

Potensi Mikroenkapsulasi Ekstrak Daun Stevia Rebaudiana Terhadap Kadar Trigliserida Tikus Putih Jantan Galur Wistar Hiperlipidemia

Mutmainah*, I Kadek Bagiana, Ika Puspitaningrum, Lia Kusmita, Yani Kresnawati

Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Yayasan Pharmasi Semarang, Semarang, Indonesia

Email: mutmainah.stifar@gmail.com

Abstrak—Penyakit Jantung Koroner merupakan kardiovaskuler yang disebabkan salah satunya karena aterosklerosis. Hiperlipidemia dikenal sebagai faktor resiko terjadinya aterosklerosis. Tanaman Stevia rebaudiana Bertoni merupakan tanaman yang berkhasiat sebagai hipolipidemik. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek pemberian sediaan mikroenkapsulasi ekstrak daun Stevia rebaudiana Bertoni terhadap kadar trigliserida pada tikus jantan galur Wistar. Salah satu cara untuk memperbaiki formulasi dengan menggunakan proses enkapsulasi. Enkapsulan yang digunakan adalah inulin dan kitosan. Penelitian ini dilakukan dengan tujuan dibuat tikus hiperlipidemia yang diinduksi dengan aloksan dosis 150 mg/KgBB tikus secara intraperitoneal. Tikus hiperlipidemia diberikan mikroenkapsulasi ekstrak daun Stevia rebaudiana Bertoni pada tingkat dosis yang berbeda (100, 300, 700 dan 1000 mg/kgBB) selama 8 minggu; tikus kontrol diberi makan diet basal selama periode ini. Hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa mikroenkapsulasi ekstrak daun Stevia rebaudiana Bertoni memiliki potensi menurunkan kadar Trigliserida pada tikus jantan galur wistar yang hiperlipidemia.

Kata Kunci : Ekstrak Daun; Stevia Rebaudiana Bertoni; Mikroenkapsulasi; Trigliserida.

Abstract—Coronary heart disease is a cardiovascular disease caused by atherosclerosis. Hiperlipidemia is known as a risk factor for atherosclerosis. The Stevia rebaudiana Bertoni plant is a plant that is efficacious as a hypolipidemic. This study aims to determine the effect of microencapsulated preparations of Stevia rebaudiana Bertoni leaf extract on triglyceride levels in male Wistar rats. One way to improve the formulation is by using the encapsulation process. The encapsulants used are inulin and chitosan. This research was conducted with the aim of making hyperlipidemic rats induced by alloxan at a dose of 150 mg/KgBW rats intraperitoneally. Hyperlipidemic rats were given microencapsulated Stevia rebaudiana Bertoni leaf extract at different dose levels (100, 300, 700, and 1000 mg/kg BW) for 8 weeks; control mice were fed a basal diet during this period. The results of the study concluded that microencapsulation of Stevia rebaudiana Bertoni leaf extract had the potential to reduce triglyceride levels in hyperlipidemic male Wistar rats.

Keywords: Leaf Extract; Stevia Rebaudiana Bertoni; Microencapsulation; Triglycerides.

1. PENDAHULUAN

Penyebab utama kematian di negara Indonesia adalah penyakit jantung koroner (Dawley, 2014). Penyakit ini merupakan kardiovaskuler yang disebabkan salah satunya karena aterosklerosis. Berdasarkan data diperoleh bahwa sekitar 9 juta orang meninggal karena penyakit kardiovaskular setiap tahun dan diperkirakan akan terus bertambah (Hutter et al., 2004). Hiperlipidemia dikenal sebagai faktor resiko terjadinya aterosklerosis (Roy, 2014). Hiperlipidemia merupakan kondisi yang menggabungkan berbagai kelainan genetik. Hal tersebut terjadi dengan adanya peningkatan kadar lipid dalam tubuh manusia.

Pengertian yang lebih objektif yaitu menggambarkan hiperlipidemia sebagai low-density lipoprotein (LDL), kolesterol total maupun kadar trigliserida, atau kadar lipoprotein lebih besar dari persentil ke-90 dibandingkan dengan populasi umum, atau kadar HDL kurang dari persentil ke-10 bila dibandingkan dengan populasi umum (Hill & Bordoni, 2022). Salah satu gaya hidup merupakan komponen penting dalam peningkatan kolesterol seperti kurangnya olahraga, pola makan yang terlalu banyak lemak, seringnya terpapar tembakau atau merokok, obesitas (Argani et al., 2016).

