

SKRIPSI

**PENGARUH PEMBENTUKAN *REVERSE MICELLE*
TERHADAP AKTIVITAS DAN KEAMANAN ANTIKANKER
SERVIKS *EPIGALLOCATECHIN GALLATE* PADA MENCIT
YANG DIINDUKSI ETHINYL ESTRADIOL**



LINDA ADIANTI ROSALINA

**FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA
DEPARTEMEN ILMU KEFARMASIAN
SURABAYA
2022**

Lembar Pengesahan

**PENGARUH PEMBENTUKAN *REVERSE MICELLE*
TERHADAPAKTIVITAS DAN KEAMANAN ANTIKANKER
SERVIKS *EPIGALLOCATECHIN GALLATE* PADA MENCIT
YANG DIINDUKSI ETHINYL ESTRADIOL**

SKRIPSI

**Dibuat Untuk Memenuhi Syarat
Mencapai Gelar Sarjana Farmasi Pada
Fakultas Farmasi Universitas Airlangga
2022**

Oleh:

**LINDA ADIANTI ROSALINA
NIM. 051811133219**

**Skripsi ini telah disetujui
Tanggal 14 Agustus 2022 oleh:**

Pembimbing Utama,

**Dr. apt. Noorma Rosita M.Si
NIP.19651225199102001**

Pembimbing Serta,

**apt. Andang Miatmoko, M.Pharm.Sci., Ph.D
NIP.1985100220081210001**

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Linda Adianti Rosalina

NIM : 051811133219

adalah mahasiswa Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, menyatakan dengan sesungguhnya bahwa Naskah Tugas Akhir/Skripsi yang saya tulis dengan judul:

Pengaruh Pembentukan *Reverse Micelle* Terhadap Aktivitas dan Keamanan Antikanker Serviks *Epigallocatechin Gallate* pada Mencit yang Diinduksi Ethinyl Estradiol

adalah benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri. Apabila di kemudian hari diketahui bahwa isi Naskah Skripsi ini merupakan hasil plagiasi, maka saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan dan atau pencabutan gelar yang saya peroleh.

Demikian surat pernyataan ini saya buat untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Surabaya, 14 Agustus 2022

Yang membuat pernyataan



Linda Adianti Rosalina

NIM 051811133219

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Linda Adianti Rosalina

NIM : 051811133219

menyatakan bahwa demi kepentingan perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui abstrak Skripsi yang saya tulis dengan judul:

Pengaruh Pembentukan *Reverse Micelle* Terhadap Aktivitas dan Keamanan Antikanker Serviks *Epigallocatechin Gallate* pada Mencit yang Diinduksi Ethinyl Estradiol

untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lain yaitu Digital Library Perpustakaan Universitas Airlangga untuk kepentingan akademik, sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta.

Demikian surat pernyataan ini saya buat untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Surabaya, 14 Agustus 2022

Yang membuat pernyataan



Linda Adianti Rosalina

NIM 051811133219

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT karena atas berkah, rahmat, dan karunia-Nya, penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul **PENGARUH PEMBENTUKAN *REVERSE MICELLE* TERHADAP AKTIVITAS DAN KEAMANAN ANTIKANKER SERVIKS *EPIGALLOCATECHIN GALLATE* PADA MENCIT YANG DIINDUKSI ETHINYL ESTRADIOL** dengan sebaik-baiknya untuk memenuhi syarat meraih gelar sarjana di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga Surabaya.

