

Review Artikel

Potensi Stevia (*Stevia rebaudiana*) sebagai Suplemen Nondiabetik Penunjang Terapi bagi Penderita Diabetes Mellitus Tipe II

Luh Putu Oktavia Sandra Dewi^{1*}, Putu Sanna Yustiantara²

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Udayana, sandradewi217@gmail.com

²Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Udayana, putuyustiantara@unud.ac.id

*Penulis Korespondensi

Abstrak– Diabetes Mellitus tipe II merupakan gangguan metabolik yang ditandai dengan tingginya kadar gula dalam darah. Penderita Diabetes Mellitus harus mengontrol kadar gula darah mereka dan melakukan diet medis ketat khususnya asupan gula tubuh. *Stevia rebaudiana* (famili *Asteraceae*) yang dikenal sebagai stevia mengandung campuran kompleks glikosida diterpen berupa konstituen manis stevioside dan rebaudioside A. Penggunaan stevia kerap digunakan sebagai agen diet dan pengganti pemanis selain gula. Suplemen nondiabetik dari stevia dibuat dengan cara mengekstrak daun stevia dengan sistem emulsi kemudian dilakukan proses mikroenkapsulasi dengan metode *spray drying*. Review artikel ini bertujuan untuk memberikan informasi mengenai stevia yang berpotensi sebagai alternatif suplemen bagi penderita diabetes mellitus tipe II. Metode yang digunakan berupa studi literatur dengan menggunakan dua sumber data melalui PubMed dan Google Scholar. Pustaka yang digunakan adalah artikel dan jurnal nasional maupun internasional relevan. Hasil review menunjukkan bahwa mengkonsumsi asupan pemanis stevia tidak mempengaruhi kadar glukosa darah. Tidak seperti pemanis sintetis yang rendah kalori, stevia cukup aman dan bebas kalori. Asupan harian 2 mg/kg/bb stevia dilaporkan aman, terutama pada pasien diabetes. Terdapat stimulasi sekresi insulin dari sel β pulau langerhans dan sel INS-1 oleh aksi langsung stevioside dan steviol dari stevia. Efek antihiperqlikemik stevioside disebabkan oleh peningkatan sekresi insulin dan induksi gen patogen glikolitik. Asupan stevia dalam bentuk sediaan mikroenkapsulasi menurunkan kadar glukosa darah dengan dosis efektif 100 mg/kgBB atau setara dengan 1120 mg/70 kg berat badan manusia. Stevia dapat digunakan sebagai agen diet dan bermanfaat untuk menunjang terapi bagi penderita diabetes mellitus tipe II.

Kata Kunci– Diabetes Mellitus Tipe 2, Nutrasetikal, Stevia, Suplemen Nondiabetik

1. PENDAHULUAN

Diabetes mellitus (DM) mencakup banyak gangguan metabolisme akibat resistensi insulin atau kekurangan insulin di pankreas. Tanda utama DM adalah kadar glukosa darah yang tinggi, yang dikenal sebagai hiperglikemia. *International Diabetic Federation* (IDF) menghitung bahwa kejadian diabetes mellitus (DM) secara global mencapai 366 juta pada tahun 2011, dan prevalensi tersebut mengalami kenaikan dua kali lipat sekitar 522 juta pada tahun 2030 [1] dan angka tersebut diperkirakan akan menyentuh 700 juta pada tahun 2045 [2] yang menyebabkan diabetes mellitus (DM) menjadi tantangan kesehatan global yang luas. Diabetes bermanifestasi dalam dua bentuk utama: diabetes tipe 1 (DMT1), ditandai dengan produksi insulin yang tidak

mencukupi oleh pankreas, sehingga memerlukan terapi insulin sebagai satu-satunya pengobatan; dan diabetes tipe 2 (DMT2), yang disebabkan oleh berkurangnya respons tubuh terhadap insulin yang diproduksi pankreas (resistensi insulin), sehingga mencegah pencapaian kadar glukosa darah normal [3]. Penderita diabetes sering kali mengalami komplikasi pembuluh darah, antara lain penyakit arteri koroner, kecelakaan serebrovaskular, penyakit ginjal, dan gangguan penglihatan [4].

Hiperglikemia *post-prandial* adalah karakteristik utama DMT2 pada lansia. Meskipun multifaktorial, penurunan massa atau kualitas otot dan fungsi otot yang berkaitan dengan usia dapat menjadi faktor yang berkontribusi terhadap pengembangan DMT2 pada lansia. Meskipun beberapa bentuk diabetes secara inheren bersifat genetik, DMT2 dapat disebabkan oleh faktor-faktor yang terkait dengan nutrisi dan kurangnya aktivitas fisik [5].

