Singapore.
- Bolton, S., and Bon, C. 2004, *Pharmaceutical Statistics*, Marcell Dekker Inc, New York. Page 79.
- Chabib, L. 2016, Formulasi self-nano emulsifying drug delivery system turunan kurkumin gamavuton sebagai kandidat obat rheumatoid arthritis karakterisasi surfaktam, *SEMNAS-OHI*, 119-125.
- Chacko, S.M., Thambi, PT., Kuttan, R., & Nishigaki, I. 2010, Beneficial effects of green tea, *Chinese Medicine*, 5:13.
- Chakravarty, K., Hanson, R. W. 2007, Insulin regulation of phosphoenolpyruvate carboxykinase-c gene transcription: the role of sterol regulatory element-binding protein 1c, *Nutrition Rev*, 65(1): S47-S56.
- Chaundhary, S. 2019, Self-nanoemulsifying drug delivery system of nabumetone improved its oral bioavailability and anti-inflammatory effects in rat model, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 51: 736-745.
- Chemler, J. A., Lock, L. T & Koffas, M. A. 2007, Standarized biosynthesis of flavan-3-ols with effects on pancreatic b-cell insulin secretion, *Appl Microbiol Biotechnol*, 77(4): 797-807.
- Cheng, Y., T. Huynh-Ba, I. Blank., & F. Robert. 2008, Temporal changes in aroma release of Longjing tea infusion: interaction of volatile and nonvolatile tea components and formation of 2-Butyl-2-Octenal upon aging, *J Agric Food Chem*, 56(1): 2160–2169.

- Choung, M. G. *et al.* 2014, Comparison of extraction and isolation efficiency of catechins and caffeine from green tea leaves using different solvent systems, *International Journal of Food Science and Technology*, 49(6), 1572-1578.
- Costa, J.A., Lucas, E.F., Queiros, Y.G.C., Mansur, C.R.E. 2012, Evaluation of nanoemulsions in the cleaning of polymeric resins, *Colloids Surf Physicochem*, 112-118.
- Dahlia, D. 2014, Pemberian ekstrak the putih (*Camellia sinensis*) oral mencegah dislipidemia pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur wistar yang diberi diet tinggi lemak, *Thesis*, Universitas Udayana, Bali, Indonesia.
- Date, A.A., Desai, N., Dixit, R., & Nagarsenker, M. 2010, Self-nanoemulsifying drug delivery systems: formulation insights, applications and advances, *Nanomedicine*, 5(10): 1595-1616.
- Debnath, S., Satyanarayana, & Kumar, G.V. 2011, Nanoemulsion a method to improve the solubility of lipophilic drugs, *Int. J. Adv. Pharm. Sci*, 2: 72-83.
- Devi, S. R. P., Marlamsya, D. O., Bikarindrasari, R. 2017, Efek antikaries ekstrak gambir pada tikus jantan galur wistar, *Majalah Kedokteran Gigi Indonesia*, 3(2): 83-92.
- Dey, S. and V.K. Rathod. 2013, Ultrasound assisted extraction (UAE) dalam mengekstrak senyawa aktif dari bahan alam, *Jurnal Farmasi & Sains Indonesia*, 2(1): 106-112.
- Dias, T. R. 2013, White tea (*Camellia sinensis*) antioxidant properties and beneficial health effects, *IJFS*, 2(2): 1-16.
- Dixit, P.R., & Nagarsenker, S.M. 2008, Formulation and in vivo evaluation of self-nanoemulsifying granules for oral delivery of a combination of ezetimibe and simvastin, *Drug Dev Ind Pharm*, 34(12): 1285-1288.
- Etuk, E.U. 2010, Animals models for studying diabetes mellitus, *Agriculture and Biology Journal of North America*, 1(2): 130-134. Ultrasound assisted extraction of b-carotene from spirulina platensis, *Ultrasonics-Sonochemistry*, 20(1): 271-276.