Trigliserid merupakan salah satu lipid yang penting. Apabila kandungan Trigliserida (TG) tinggi, maka dapat meningkatkan konsentrasi Lipoprotein Densitas Tinggi (VLDL) sehingga memicu terjadinya arterosklerosis (Izar, 2018). Penurunan kadar TG yang tinggi dapat dilakukan dengan cara farmakologis maupun non farmakologis. Salah satu cara yang dilakukan diantaranya pengurangan asupan lemak jenuh serta peningkatan konsumsi sayuran serta buah (Anwar et al., 2016)

Tanaman Stevia rebaudiana Bertoni merupakan bahan alami, tidak beracun, aman digunakan serta nonkalori yang berkhasiat sebagai hipolipidemik. Kandungan glikosida termasuk rebaudiosides (A, B, C, D, E), stevioside, steviolbioside, serta dulcoside A yang mampu memberikan manfaat tersebut (Ahmad et al., 2018). Meskipun merupakan pemanis rendah kalori dan suplemen makanan untuk makanan namun kandungan stevioside sering digunakan dalam pengobatan hipertensi dan hiperglikemia (Jeppesen et al., 2000).

Daun Stevia rebaudiana Bertoni memiliki beberapa kandungan seperti alkaloid, tanin dan flavonoid. Flavonoid sangat mudah teroksidasi oleh cahaya, udara dan pemanasan sehingga tidak stabil dalam penyimpanannya (Mutmainah et al., 2014). Salah satu cara untuk memperbaiki formulasi dengan menggunakan proses enkapsulasi. Proses ini merupakan cara dengan memasukkan zat ke dalam suatu matriks untuk meningkatkan stabilitas dan aplikasinya (Milani et al., 2019). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi sediaan mikroenkapsulasi ekstrak daun Stevia rebaudiana Bertoni terhadap Trigliserida pada tikus jantan galur Wistar yang hiperlipidemia.

2. METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Alat dan Bahan

Alat yang digunakan adalah beaker glass (pyrex), vial coklat, tabung reaksi (pyrex), rotary evaporator (Heidolph), lumpang dan alu, ayakan 24 mesh, corong alir, stopwatch, Moisture Meter (Shimadzu), Scanning Electron Microscope (Jeol JSM 6510 LA), pipet ukur, alat sonde tikus, rak tabung reaksi. Bahan yang digunakan daun Stevia rebaudiana Bertoni, kitosan, inulin, bahan kimia lainnya.

3.2 Pembuatan sediaan mikroenkapsulasi

Mikroenkapsulasi ekstrak daun Stevia rebaudiana Bertoni dibuat dengan emulsi menggunakan enkapsulasi inulin: kitosan 25:75 b/b. Sebelumnya kitosan dilarutkan dalam 1% asam asetat, kemudian ditambahkan Tween 80 1% sebagai pengemulsi. Inulin dimasukkan ke dalam larutan kitosan dan dihomogenkan menggunakan Homogenizer. Selanjutnya dicampur dengan kecepatan 5000 rpm selama 5 menit. Selanjutnya dilakukan spray drying dengan laju umpan 15 ml/menit dan suhu 120°C. Selanjutnya dilakukan evaluasi terhadap mikroenkapsulasi (Mutmainah et al., 2014).

3.3 Uji kadar Trigliserida

Hewan uji yang telah diadaptasi dikelompokkan menjadi 6 kelompok perlakuan, diambil darahnya melalui vena mata dan diukur kadar TG awalnya sebagai data normal (hari ke-1). Setelah itu seluruh hewan uji dibuat meningkat kolesterolnya dengan induksi aloksan dosis 150 mg/KgBB tikus secara intraperitoneal. Kemudian pada hari ketiga setelah induksi diambil darahnya dan diukur kadar TG (hari ke-5). Hewan- hewan dipuasakan semalaman saat sebelum pengambilan darah. Tiap kelompok diberi perlakuan satu kali sehari selama 7 hari. Kemudian diambil darahnya lewat vena mata dan diukur kadar TG pada hari ke 12 setelah perlakuan. Dari 5 kelompok yang diinduksi, ada 1 kelompok hewan uji diberi CMC Na 0,1% secara oral sebagai kontrol negatif. Kelompok lain menerima simvastatin 0,9 mg/kgBB tikus secara oral penurun kolesterol, kelompok tersebut berperan sebagai kontrol positif. Empat kelompok yang tersisa menerima mikroenkapsulasi ekstrak daun Stevia rebaudiana Bertoni dengan dosis oral setiap hari 100, 300, 700 serta 1000 mg/kgBB melalui rute oral. Seluruh kelompok diberikan pakan dan aquadest selama perlakuan. (Yasukawa et al., 2002)