Pengelolaan kadar glukosa darah bagi pengidap DMT2 dapat dicapai melalui penerapan strategi manajemen diabetes secara konsisten. Strategi ini mencakup terapi nutrisi medis, yang melibatkan pemberian nasihat kepada pasien diabetes untuk mengganti pemanis berkalori tinggi dengan pemanis lain yang rendah kalori, sehingga memungkinkan mereka menikmati makanan manis tanpa menyebabkan lonjakan besar pada kadar gula darah mereka [6]. Pada kasus DM, intervensi pertama adalah modifikasi gaya hidup dengan pasien mengikuti pola makan yang sehat untuk mengurangi kelebihan berat badan atau obesitas, mencapai kontrol glikemik yang adekuat, dan mencegah komplikasi [7].

Penggunaan suplemen tetap populer di kalangan konsumen, meskipun tidak banyak bukti terhadap efektifitas suplemen tersebut dipasaran. Konsumen dapat menggunakan suplemen dengan harapan dapat meningkatkan atau mempertahankan kesehatan mereka, untuk memperbaiki kekurangan pola makan, atau untuk terapi kondisi kesehatan tertentu [8]. Perbedaan antara suplemen makanan dan obat-obatan terletak pada regulasi pembuatannya. Baik obat maupun suplemen harus diproduksi sesuai dengan praktik manufaktur yang baik (*Good Manufacturing Practice*). Namun, suplemen harus memenuhi standar GMP yang berbeda dan umumnya lebih fleksibel dibandingkan dengan obat-obatan[8].

Manusia kesulitan dalam mempertahankan gaya hidup sehat. Oleh sebab itu, muncullah inovasi terbaru yang bertujuan membantu individu seperti pemanfaatan nutrasetikal. Nutrasetikal mencakup bahan-bahan bergizi atau konstituen yang dikenal memiliki potensi sebagai obat atau meningkatkan kesehatan, termasuk pencegahan dan pengelolaan penyakit. Ekstraksi senyawa bioaktif terapeutik dari bahan yang dapat dimakan merupakan pengembangan produk nutrasetikal [7].

Stevia rebaudiana Bert, merupakan tanaman yang mengandung kalori yang rendah hingga nol kalori [9] [10]. Dalam analisis yang dilakukan terhadap ekstrak daun *Stevia rebaudiana*, komponen manis utama yang dikenali adalah *rebaudioside* maupun *stevioside* dimana memberikan potensi glukosa sekitar 300 kali lebih kuat dibandingkan sukrosa biasa. Baik *rebaudioside* maupun *stevioside* memiliki gugus steviol yang sama, yang bertindak dalam pengangkut glukosa [11].

Manfaat lain dari ekstrak daun stevia adalah kemampuannya yang luar biasa dalam menurunkan kadar glukosa darah, yang dikenal dengan efek hipoglikemiknya [9]. Ekstrak daun stevia dipergunakan dalam peningkatan kadar insulin dan memberikan efek anti hiperglikemik melalui mekanisme PPAR γ dan memiliki sifat antioksidan [12]. Sebagai contoh, Saravanan dan Ramachandran (2013) meneliti efek *rebaudioside A* pada kadar glukosa darah dan insulin, peroksidasi lipid, aktivitas antioksidan, dan profil lipid selama percobaan 45 hari pada tikus Wistar yang sehat dan diabetes. Ditemukan bahwa pengobatan dengan *rebaudioside A* meningkatkan konsentrasi glukosa darah dan insulin pada hewan tikus yang mengidap diabetes [13].

Potensi antidiabetes stevia dan senyawanya baru-baru ini ditinjau [14]. Penelitian yang dilakukan Mutmainah berupaya untuk membuat suplemen nondiabetik dari stevia yang dibuat dengan cara mengekstrak daun stevia dengan sistem emulsi kemudian dilakukan proses mikroenkapsulasi dengan metode *spray drying* [3].