- Fauziah, J. H. 2022, Pengaruh perbedaan pelarut ekstraksi terhadap aktivitas antioksidan ekstrak kulit buah naga yang diekstraksi dengan metode *ultrasound-assisted extraction* (UAE), *Jurnal Bandung Conference Series: Pharmacy*, 2(2): 128-136.
- Febrianti, D., Mahrita., Ariani, N., Putra, A., Noorcahyati. 2019, Uji kadar sari larut air dan kadar sari larut etanol daun kumpai mahung (*Eupatorium inuifolium* H.B.&K), *Jurnal Pharmascience*, 6(2): 19-24.
- Fudholi, A. 2013, *Disolusi dan pelepasan obat in-vitro*, Pustaka Pelajar, Yogyakarta, Indonesia.



- Gerald, J., Tortora, Bryan, D. 2009, *Principles of anatomy and physiology 12<sup>th</sup> edition*, John Wiley & Sons, Inc, New York, United States.
- Gondoin, A., Grussu D., Stewart, D., McDougall, G. J. 2010, White and green tea polyphenols in hibit pancreatic lipase in vitro, *Food Res Int*, 43(5): 1537-1544.
- Goud, B. J., Dwarkanath, V., & Swamy, B. K. C. 2015, Streptozotocin-a diabetogenic agent in animal models, *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Research*, 3(1): 253-265.
- Gursoy, R.N., & Benita, S. 2014, Self-nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDS) for improved oral delivery of lipophilic drugs, *Biomed and Pharmacother*, 58: 173-182.
- Guyton, A.C., Hall, J.E. 2007, *Fisiologi kedokteran*, EGC, Jakarta.
- Hartuti, S., and M.D. Supardan. 2013, Optimasi ekstraksi gelombang ultrasonik untuk produksi oleoresin jahe (*Zingiber officinale* Roscoe) menggunakan response surface methodology (RSM), *Agritech*, 33(4): 415-423.
- Hilal, Y., & Engelhardt, U. 2007, Characterisation of white tea-comparison to green and black tea, *Journal fur Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit*, 2(4): 414-21.
- Huang, W., A. Xue, H. Niu, Z. Jia and J. Wang. 2009, Optimised ultrasonic assisted extraction of flavonoid from *Folium eucommiae* and evaluation of antioxidant activity in multi-test systems in vitro, *Journal of Food Chemistry*, 114: 1147-1154.
- Huang, Q.F., Chen, S.H., Chen H., Wang, Y.F., Wang, Y.Q., Hochstetter, & D., Xu, P. 2013, Studies on the bioactivity of aqueous extract of pu-erh tea and its fractions, in vitro antioxidant activity and alpha-glycosidase inhibitory property, and their effect on postprandial hyperglycemia in diabetic mice, *Food Chem. Toxicol*, 53: 74-83.
- Huda, N., & Wahyuningsih, I. 2016, Karakterisasi self nanoemulsifying drug delivery system minyak buah merah (*Pandanus conoideus* L), *Jurnal Farmasi dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 3(2): 49-57.
- Husna, F., Suyatna, F. D., Arozal, W., & Purwaningsih, E. H. 2019, Model hewan coba pada penelitian diabetes, *Pharmaceutical Sciences and Research*, 6(3): 131-141.
- Indratmoko, S., Nurrahman, A. & Herawan, A. 2021, Fomulasi karakterisasi dan evaluasi self nano emulsifying drug delivery system ekstrak etanol kulit buah nanas sebagai antibakteri *Streptococcus mutans*, *FITOFARMAKA: Jurnal Ilmiah Farmasi*, 11(1): 12-22.

- Indrowati, M., & Joko, A. 2008, Aktivitas antidiabetik ekstrak daun kluwih (*Artocarpus altilis*) pada glikogen hepar tikus putih *Rattus norvegicus*, *Skripsi*, Universitas Sebelas Maret, Surakarta, Indonesia.
- Islam, S.Md. 2011, Effects of the aqueous extract of white tea (*Camellia sinensis*) in a streptozotocin-induced diabetes model of rats, *Phytomedicine*, 19(1): 25-31.