Dalam penyusunan skripsi ini, penulis mendapatkan bimbingan serta dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, dengan tulus penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada:

1. Dr. apt. Noorma Rosita, M.Si. selaku pembimbing utama yang senantiasa selalu meluangkan waktunya untuk memberikan arahan dan masukan kepada penulis, serta dengan sabar membimbing dan mendukung penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.
2. apt. Andang Miatmoko, M.Pharm.Sci., Ph.D., Apt., selaku dosen pembimbing serta yang senantiasa memberikan masukan, arahan, dukungan, dan berbagai pengalaman baru kepada penulis sehingga skripsi ini dapat diselesaikan dengan baik.
3. Prof. Dr. Mohammad Nasih, S.E., M.T., Ak., CMA. selaku Rektor Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan untuk menempuh Pendidikan di Universitas Airlangga.
4. Prof. apt. Junaidi Khotib, S.Si., M.Kes., Ph.D. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan untuk menempuh Pendidikan di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
5. Dr. apt. Juni Ekowati, M.Si., Apt. selaku Ketua Departemen Ilmu Kefarmasian yang telah memberikan kesempatan untuk melakukan penelitian di departemen Farmasetika dengan segala fasilitas yang ada.
6. Prof. Dr. apt. Retno Sari., M.Sc. selaku dosen penguji 1 dan Dr. apt. Tutiek Purwanti, M.Si. selaku dosen penguji 2 yang telah memberikan saran dan masukan demi kesempurnaan skripsi ini.

7. apt. Catur Dian Setiawan, S.Farm., M.Kes. selaku dosen wali yang selalu memberikan arahan, nasihat, serta dukungan selama perkuliahan di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
8. Seluruh dosen Fakultas Farmasi Universitas Airlangga yang telah mendidik dan memberikan ilmu selama perkuliahan.
9. Kedua orang tua penulis Bapak Tedi Rosadi dan Ibu Ida Santika serta Kakak penulis Rizkia Feriska yang selalu memberikan dukungan, doa, dan motivasi kepada penulis mulai dari awal perkuliahan hingga dapat menyelesaikan skripsi ini.
10. Dr. Hani Plumeriastuti, DVM, M.Sc., APVet yang senantiasa telah meluangkan waktunya untuk membantu penulis dalam penyelesaian skripsi ini.
11. Mbak Devy Maulidya dan Mbak Berlian Sarashita yang telah banyak membantu serta memberikan dukungan kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.
12. Teman-teman skripsi seperjuangan di KBK Farmasetika yang selalu saling memberikan dukungan.
13. Faradilla Amelia Raissa, Meidya Rizka Dwi, Hanie Salim, Faizah Maulida Saskia dan teman-teman kelas C 2018 yang selalu memberikan semangat dan dukungan selama menempuh pendidikan di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga
14. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu, yang telah membantu dan mendukung penulis.

Semoga semua kebaikan yang telah diberikan oleh semua pihak dibalas oleh Allah SWT. Penulis berharap semoga ilmu dan pengalaman yang telah penulis peroleh dalam proses pengerjaan skripsi ini dapat bermanfaat bagi kemajuan ilmu pengetahuan dalam bidang kefarmasian.

Penulis

RINGKASAN

Pengaruh Pembentukan *Reverse Micelle* Terhadap Aktivitas dan Keamanan Antikanker Serviks *Epigallocatechin Gallate* pada Mencit yang Diinduksi Ethinyl Estradiol

Linda Adianti Rosalina

(-)-*Epigallocatechin-3-gallate* (EGCG) dikenal memiliki aktivitas sebagai antioksidan kuat serta memiliki kemampuan mengobati sel kanker dengan mekanisme modulasi proliferasi, diferensiasi, apoptosis, angiogenesis dan, metastasis (Hussain, & Ashafaq, 2018). EGCG termasuk ke dalam BCS kelas 3 dengan log P 0,69. EGCG mengalami *first pass metabolism* ketika diberikan secara peroral sehingga perlu alternatif lain yaitu dengan pemberian topikal. Sediaan topikal setidaknya harus memiliki nilai log P 2-3 agar dapat berpenetrasi maksimal sehingga perlu adanya upaya untuk meningkatkan log P EGCG. Pembentukan *reverse micelle* dengan menggunakan surfaktan Tween 80 dan Span 80 pada nilai HLB 6 terbukti dapat meningkatkan log P EGCG menjadi 2,1 serta dapat meningkatkan laju penetrasi pada kulit tikus setelah 2 jam sampel diaplikasikan (Rosita, Meitasari, et al., 2019).