Mengenai pemanfaatan *Stevia rebaudiana* sebagai pengganti gula dan suplemen nondiabetik yang didasari oleh beragam penelitian ilmiah, *review* artikel ini berupaya untuk memberikan wawasan tentang potensi stevia sebagai pengganti suplemen bagi pengidap Diabetes Mellitus Tipe 2 (DMT2). Upaya ini bertujuan untuk menawarkan pengetahuan yang dibuktikan secara ilmiah untuk kemajuan berkelanjutan dan penggabungannya sebagai alternatif dalam bidang penelitian nutrasetikal yang berkaitan dengan DM, khususnya Diabetes Tipe 2.

2. METODE

Metode yang digunakan dalam penyusunan *review* artikel ini berupa studi literatur secara komprehensif dengan memanfaatkan dua sumber data, yaitu melalui PubMed dan Google Scholar. Pustaka yang digunakan adalah artikel dan jurnal nasional maupun internasional relevan dan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi jurnal yang digunakan meliputi jurnal dengan kata kunci: “Diabetes Mellitus Tipe 2”, “Nutrasetikal”, “Stevia”, “Suplemen Nondiabetik”, “*Rebaudioside*”, “*Stevioside*” dan berbagai kombinasi dari istilah-istilah tersebut, jurnal bahasa Indonesia dan bahasa Inggris, dan sumber *review* artikel diterbitkan dari tahun 2019 hingga 2023. Kriteria eksklusi yang tidak disertakan dalam pemilihan jurnal meliputi sumber data yang tidak memuat abstrak, disajikan tidak secara full teks, dan isi yang tidak lengkap. Selanjutnya, abstrak dari setiap artikel penelitian diperiksa untuk memfasilitasi kategorisasi tambahan. Melalui pencarian dan seleksi jurnal dan artikel yang telah dilakukan, diperoleh 10 jurnal yang berkaitan dengan topik ini.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Istilah 'nutrasetikal' berasal dari gabungan kata 'nutra' yang artinya 'nutrisi' dan 'seutikal' yang menunjukkan fungsi obat. Dengan demikian, dapat diartikan bahwa nutrasetikal merupakan suatu produk hasil isolasi mencakup beragam komponen (tumbuhan, hewan, dan mikroorganisme) yang dapat memberikan nutrisi sekaligus meningkatkan kesehatan tubuh secara keseluruhan [15]. Nutrasetikal sudah mulai dipertimbangkan dalam dunia kesehatan sebagai

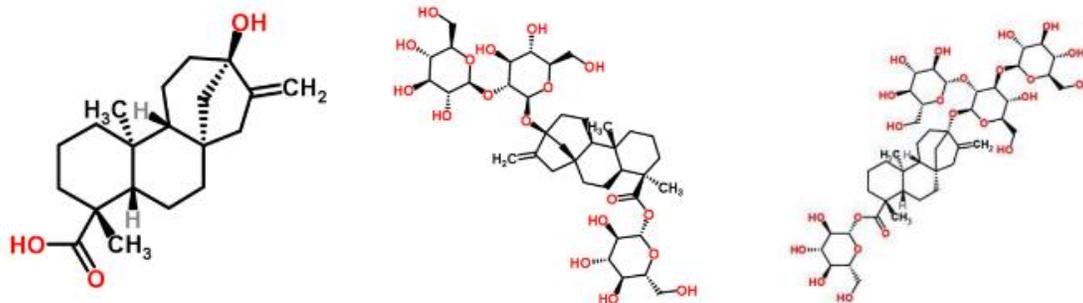
terapi pengobatan. Penggunaan nutraseutikal biasanya bersumber dari tumbuhan. Nutraseutikal biasanya berasal dari tumbuhan. Diantaranya adalah tanaman stevia (*Stevia rebaudiana*) yang memiliki aktivitas antidiabetes yang berasal dari metabolit sekunder [15].

Stevia rebaudiana termasuk dalam keluarga Asteraceae. Tanaman ini berasal dari timur laut Paraguay, tetapi dibudidayakan di daerah lain di seluruh dunia seperti Eropa, Asia, dan Amerika Utara. Tumbuhan Stevia memiliki tinggi mencapai 30 hingga 65 cm, memiliki batang berkayu tegak dengan daun berbentuk lanset ditunjukkan pada gambar 1. Permukaan daun berketilang dan memiliki dua ukuran trikoma yang berbeda. Perbungaannya berupa *corymbs* yang terdiri dari lima bunga berbentuk tabung kecil berwarna putih. Buahnya adalah *achene* yang memiliki biji tunggal dengan *pappus* berbulu. Tanaman ini tumbuh paling baik pada suhu siang hari 20-28°C dan suhu malam hari 13-20°C dengan kelembaban relatif 80%. Stevia merupakan tanaman monokotil dan diploid dengan 11 pasangan kromosom. Perbanyakkan spesimen tumbuhan ini dapat dilakukan melalui proses stek atau perkecambahan dari biji [16].