- Izham, M.N., Hussin, Y., Aziz, M.N., Yeap, S.K., Rahman, H.S., Masarudin, M.J. 2019, Preparation and characterization of self nano-emulsifying drug delivery system loaded with citraland its antiproliferative effect on colorectal cells in vitro, *Nanomaterials*, 9(7).
- Kamaliani, B. R., Setiasih, N. E., Winaya, I. B. O. 2019, Gambran histopatologi ginjal tikus wistar diabetes melitus eksperimental yang diberikan ekstrak etanol daun kelor, *Buletin Veteriner Udayana*, 11(1): 71-77.
- Kammona, O., Costas, K. 2012, A review recent advances in nanocarrier-based mucosal delivery of biomolecules, *Journal of Controlled Release*, 161(3): 781-794.
- Kanifah, U., M. Lutfi., & B. Susilo. 2015, Karakterisasi ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum*) dengan metode ekstraksi non-thermal berbantuan ultrasonik (kajian perbandingan jenis pelarut dan lama ekstraksi), *Jurnal Bioproses Komoditas Tropis*, 3(1): 73-79.
- Kemmochi, Y., Fukui, K., Maki, M., Kimura, S., Ishii, Y., Sasase, T., Ohta, T. 2013, Metabolic disorders and diabetic complications in spontaneously diabetic, *Journal of Diabetes Research*, 1-9.
- Kholisoh, Ai. 2016, *Aktivitas campuran ekstrak etanol formula terpilih the putih (Camellia sinensis) dan stevia (Stevia rebaudiana) terhadap penghambatan enzim a-glukosidase*, Politeknik Kesehatan Bandung, Bandung, Indonesia.
- Kish, Leslie. 1965, *Survey sampling*, John Willey & Sons, New York, United States, pp. 78-94.
- Kommuru, T. R., Gurley, B., Khan, M. A. & Reddy, I, K. 2001, Self emulsifying drug delivery system of coenzyme Q10: formulation for enhanced bioavailability assessment, *International Journal of Pharmacy*, 212: 233-246.
- Kramer, J.A., Pettiet, S.D., Amin, R.P., Bertram, T.A. 2004, Overview of the application of transcription profiling using selected nephrotoxicants for toxicology assessmen, *Enviromental Health Prespectives*, 112: 460-464.
- Kumar, V., Abbas, A.K., Fausto, N. 2010, *Robbins and cotran dasar patologis penyakit*, EGC, Jakarta, Indonesia, pp. 961-963, 1213-1220.
- Kusumawati, D. 2004, *Bersahabat dengan hewan coba*, Gadjah Mada University Press, Yogyakarta, Indonesia.

- Kwanriesta, J., Rusmarilin, H., & Suhaidi, I. 2018, Analysis on soy-yamghurt potential as antidiabetic in streptozotocin-nicotinamide induced rats, *Indonesian Journal of Agricultural Research*, 1(1): 58-80.
- Lenzen, S. 2008, The mechanisms of alloxan and streptozotocin-induced diabetes, *Diabetologia*, 51: 216-226.
- Maliangkay, H.P., Rumondor, R. 2018, Uji efektivitas antidiabetes ekstrak etanol kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L) pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksa, *Chem. Prog*, 11(1): 15-21.
- Malole, MBM., Pramono, CSU. 1989, Penggunaan hewan-hewan percobaan di laboratorium, *Pusat Antar Universitas Bioteknologi IPB*, Bogor.
- Mao, J.T. 2013, *Chapter 3- white tea, the plants, processing, manufacturing, and potential health benefits*, In: *Tea in Health and Disease Prevention*, Academic Press, Cambridge, United States, pp. 33-40.
- Mardiastuti, E. 2022, Gambaran histopatologi organ hati dan ginjal tikus diabetes mellitus yang diberi infus batang brotowali (*Tinospora tuberculata* L.) sebagai bahan antidiabetik, *Skripsi*, Institut Pertanian Bogor, Bogor, Indonesia.
- Martini. 2010, Hubungan tingkat asupan protein dengan kadar ureum dan kreatinin darah pada penderita gagal ginjal kronik di rsud dr. moewardi surakarta, *Skripsi*, FIK Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta.