Penelitian ini bertujuan untuk menentukan pengaruh pembentukan *reverse micelle* EGCG terhadap efektivitas antikanker serviks secara *in vivo* pada mencit yang diinduksi Ethinyl Estradiol serta menentukan keamanan sediaan *reverse micelle* EGCG yang digunakan secara lokal melalui rute intravaginal pada mencit.

Karakterisasi *reverse micelle* dengan pemeriksaan FTIR antara bahan penyusun *reverse micelle* dengan *reverse micelle* EGCG menunjukkan hilangnya *peak* spektra EGCG pada panjang gelombang 1500-1000 cm^{-1} setelah pembentukan *reverse micelle*. Hal ini menunjukkan bahwa EGCG berhasil terenkapsulasi ke dalam sistem *reverse micelle*. Hasil ukuran partikel menunjukkan ukuran yang lebih besar dari spesifikasi ukuran *reverse micelle* (1-20 nm). *Reverse micelle* EGCG menghasilkan ukuran partikel $105,2 \pm 0,6$ nm sedangkan *reverse micelle blank* sebesar $163,1 \pm 3,7$ nm. Nilai PDI dari *Reverse micelle* EGCG sebesar $0,273 \pm 0,013$ sedangkan *reverse micelle blank* sebesar $0,243 \pm 0,026$. Hal ini menunjukkan bahwa sistem *reverse micelle* yang terbentuk memiliki distribusi ukuran partikel yang homogen. Penentuan nilai zeta potensial hanya dilakukan pada *Reverse micelle* EGCG dengan hasil sebesar $-33,73 \pm 3,10$ mV yang

menunjukkan bahwa sistem memiliki stabilitas yang baik. Hasil efisiensi penjebakan *Reverse micelle* EGCG menunjukkan hasil sebesar $88,88 \pm 1,21\%$ dengan nilai *drug loading* $6,55 \pm 0,80\%$. Hal ini menunjukkan sistem dapat menjebak EGCG dengan baik.

Pada uji aktivitas, pertama-tama dilakukan induksi kanker dengan pemberian Ethinyl Estradiol pada bayi mencit selama 5 hari berturut-turut dengan dosis $5\mu\text{g/hari}$. Dilakukan pengamatan perubahan berat badan mencit setiap seminggu sekali selama 2 bulan. Hasil analisis statistik *Independent T-Test* menunjukkan tidak adanya perbedaan bermakna antara berat badan kelompok sehat dengan kelompok yang diinduksi. Setelah 2 bulan, mencit diberikan treatment setiap 3 hari sekali selama 15 hari sesuai dengan kelompoknya, dan pada tahap ini, berat badan mencit dicatat. Hasil evaluasi berat badan mencit setelah dilakukan analisis *One-Way Anova* dan *Post Hoc Tukey* menunjukkan terdapat perbedaan bermakna antara kelompok kontrol negatif dengan kelompok lainnya. Pada kelompok kontrol negatif mencit memiliki berat badan yang lebih besar. Hal ini dapat disebabkan terjadi *hypertrophy* (pembesaran) akibat induksi Ethinyl Estradiol. Terjadinya *hypertrophy* (pembesaran) juga terlihat pada penampakan morfologi organ reproduksi mencit yang telah dibedah. Hasil evaluasi histopatologi menunjukkan kelompok *Reverse micelle* EGCG memiliki efektivitas lebih tinggi dibandingkan kelompok EGCG bebas. Hal ini ditunjukkan dari terbentuknya fibroblas pada gambaran histopatologi jaringan serviks mencit kelompok *Reverse micelle* EGCG. Selanjutnya dilakukan uji keamanan sediaan dimana hasil menunjukkan bahwa setelah 24 jam pemberian sediaan *Reverse micelle* EGCG melalui intravaginal tidak ditemukan adanya perubahan pada gambaran histopatologi jaringan serviks mencit. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian *Reverse micelle* EGCG tidak menimbulkan iritasi. Namun, hasil gambaran histopatologi pada kelompok *Reverse micelle blank* dan EGCG bebas menunjukkan adanya inflamasi ringan hingga berat. Hal ini menunjukkan kemungkinan adanya faktor lain penyebab munculnya iritasi salah satunya perbedaan fase siklus estrus pada mencit.