Gambar 1. Daun Stevia [16]

Rasanya yang manis berhubungan dengan glikosida *steviol* yang biasa digunakan sebagai pemanis non-kalori dan pengganti gula [17]. *The Joint Expert Committee on Food Additives* (JECFA) telah menetapkan asupan harian yang diterima dari ekstrak glikosida steviol yang dimurnikan yaitu 4 mg/kg/hari untuk hasil yang optimal [18]. Analisis fitokimia daun menunjukkan adanya alkaloid dan steroid yang berlimpah bersama dengan tanin, saponin, flavonoid, glikosida, sterol, triterpen, antrakuinon, senyawa pereduksi, vitamin C, asam folat, semua asam amino yang sangat diperlukan, diterpen nonglikosidik, asam klorogenat, nutrisi, dan vitamin. Kandungan utama daun stevia (ditunjukkan pada gambar 2) yakni senyawa *steviol* khususnya *stevioside* (4-15%) dan *rebaudioside A* (2-4%) [16] [19]

Gambar 2. Struktur Molekul dari Steviol, Stevioside, dan Rebaudioside (Kanan ke Kiri) [11]



Informasi yang didapatkan mengenai daun stevia yakni mengandung sekitar 4-15% *stevioside* yang dikenal dengan potensi rasa manisnya yang 150-300 kali lebih besar dibandingkan gula konvensional. Prosesnya melibatkan pelarutan satu kilogram daun stevia dalam campuran benzena dan aseton (dengan perbandingan 1:1), dilanjutkan dengan penyulingan melalui evaporator. Ketika diberikan secara oral pada tikus penderita diabetes selama sepuluh hari dengan dosis berkisar antara 200-400 mg/kg berat badan, ekstrak ini memberikan hasil positif dalam penurunan kadar glukosa, regenerasi sel beta pankreas, dan penghambatan glukoneogenesis di hati [20] [21]. Konsumsi makanan manis alami dan non-kalori berupa molekul organik *Steviol* yang mengandung *rebaudioside A* dan *aglycon steviol* memiliki potensi untuk mengaktifkan saluran kation yang mengaktifkan Ca^{2+} , membuat rasa manis dan meningkatkan sekresi insulin yang diinduksi glukosa TRPM5 yang diekspresikan dalam sel reseptor tipe II dan sel β pankreas. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa ekstrak stevia sangat efektif terhadap model hewan DMT2 karena menunjukkan efek *insulinotropik* dan anti-hiperglikemik [16].

Efektivitas Stevia terhadap penurunan gula darah pada penderita DMT2 membuka peluang untuk menemukan penemuan penemuan khususnya bidang nutrasetikal untuk membantu terapi DMT2 sekaligus sebagai pengganti sumber pemanis bagi penderita DMT2 [22]. Analisa terhadap pengelolaan dan pengembangan terhadap stevia disajikan dalam Tabel 1.

Tabel 1. Analisis Kegunaan Stevia

No	Penulis	Judul (Jurnal)	Hasil	Kesimpulan
1	Flori R. Sari, Saiful Anwar, Djamal Alfian, Hari Hendarto, Chris Adhiyanto, Auliya Yasmin Uzair, Rissa Rizkiia Z., Siti Abidah Farhani (2019)	Daily intake of liquid sweetener from Stevia rebaudiana extract improves chronic diabetes mellitus in the spreptozotocin-induced rat (<i>Eco. Env. & Cons</i>)	Kadar glukosa darah secara bertahap mengalami penurunan dari hari ke-1 hingga hari ke-84 pada penderita diabetes. <i>Stevioside</i> <i>Containing Liquid Sweetener</i> (SCLS) secara signifikan menurunkan kadar kolesterol total plasma pada hari ke 84. Sebaliknya, tidak ada yang signifikan perbedaan kadar HDL dan trigliserida yang diamati di antara kelompok [1].	Penelitian ini menunjukkan bahwa asupan harian SCLS selama 84 hari dengan dosis yang setara dengan 40 mg / kg BB <i>stevioside</i> secara signifikan mengurangi kadar glukosa darah dan kadar kolesterol total.
2	Michelle Ferdinand, Keri Lestari (2019)	Review : Tumbuhan Tradisional Yang Berfungsi Sebagai Nutrasetikal	Tumbuhan tradisional, dalam kapasitasnya sebagai nutrasetikal, memiliki potensi untuk	Nutrasetikal digunakan sebagai penunjang terapi pengobatan karena potensinya dalam penurunan