3.4 Analisa data

Data Trigliserida yang diperoleh selanjutnya dihitung besar persen penurunannya. Analisa statistika dilakukan dengan SPSS versi 16.0 dengan taraf kepercayaan sebesar 95 %.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil sediaan mikroenkapsulasi ekstrak daun Stevia rebaudiana Bertoni yang menggunakan enkapsulan inulin dan kitosan adalah bentuk serbuk halus dengan warna putih kekuningan. Tujuan dari proses mikroenkapsulasi adalah untuk mempertahankan komponen aktif yang ada dalam ekstrak daun stevia tersebut dan untuk menutupi segala kekurangan dari stevia. Pemilihan enkapsulan sangat berpengaruh terhadap keberhasilan mikroenkapsulasi. Karbohidrat banyak digunakan pada enkapsulasi, namun penelitian mengenai inulin sebagai enkapsulan masih terbatas. Sun-waterhouse et al., (2013) memperoleh hasil efisiensi enkapsulasi vanilin tertinggi dengan menggunakan enkapsulan inulin dibandingkan dengan alginat dan HPMC (Waterhouse et al., 2017).

Penggunaan inulin sebagai enkapsulan dalam mikroenkapsulasi juga memiliki keterbatasan. Inulin memiliki ukuran partikel yang besar, selain itu inulin juga memiliki sifat yang lengket dan higroskopis sehingga membatasi penggunaannya sebagai enkapsulan. Oleh karena itu, untuk menghasilkan ukuran partikel skala nano pada enkapsulasi ekstrak daun stevia, keberadaan inulin dapat digantikan sebagian oleh kitosan. Data hasil pengukuran kadar trigliserida dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Rerata Kadar Trigliserida mg/dL pada Semua Kelompok Perlakuan

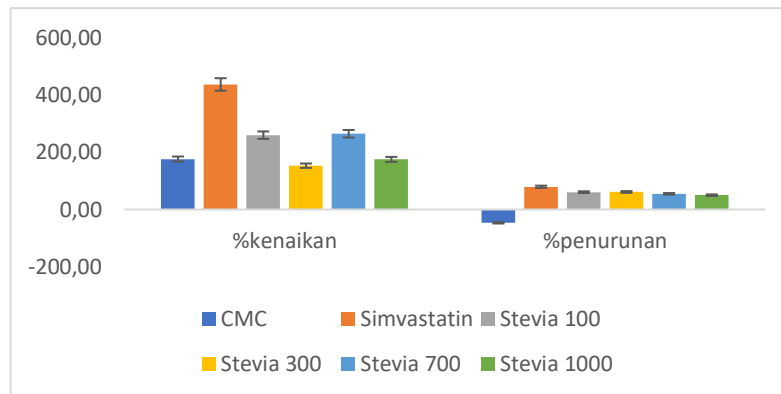
Kelompok	H1	H5	H12
CMC	109.75 ± 42.87	284.75 ± 60.46	402.00 ± 89.51
Simvastatin	71.00 ± 23.53	343.00 ± 95.03	61.40 ± 16.46
Stevia 100	89.25 ± 20.53	303.25 ± 31.98	121.25 ± 68.25
Stevia 300	117.00 ± 38.58	278.25 ± 40.96	107.25 ± 50.96
Stevia 700	72.75 ± 17.15	266.00 ± 68.79	110.25 ± 45.09
Stevia 1000	115.8 ± 52.73	309.00 ± 130.44	170.20 ± 139.12

Keterangan: Hasil berbeda bermakna ($p < 0,05$) terhadap kontrol dengan uji Post Hoc.

Hasil pengukuran kadar trigliserida pada semua perlakuan kelompok menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan dari semua perlakuan ($p < 0,05$). Hal ini berarti mikroenkapsulasi daun Stevia rebaudiana Bertoni mampu memberikan aktifitas serta memiliki potensi sebagai penurun kadar Trigliserida pada tikus yang dibuat hiperglikemia. Penurunan yang terbesar terjadi pada kelompok kontrol dengan menggunakan simvastatin yaitu sebesar 79,29 % . Persen penurunan untuk kelompok sediaan kontrol negatif atau CMC tidak mengalami penurunan kadar trigliserida setelah tikus

mengalami hiperlipidemia. Kelompok yang menggunakan sediaan mikroenkapsulasi Stevia rebaudiana Bertoni hamper semua mengalami penurunan kadar trigliserida dengan penurunan terbesar pada dosis 300 mg/KgBB yaitu sebesar 61.12 %. Namun demikian semua kelompok masih di bawah kontrol positif untuk persen penurunannya. Data penurunan selengkapnya dapat dilihat pada gambar 1.