Dari penelitian ini disimpulkan bahwa EGCG dalam bentuk *reverse micelle* dengan kombinasi surfaktan Tween 80 dan Span 80 HLB 6 dapat meningkatkan efektivitas antikanker serviks dibandingkan EGCG tanpa pembentukan *reverse micelle*. Selain itu, EGCG dalam bentuk *reverse micelle* tidak menimbulkan iritasi setelah pemberian secara lokal melalui rute intravaginal.

ABSTRACT**The Anticancer Activity and Safety Studies of Epigallocatechin Gallate Reverse Micelles on Cancer Model Mice Induced with Ethinyl Estradiol**

Linda Adianti Rosalina

(-)-*Epigallocatechin-3-gallate* (EGCG) is the major polyphenol compound of green tea. EGCG has excellent potential as an anti-cancer in the treatment of cervical cancer. However, EGCG demonstrates low skin permeability. EGCG was encapsulated into reverse micelle with the addition of Tween 80 and Span 80 to improve its permeability. This study aimed to determine the *in vivo* efficacy of EGCG reverse micelles in a cancer model of mice induced with Ethinyl Estradiol. EGCG reverse micelle was prepared by the direct dissolution method. The EGCG reverse micelle was characterized for particle size, polydispersity index (PDI), entrapment efficiency, and FTIR spectra analysis. Furthermore, for the *in vivo* efficacy study, the two days old mice were subcutaneously injected with Ethinyl Estradiol at a dose 5µg daily for five days. Two months later, these mice were administered with EGCG reverse micelles at a dose of 50 mg/Kg body weight 3 times a day for 15 days intravaginally using an injection spuit with a catheter. In the safety study, the mice were administered the same dose of EGCG reverse micelles and were observed 24 hours after intravaginal administration. The histopathology of cervical tissues was then determined. The results showed the presence of fibroblasts after the administration of EGCG reverse micelle, which shows signs of tissue repair, while the administration of free EGCG did not show any improvement. The safety study results show that EGCG reverse micelles did not irritate such as epithelial cell changes, leukocyte infiltration, vascular congestion, or edema from histopathological observations of the cervical tissue of mice. It can be concluded that the EGCG reverse micelles prepared with the combination of Tween 80 and Span 80 is effective and safe for cervical therapy in the ethinyl estradiol-induced mice model.

Keywords: Reverse micelle, EGCG, Cervical cancer, Vaginal administration

DAFTAR ISI

	Halaman
Lembar Pengesahan	i
KATA PENGANTAR	iv
RINGKASAN	vi
ABSTRACT.....	viii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR GAMBAR.....	xv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.4 Manfaat Penelitian	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 Tinjauan tentang Serviks.....	7
2.1.1 Anatomi Serviks	7
2.1.2 Histologi Serviks.....	7
2.2 Tinjauan tentang Kanker Serviks	9
2.2.1 Etiologi dan Faktor Risiko	9
2.2.2 Patofisiologi	9
2.2.3 Tipe Histopatologi Kanker Serviks.....	11
2.3 Tinjauan tentang (-)- <i>Epigallocatechin gallate</i> (EGCG)	13
2.3.1 Sifat Fisiko Kimia.....	13
2.3.2 Mekanisme EGCG sebagai antikanker	14
2.4 Tinjauan tentang Sediaan Topikal.....	16