		Antidiabetes (<i>Jurnal Farmaka</i>)	membantu pengelolaan diabetes mellitus dengan memanfaatkan cadangan senyawa aktifnya yang kaya, yang mencakup berbagai kategori seperti glikosida, alkaloid, terpenoid, dan flavonoid. Varietas tanaman tradisional tersebut diantaranya adalah <i>Allii Cepae Bulbus</i> , <i>Allii Sativi Bulbus</i> , <i>Aloe vera</i> , <i>Andrographis paniculata</i> , <i>Camelia sinensis</i> , <i>Capsicum annum</i> , <i>Catharanthus roseus (L.) G. Don</i> , <i>Cinnamon zeylanicum</i> , <i>Curcuma domestica</i> , <i>Mangifera indica</i> , <i>Momordica charantia</i> , <i>Stevia rebaudiana</i> , dan <i>Zingiber officinale</i> [15].	kadar gula darah. Seperti <i>Stevia rebaudiana</i> yang merupakan salah satu contoh nutrasetikal.
3	Keri Lestari, Abdurahman Ridho, Nuning Nurcayani, Zelika Mega Ramadhania, Melisa Intan Barliana (2019)	<i>Stevia rebaudiana</i> Bertoni Leaves Extract as a Nutraceutical with Hypoglycemic Activity in Diabetic Rats (<i>The Indonesian Biomedical Journal</i>)	Hasil penelitian menunjukkan bahwa selama kurun waktu 36 hari, terdapat penurunan yang signifikan ($p = 0,043$) pada kadar glukosa darah di antara peserta yang menerima ekstrak yang berasal dari daun <i>S. rebaudiana</i> Bertoni [23].	Ekstrak daun <i>S. rebaudiana</i> Bertoni memiliki peran potensial sebagai agen hipoglikemik dalam pengobatan DMT2.
4	Marjan Ajami, Maryam Seyfi, Fatemeh Abdollah, Pouri Hosseini, Parisa Naseri, Aynaz Velayati,	Effects of stevia on glycemic and lipid profile of type 2 diabetic patients: A randomized controlled trial (<i>Avicenna Journal of Phytomedicine</i>)	Hasil yang didapatkan menerangkan bahwasanya tak didapati perbedaan yang mencolok atas kadar gula darah puasa (GDS) antara garis dasar dan setelah dua jam, pada peserta. Selain itu, tidak	Hasil penelitian saat ini menunjukkan bahwa menyoroti dosis stevia dalam teh manis bisa menjadi alternatif sukralosa pada pasien diabetes tanpa efek pada glukosa darah, HbA1C, insulin dan kadar

	Fahimeh Mahmoudnia, Malihe Zahedirad, Majid Hajifaraji (2020)		ada perbedaan signifikan dalam insulin, hemoglobin terglikosilasi (HbA1C) dan kadar lipid yang ditemukan antara kedua kelompok [24].	lipid.
5	Muhammad Farhan Jahangir Chughtai, Imran Pasha, Tahir Zahoor, Adnan Khaliq, Samreen Ahsan, Zhengzhong Wu, Muhammad Nadeem, Tariq Mehmood, Rai Muhammad Amir, Iqra Yasmin, Atif Liaqat & Saira Tanweer (2020)	Nutritional and therapeutic perspectives of Stevia rebaudiana as emerging sweetener; a way forward for sweetener industry (<i>CYTA – Journal Of Food</i>)	Ekstrak daun stevia adalah pemanis alami non pemanis alami yang meningkatkan kesehatan. Stevia telah ditemukan sebagai sumber konstituen nutrisi yang baik dan sifat fungsional untuk penambahan nilai [25].	Stevia menjadi kandungan fenolik dan flavonoid tinggi yang menjanjikan yang digunakan untuk bertindak sebagai antioksidan yang baik. Stevia telah terbukti bermanfaat dalam modulasi glukosa, pengaturan tekanan darah dan fungsi ginjal, antikanker dan pengontrol obesitas diabetes.
6	Akibul Islam Chowdhury, Mohammad Rahanur Alam, M Maruf Raihan, Tanjina Rahman, Saiful Islam, Oumma Halima (2021)	Effect of stevia leaves (Stevia rebaudiana Bertoni) on diabetes: A systematic review and meta-analysis of preclinical studies (<i>Food Science & Nutrition Wiley</i>)	Hasil meta-analisis mengenai kadar glukosa darah menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan dalam rata-rata kadar glukosa antara kelompok intervensi dan kelompok kontrol untuk dosis daun stevia 200, 300, dan 400 mg/kg. Sedangkan pada dosis 500 mg/kg tidak menunjukkan signifikansi statistik (Perbedaan rata-rata	Analisis subkelompok juga menunjukkan bahwa aktivitas antihiperqlikemik stevia lebih tinggi pada dosis yang lebih tinggi.