Hipertrigliseridemia merupakan penurunan aktivitas lipoprotein lipase yang bertanggung jawab atas terjadinya katabolisme VLDL yang diproduksi oleh hati dalam kasus resistensi insulin (Adeli et al., 2001). Pada tikus yang mengalami hiperglikemik terdapat peningkatan yang signifikan dalam TG, kolesterol serum, dan LDL-C dibandingkan dengan tikus yang normoglikemik (Sekiou et al., 2018). Adanya insulin yang terhambat menyebabkan asam lemak dan gliserol sebagai hasil hidrolisa trigliserida tidak seimbang, sehingga menimbulkan kadar kolesterol yang tinggi pada pasien DM (Lenzen, 2008). Aloksan memiliki pengaruh yang penting dalam menyebabkan ketidakseimbangan metabolik dan patologik perubahan di hati dan salah satu agen penyebab terjadinya proses tersebut (Sekiou et al., 2018).



Gambar 1. Grafik Kenaikan Kadar Trigliserida Setelah Induksi dan Penurunan Kadar Trigliserida Setelah Perlakuan Senyawa mikroenkapsulasi

Kandungan dalam ekstrak daun Stevia rebaudiana Bertoni salah satunya adalah kandungan steviosida yang diduga mampu untuk menurunkan kadar kolesterol dan trigliserida. Steviosida mampu menurunkan absorbs lemak serta lipogenik enzim yang mengakibatkan banyak lemak dieksresikan. Adanya eksresi asam empsdu yang meningkat mengakibatkan formasi misel di lumen usus terganggu sehingga absorpsi lemak menurun (Assaei et al., 2016). Steviosida juga mampu meningkatkan aktifitas lipase enzim. Hal ini mengakibatkan terjadinya katabolisme lemak dan trigliserida akan menurun sehingga solubilitas kolesterol dalam misel akan menurun dan eksresi lemak mejadi semakin meningkat (Akbarzadeh et al., 2015).

Ekstrak daun Stevia rebaudiana Bertoni memiliki sifat antihyperlipidemia dikarenakan interaksi stevia dengan aktivasi reseptor yang diaktikan oleh suatu proliferasi peroksisom (PPARs). Proliferasi peroksisom ini yang berfungsi dalam lipogenesis dalam pengaktifan ekspresi gen lipoprotein lipase (LPL) serta apo C-II dalam proses penyerapan serta esterifikasi asam lemak bebas hati, yang disertai peningkatan oksidasi asam lemak bebas mitokondria (Ahmad et al., 2018). Hal ini menyebabkan esterifikasi lemak dalam hati. Hasil penelitian menunjukkan bahwa mikroenkapsulasi ekstrak daun Stevia rebaudiana Bertoni memiliki potensi dalam menurunkan kadar trigliserida tikus yang hiperlipidemia.

4. KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan dapat disimpulkan bahwa mikroenkapsulasi ekstrak daun Stevia rebaudiana Bertoni memiliki potensi dalam menurunkan kadar Trigliserida dengan dosis efektifnya 100 mg/kgBB. kandungan steviosida yang terdapat didalam ekstra daun Stevia rebaudiana Bertoni mampu untuk menurunkan kadar kolesterol dan trigliserida. Steviosida memiliki reaksi kimia yang mampu menurunkan absorbs lemak serta lipogenik enzim yang mengakibatkan banyak lemak dieksresikan.

REFERENCES

- Adeli, K., Taghibiglou, C., Van Iderstine, S. C., & Lewis, G. F. (2001). Mechanisms of Hepatic Very Low-Density Lipoprotein Overproduction in Insulin Resistance. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 11(5), 170–176. [https://doi.org/10.1016/S1050-1738\(01\)00084-6](https://doi.org/10.1016/S1050-1738(01)00084-6)
- Ahmad, U., Ahmad, R. S., Arshad, M. S., Mushtaq, Z., Hussain, S. M., & Hameed, A. (2018). Antihyperlipidemic efficacy of aqueous extract of Stevia rebaudiana Bertoni in albino rats. *Lipids in Health and Disease*, 17(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/S12944-018-0810-9/TABLES/4>
- Akbarzadeh, S., Eskandari, F., Tangestani, H., Bagherinejad, S. T., Bargahi, A., Bazzi, P., Daneshi, A., Sahrpoor, A., O'Connor, W. J., & Rahbar, A. R. (2015). The Effect of Stevia Rebaudiana on Serum Omentin and Visfatin Level in STZ-Induced Diabetic Rats. *Journal of Dietary Supplements*, 12(1), 11–22. <https://doi.org/10.3109/19390211.2014.901999>
- Anwar, A., Nugraha, Nasution, A., & Amaranti, R. (2016). Teknologi Penyulingan Minyak Sereh Wangi Skala Kecil Dan Menengah Di Jawa Barat. *Teknoin*, 22(9), 664–672. <https://doi.org/10.20885/teknoin.vol22.iss9.art4>
- Argani, H., Ghorbanihaghjo, A., Vatankhahan, H., Rashtchizadeh, N., Raeisi, S., & Ilghami, H. (2016). O efeito do extrato de semente