2.4.1	Sistem Penghantaran Intravaginal	16
2.5	Tinjauan tentang Surfaktan	17
2.5.1	Tween 80.....	18
2.5.2	Span 80	19
2.5.3	<i>Hydrophilic-Lipophilic Balance (HLB)</i>	19
2.6	Tinjauan tentang <i>Reverse micelles</i>	20
2.6.1	Definisi.....	20
2.6.2	<i>Critical Micelle Concentration (CMC)</i>	21
2.6.3	Metode Pembentukan <i>Reverse Micelles</i>	21
2.6.4	Pembentukan <i>Reverse Micelle</i> meningkatkan Permeabilitas EGCG.....	22
2.7	Mekanisme Penargetan	23
2.7.1	Penargetan Pasif.....	23
2.7.2	Penargetan Aktif	24
2.8	Pengujian Aktivitas Antikanker secara <i>In Vivo</i>	24
2.8.1	Hewan coba.....	24
2.8.2	Induksi Kanker Serviks dengan Ethinyl Estradiol	25
2.8.3	Uji Histopatologi dengan Mikroskop Cahaya	26
BAB III KERANGKA KONSEPTUAL.....		27
3.1	Uraian Kerangka Konseptual	27
3.2	Skema Kerangka Konseptual	29
3.3	Hipotesis.....	30
BAB IV METODE PENELITIAN		31
4.1	Bahan Penelitian.....	31
4.2	Alat Penelitian.....	31
4.3	Variabel Penelitian	31
4.3.1	Variabel Bebas.....	31
4.3.2	Variabel Antara.....	31

4.3.3	Variabel Tergantung	32
4.3.4	Variabel Kendali	32
4.4	Jenis dan Rancangan Penelitian	32
4.5	Lokasi Penelitian	33
4.6	Analisis Kualitatif Bahan Baku.....	33
4.6.1	Organoleptis.....	33
4.6.2	Spektra Serapan Inframerah.....	33
4.7	Penentuan Kurva Baku EGCG.....	34
4.7.1	Pembuatan Larutan 0,1 M Dapar Asetat pH $5,0 \pm 0,05$	34
4.7.2	Larutan Baku Induk EGCG	34
4.7.3	Larutan Baku Kerja EGCG.....	34
4.7.4	Penentuan Panjang Gelombang Maksimum EGCG	35
4.7.5	Penentuan Kurva Baku	35
4.8	Pembuatan <i>Reverse Micelle</i> EGCG	36
4.8.1	Rancangan Formula	36
4.8.2	Pembentukan <i>Reverse Micelle</i> EGCG dengan Teknik Pelarutan Langsung 36	
4.9	Karakterisasi <i>Reverse Micelle</i>	36
4.9.1	<i>Fourier Transform Infrared Spectroscopy</i> (FTIR)	36
4.9.2	Ukuran Partikel, PDI, dan Zeta Potensial	37
4.9.3	Efisiensi Penjebakan (%EE) dan <i>Drug Loading</i>	37
4.10	Uji In Vivo	38
4.10.1	Uji Etik Hewan	38
4.10.2	Skema Uji In Vivo	38
4.10.3	Jumlah Hewan Coba	40
4.10.4	Kriteria Hewan Coba	40
4.10.5	Uji Aktivitas Antikanker Serviks.....	41

4.10.6	Uji Keamanan Sediaan.....	41
4.10.7	Evaluasi Uji Histopatologi dengan Mikroskop Cahaya.....	42
4.11	Analisis Data	43
BAB V HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN		44
5.1	Analisis Kualitatif Bahan Baku Penelitian.....	44
5.1.1	Hasil Pemeriksaan EGCG.....	44
5.1.2	Hasil Pemeriksaan Tween 80.....	45
5.1.3	Hasil Pemeriksaan Span 80.....	46
5.2	Penentuan Panjang Gelombang Maksimum dan Kurva Baku EGCG	48
5.2.1	Penentuan Panjang Gelombang Maksimum	48
5.2.2	Penentuan Kurva Baku EGCG dalam Larutan Dapar Asetat pH $5,0 \pm 0,05$ 48	
5.2.3	Penentuan Kurva Baku EGCG dalam Metanol	49
5.3	Hasil Uji Karakterisasi <i>Reverse Micelle</i>	50
5.3.1	<i>Fourier Transform Infrared Spectroscopy</i> (FTIR)	50
5.3.2	Ukuran Partikel, PDI, dan Zeta Potensial	52
5.3.3	Efisiensi Penjebakan (%EE), Drug Loading, dan Persen Perolehan Kembali 54	
5.4	Hasil Uji Aktivitas Antikanker Serviks.....	55
5.4.1	Hasil Evaluasi Berat Badan Mencit	55
5.4.2	Hasil Evaluasi Penampakan Morfologi Organ Mencit.....	56
5.4.3	Hasil Evaluasi Histopatologi Jaringan Serviks Mencit.....	56
5.1	Hasil Uji Keamanan Sediaan	58
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN		60
6.1	Kesimpulan	60
6.2	Saran.....	60
DAFTAR PUSTAKA		61