- Mescher, Anthony L. *Histologi dasar junquiera: teks & atlas edisi 12*, EGC, Jakarta Indonesia.
- McPhee, S., & William, F. 2010, *Patophysiology of disease: an introduction to clinical medicine*, The McGraw-Hill Companies Incorporated, New York, Unites States, pp. 893-915.
- Misnadiarly. 2006, *Diabetes mellitus gangrene, ulcer, infeksi: mengenali gejala, menanggulangi, mencegah komplikasi*, Populer Obat, Jakarta, Indoneisa,
- Nasr, A., Gardough, A., & Ghorab, M. 2016, Novel solid self-nanoemulsifying drug delivery ststem for oral delivery of olmesartan medoxomil: design formulation, *Pharmaceutics*, 8(3).
- Nangoy, B. N., Queljoe, E., Yudistira, A. 2019, Uji aktivitas antidiabetes dari ekstrak daun sesewanua (*Clerodendron aquamatum* Vahl.) terhadap tikus putih jantan galur wistar, *Pharmacon*, 8(4): 774-780.
- Noriko, N. 2013, Potensi daun teh (*Camellia sinensis*) dan daun anting-anting (*Acalypha indica* L.) dalam menghambat pertumbuhan *Salmonella typhi*, *Skripsi*, Program Studi Biologi, FST, Universitas Al Azhar, Jakarta Selatan.
- Nishant, R., Jigisha, A., Navin, K., & Pankaj, G. 2012, Green tea: A magical herb with miraculous outcomes, *International Research Journal of Pharmacy*, 3(5): 139-148.

- Paravicini, T.M., Touyz, M.T. 2008, NADPH oxidases, reactive oxygen species, and hypertension clinical implications and therapeutic possibilities, *Diabetes Care*, 31(2): 170-180.
- Patel, H., Shah, G., & Trivedi, V. 2011, Design and development of a self-nanoemulsifying drug delivery system for telmisartan for oral drug delivery, *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, 1: 112-118.
- Perumal, P.C., Sophia, D., Raj, C.A. 2012, In Vitro Antioxidant Activities and HPTLC Analysis of Ethanolic Extract of *Cayratia trifolia* (L.), *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, 12(1).
- Porth, C.M., & Matfin, G. 2009, *Pathophysiology: concepts of altered health states*, Lippincott Williams and Wilkins, USA, pp. 301-309.
- Power, S.K & Jackson, M.J. 2008, Exercise-induces oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production, *Physiological Review*, 88(4): 43-76.
- Prakoso, R.B. 2008, Pengaruh pemberian ekstrak kunyit (*Curcuma dosmetica*) terhadap gambaran mikroskopis ginjal mencit yang diberi parasetamol, *Skripsi*, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang, Indonesia.
- Raymond, C., Rowe, P.J., Sheskey, S. 2009, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Pharmaceutical Press, Washington, USA.
- Rivai, H., Nanda, P. E. & Fadhilah, H. 2014, Pembuatan dan karakterisasi ekstrak kering daun sirih hijau (*Piper betle* L.), *Jurnal Farmasi Higea*, 6: 144-144.
- Sadurni, N., Solans, C., Aemar, N., & Garcia, M.J. 2015, Studies on the formation of o/w nano emulsions, by low-energy emulsification methods, suitable for pharmaceutical applications, *Eur. J. Pharm. Sci*, 26: 438-445.
- Sari, R., Pratiwi, L., dan Apridamayanti, P. 2016, Efektivitas SNEDDS ekstrak kulit manggis terhadap bakteri *P. mirabilis* dan *S.epidermis* terdapat pada ulkus diabetic, *Pharmaceutical Sciences and Research*, 3(3):130-138.
- Sellamuthu, P. S., Muniappan, B. P., Perumal, S. M., & Kandasamy, M. 2009, Antihyperglycemic effect of mangiferin in streptozotocin induced diabetic rats, *Journal of Health Science*, 55(2): 206-214.