- de uva vermelha na atividade do soro paraoxonase em doentes com hiperlipidemia leve a moderada. *Sao Paulo Medical Journal*, 134(3), 234–239. <https://doi.org/10.1590/1516-3180.2015.01702312>
- Assaei, R., Mokarram, P., Dastghaib, S., Darbandi, S., Darbandi, M., Zal, F., Akmal, M., & Ranjbar Omrani, G. H. (2016). Hypoglycemic Effect of Aquatic Extract of Stevia in Pancreas of Diabetic Rats: PPAR γ -dependent Regulation or Antioxidant Potential. *Avicenna Journal of Medical Biotechnology*, 8(2), 65.
- Dawley, J. S. (2014). Online di : *Journal of Nutrition College*, 3(1), 90–97.
- Hill, M. F., & Bordoni, B. (2022). Hyperlipidemia. *StatPearls*.
- Hutter, C. M., Austin, M. A., & Humphries, S. E. (2004). Familial Hypercholesterolemia, Peripheral Arterial Disease, and Stroke: A HuGE Minireview. *American Journal of Epidemiology Hopkins Bloomberg School of Public Health All Rights Reserved*, 160(5), 430–435. <https://doi.org/10.1093/aje/kwh238>
- Izar, M. C. de O. (2018). Counterpoint: Flexibilization of Fasting for Laboratory Determination of the Lipid Profile in Brazil: Science or Convenience? *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 111(5), 750–752. <https://doi.org/10.5935/ABC.20180192>
- Jeppesen, P. B., Gregersen, S., Poulsen, C. R., & Hermansen, K. (2000). Stevioside Acts Directly on Pancreatic β Cells to Secrete Insulin: Actions Independent of Cyclic Adenosine Monophosphate and Adenosine Triphosphate-Sensitive K $^{+}$ -Channel Activity.
- Lenzen, S. (2008). The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia*, 51(2), 216–226. <https://doi.org/10.1007/S00125-007-0886-7/FIGURES/4>
- Milani, P., Rosa, M., Zorzenon, T., Hodas, F., Milani, P. G., Formigoni, M., Dacome, A. S., Monteiro, A. R. G., Mareze-Costa, C. E., & Costa, S. C. (2019). Microencapsulation by Spray-drying of Stevia Fraction with Antidiabetic Effects. <https://doi.org/10.3303/CET1975052>
- Mutmainah, Susilowati, R., Rahmawati, N., & Nugroho, A. E. (2014). Gastroprotective effects of combination of hot water extracts of turmeric (*Curcuma domestica* L.), cardamom pods (*Ammomum compactum* S.) and sambung leaf (*Blumea balsamifera* DC.) against aspirin-induced gastric ulcer model in rats. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. <https://doi.org/10.12980/apjtb.4.2014c972>
- Roy, S. (2014). Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk and Evidence-based Management of Cholesterol. *North American Journal of Medical Sciences*, 6(5), 191. <https://doi.org/10.4103/1947-2714.132916>
- Sekiou, O., Boumendjel, M., & Taibi, F. (2018). Mitigating effects of antioxidant properties of *Artemisia herba alba* aqueous extract on hyperlipidemia and oxidative damage in alloxan-induced diabetic rats. *Article in Archives of Physiology and Biochemistry*. <https://doi.org/10.1080/13813455.2018.1443470>
- Waterhouse, G. I. N., Sun-Waterhouse, D., Su, G., Zhao, H., & Zhao, M. (2017). Spray-Drying of Antioxidant-Rich Blueberry Waste Extracts; Interplay Between Waste Pretreatments and Spray-Drying Process. *Food and Bioprocess Technology*, 10(6), 1074–1092. <https://doi.org/10.1007/S11947-017-1880-9/METRICS>
- Yasukawa, K., Kitanaka, S., & Seo, S. (2002). Inhibitory Effect of Stevioside on Tumor Promotion by 12-O-Tetradecanoylphorbol-13-acetate in Two-Stage Carcinogenesis in Mouse Skin Chart 1. *Chemical Structures of Stevioside and Related Compounds. Notes Biol. Pharm. Bull.*, 25(11), 1488–1490.