LAMPIRAN.....	68
---------------	----

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
II. 1 Klasifikasi Lesi Prekursor Squamous cell carcinoma	11
II.2 Nilai skala HLB.....	20
II. 3 Peningkatan Log P EGCG akibat pembentukan reverse micelle	22
IV. 1 Rancangan Formula	36
IV. 2 Perhitungan Jumlah Hewan Coba.....	40
IV. 3 Kriteria Atypical Epithelial Serviks	42
V. 1 Hasil Pemeriksaan Kualitatif EGCG	45
V. 2 Hasil Pemeriksaan Kualitatif Tween 80	46
V. 3 Hasil Pemeriksaan Kualitatif Span 80	47
V. 4 Hubungan Konsentrasi EGCG dalam Dapar Asetat pH $5,0 \pm 0,05$ dengan Absorban pada λ maks 271,5 nm	48
V. 5 Hubungan Konsentrasi EGCG dalam Metanol dengan Absorban pada λ maks 274 nm	49
V. 6 Hasil Pemeriksaan Spektra IR Reverse micelle-blank dan Reverse micelle-EGCG	52

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Anatomi Serviks	6
2.2 Squamous Epithelium Serviks.	8
2.3 Columnar Epithelium Serviks.....	9
2.4 Patogenesis Kanker Serviks	10
2.5 Cervical Intraepithelial Neoplasia 1 /LSIL	12
2.6 Cervical Intraepithelial Neoplasia 2 /HSIL	12
2.7 Cervical Intraepithelial Neoplasia 3 /HSIL	12
2.8 Endocervical Adenocarcinoma in situ	13
2.9 Struktur Kimia EGCG	14
2.10 Kategori Surfaktan.	17
2.11 Struktur Kimia Tween 80	18
2.12 Struktur Kimia Span 80	19
2.13 Model Reverse Micelles secara Skematik	20
2.14 Atypical epithelial pada serviks mencit	26
3.1 Skema Kerangka Konseptual.....	29
4.1 Skema Rancangan Penelitian.....	33
4.2 Skema Pembuatan Larutan Baku Kerja EGCG	35
4.3 Skema Uji In Vivo	39
5. 1 Hasil Pemeriksaan Spektra Inframerah EGCG.....	44
5. 2 Hasil Pemeriksaan Spektra Inframerah Tween 80.....	46
5. 3 Hasil Pemeriksaan Spektra Inframerah Span 80.....	47
5. 4 Kurva Baku EGCG dalam Dapar Asetat pH $5,0 \pm 0,05$	49
5. 5 Kurva Baku EGCG dalam Metanol	50
5. 6 Spektra FTIR dari EGCG, Tween 80, Span 80, Reverse micelle-blank, dan Reverse micelle-EGCG	51

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1 Sertifikat Analisis EGCG.....	69
2 Spektra IR Bahan Baku.....	70
3 Hasil Uji Statistik Karakteristik Ukuran Partikel dan PDI dari Reverse micelle-blank dan Reverse micelle-EGCG	72
4 Spektra IR Reverse Micelle-Blank dan Reverse Micelle-EGCG	73
5 Sertifikat Uji Etik Hewan	74
6 Hasil Uji Statistik Berat Badan Mencit.....	75