- Septiana, I., Suratmi, Elisa, I. 2021, Formulasi, karakterisasi dan evaluasi self-nano emulsifying drug delivery system (SNEDDS) ekstrak etanol kulit buah nanas sebagai antibakteri *streptococcus mutans*, *Fitofarmaka*, 11(1): 12-22.
- Septiany, E. 2016, Pengaruh ekstrak etanol semut jepang (*Tenebrio molitor* L) terhadap kadar glukosa darah pada tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi aloksan, *Skripsi*, Fakultas Farmasi, Universitas Setia Budi, Surakarta.

- Shinde, J., Taldone, T., Barletta, M., Kunaparaju, N., Bo, H., Kumar, K. 2008, Alpha-glucosidase inhibitory activity of *syzygium cumini* (Linn) skeels seed kernel in vitro an in goto-kakizaki rats, *J. Pharm*, 343(7): 1278-1281.
- Shiyan, S. *et al.* 2018, Optimization of a novel kinetic-assisted infundation for rich-egcg and polyphenols of white tea (*Camellia sinensis*) using central composite design, *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 10(6), 259–267.
- Shiyan, S. *et al.* 2022, Stability study of super saturable catechin-self nano emulsifying drug delivery system as antidiabetic therapy', *Biointerface Research in Applied Chemistry*, 12(5), 5811–5820.
- Song, J., Ahn, S., & Song, R. 2012, Effects of tai chi exercise on glucose control, neuropathy scores, balance and quality of life in patients with type 2 diabetes and neuropathy, *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 18(22): 1172-1178.
- Situmorang, R.O.P., Harianja, A.H., & Silalahi. 2015, Karo's local wisdom: The use of woody plants for traditional diabetic medicine, *Indonesian Journal of Forestry Research*, 2(2).
- Sudoyo, A.W., Setyohadi, B., Idrus, A., Marcellus, S.K., & Setiati, S. 2010, *Buku ajar ilmu penyakit dalam jilid III Edisi V*, Internal Publishing, Jakarta, Indonesia.
- Suherman, S.K. 2007, *Farmakologi dan terapi edisi 5*, Gaya Baru, Jakarta, Indonesia, pp. 494.
- Suntoro, H. 1983, *Metode pewarnaan*, Bhartara Karya Aksara, Jakarta, Indonesia.
- Syukri, Y., Nugroho AE., Martien R., Lukitaningsih E. 2015, Validasi penetapan kadar isolate andrografolid dari tanaman sambiloto menggunakan HPLC, *Journal Sains Farmasi & Klinis*, 2(1): 11-12.
- Rajasekaran, S., Karuan, S., Sorimuthu, S. 2005, Antioxidant effect of aloe vera gel extract in streptozotocin0induced diabetes in rats, *Pharmological Reports*, 57: 90-96.
- Rohdiana, Dadan. 2015, Teh: Proses, karakteristik & komponen fungsionalnya, *Food Review Ind*, 10(8).
- Roslizawaty., Budiman, H., Laila, H., & Herrialfian. 2013, Pengaruh ekstrak etanol sarang semut (*Myrmecodia sp.*) terhadap gambatan histopatologi ginjal mencit jantan (*Mus musculus L.*) jantan yang hiperurisemia, *Jurnal Medika Veterinaria*, 7(2).
- Rowe, R.C., Sheskey, P.J., Quinn, M.E., & Association, A.P. 2009, *Handbook of pharmaceutical excipients*, Pharmaceutical Press, London, UK.

- Tan, B.L., Norhaizan, M.E., Liew, W.P.P., & Rahman, H.S. 2017, Antioxidant and oxidative stress: a mutual interplay in age-related diseases, *Frontiers in Pharmacology*, 9: 1-28.
- Tandi, J., Lalu, Rizaldy, Nuraisyah, S. 2020, Uji potensi nefropaati diabetes daun sirih merah pada tikus putih jantan, *Jurnal Riset Kimia*, 6(3): 239-251.
- Tandi, J., Muttaqin, H., Handayani, K., Mulyani, S. 2020, Uji potensi metabolit sekunder ekstrak kulit buah petai terhadap kadar kreatinin dan ureum tikus secara spektrofotometri UV-Vis, *Jurnal Riset Kimia*, 6(2): 143-151.
- Textiera, L.G., Lages, P.C., Jascolka, T.L., Aguilar, E.C., Soares, F.L. 2012, White tea (*Camellia sinensis*) extract reduces oxidative stress and triacylglycerols in obese mice, *Cienc Tecnol Aliment*, 32(4): 733-741.
- Vatsraj, S., Chauhan, K., & Pathak, H. 2014, Formulation of a novel nanoemulsion system for enhanced solubility of a sparingly water soluble antibiotic, *Journal of Nanoscience*, 21: 1-7.
- Vinay, Kumar., Ramzi, S., Cotran., Stanley, L., Robbins. 2007, *Buku ajar patologi robbins*, EGC, Jakarta, Indonesia.
- Wahyuningsih, I. and Putranti, W. 2015, Optimasi perbandingan tween 80 dan polietilenglikol 400 pada formula self nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) minyak biji jinten hitam, *Pharmacy*, 12(2): 223-241.
- Wang, L., Tan, B., Zhang, H., Deng, Z. 2013 Pharmaceutical cocrystals of diflunisal with nicotinamide or isonicotinamide, *Org Process Res Dev*, 17(11): 1413-1418.
- Wei, X., Zhwei, Y., Yanhong, G., Jianbo, X., and Yuanfeng, W. 2010, Composition and biological activity of tea polysaccharides obtained by water extraction and enzymatic extraction, *Lat Am Journal Pharmacy*, 29(1): 117-121.
- Widea, F. U 2021, Stabilitas self-nanoemulsifying sistem pembawa ekstrak teh putih (*Camellia sinensis* L.) pada beberapa minyak dan surfaktan yang berbeda, *Skripsi*, Fakultas MIPA, Universitas Sriwijaya, Sumatera Selatan.
- Widyaningrum, N., Fudholi, A., Sudarsono, Setyowati EP. 2019, Stability of epigallocatechin gallate (EGCG) from green tea (*Camellia sinensis*) and its antibacterial activity against *Staphylococcus epidermidis* ATCC 35984 and *Propionibacterium acnes* ATCC 6919, *Asian J Biol Life Sci*, 8(2): 93-101.
- Wirawan, Wayan. 2018, Uji ekstrak etanol daun ciplukan terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus putih jantan diinduksi streptozotisin, *Farmakologika Jurnal Farmasi*, 15(2): 125-133.
- Wu, K.K., & Youming, H. 2008, Streptozotocin-induced diabetic moels in mice and rats, *Current Protocols in Pharmacology*, 5(47): 7-13.
- Xi, J., Chang, Q., Chan, C, K. Meng, Y., Wang, G, N., Sun, J. B., Wang, Y, T., Tong, H. Y. & Zgheng, Y. 2009, Formulation development and

bioavailability evaluation of a self-nanoemulsified drug delivery system of oleanolic acid, *AAPS Pharmaceutical Science and Technology*, 10(1): 172-182.

- Xia, X., Xu, J., Wang, X., *et al.* 2020, Jiaogulan tea (*Gpostemma pentaphyllum*) potentiates the antidiabetic effect of white tea via the AMPK and PI3K pathways in C57BL/6 mice, *Food Funct*, 11(5): 4339-4355.
- Yuliani, S. H., Medaliana Hartini, S., Pusyastuti, B., & Istyastono, E. P. 2016, Comparison of physical stability properties of pomegranate seed oil nanoemulsion dosage forms with long-chain triglyceride and medium-chain triglyceride as the oil phase, *Majalah Obat Tradisional*, 21(2): 93-98.
- Zhang, M., Swarts, S. G., Yin, L., Liu, C., Tian, Y., Cao, Y. 2011, Antioxidant properties of quercetin, *Adv Exp Med Biol*, 701(2): 283-289.
- Zhao, T. 2015, Self-nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDS) for the oral delivery of lipophilic drugs, *Thesis*, Department of Industrial Engineering, University of Trento, Italy.