			standar (SMD): -3,84 (-9,96, 2,27); p = 0,22) [26].	
7	Mutmainah, Yohanes Martono, Ika Puspitaningrum, Lia Kusmita (2021)	Leaf Extract Microencapsulation of Stevia rebaudiana Bert Using Inulin-Chitosan as Anti-Diabetes Diet (<i>Journal of Tropical Pharmacy and Chemistry</i>)	Setelah seminggu menggunakan ekstrak daun stevia yang sudah diolah menjadi sediaan mikroenkapsulasi, hasil menunjukkan penurunan kadar gula darah secara substansial. Pengamatan ini digarisbawahi oleh pengujian statistik, dimana memperlihatkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$) antara kelompok CMC, kelompok Glibenclamide, dan formulasi yang mengandung ekstrak daun Stevia mikroenkapsulasi [3].	Formulasi mikroenkapsulasi yang berasal dari daun stevia menunjukkan potensi menurunkan kadar gula darah dengan dosis efisien 100 mg per kilogram berat badan.
8	Victoria Peteliuk, Lesia Rybchuk, Maria Bayliak, Kenneth B. Storey, Oleh Lushchaka (2021)	Natural Sweetener Stevia Rebaudiana: Functionalities, Health Benefits And Potential Risks (<i>EXCLI Journal</i>)	Produk Stevia merangsang produksi insulin pada penderita diabetes dengan dua glikosida steviol diterpen utama, <i>stevioside</i> dan <i>rebaudioside A</i> [27].	Stevia mampu mendukung pengobatan pada penderita diabetes, memperbaiki penyakit ginjal polikistik, memiliki tindakan kemoterapi pada kanker dan memiliki antibakteri yang kuat, antioksidan dan sifat imunomodulasi.
9	Sohail Ahmad, Neeli Habib, Zabta Khan Shinwari, Muhammad Ali, Nasir Ali (2021)	The anti-diabetic activities of natural sweetener plant Stevia: an updated review (<i>Springer Nature Journal</i>)	Daun stevia telah digunakan untuk pengendalian dan pengobatan diabetes dan banyak penyakit metabolik lainnya. Dalam percobaan model hewan, ini mengurangi kadar gula darah dan meningkatkan hati dan fungsi ginjal [28].	Stevia menunjukkan efek anti-hiperglikemik yang kuat dan berfungsi sebagai alternatif pengganti sukrosa bagi penderita diabetes. Stevia menawarkan efek positif pada jaringan pankreas, meningkatkan produksi insulin dan menambah sifat anti-diabetesnya.

10	Maham Jawad, Bahisht Rizwan, Mahin Jawad, Filza Khalid, Arifa Ishaq (2022)	A Nutraceutical and Therapeutic Potentials of Stevia Rebaudiana Bertoni (<i>Pakistan Biomedical Journal</i>)	Penggunaan Stevia mencegah hipertensi, bertindak sebagai bakterisida agen, dan merangsang produksi dan pemanfaatan insulin yang pada gilirannya membantu mengendalikan tipe-II diabetes dan obesitas [29].	Suhu pengeringan mempengaruhi kualitas produk stevia; tinggi suhu tinggi mengurangi nilai obat dan ekonomi. Studi mengungkapkan bahwa Stevia telah digunakan di seluruh dunia sejak kuno untuk berbagai tujuan; misalnya, sebagai pemanis dan obat.
----	--	--	--	---

Pengolahan terhadap stevia dapat dilakukan dalam bentuk mikroenkapsulasi dari ekstrak daun stevia. Penelitian yang dilakukan oleh Mutmainah menunjukkan hasil positif pembuatan suplemen ekstrak daun stevia yang dibuat dengan sistem emulsi bersama inulin dimana rasio enkapsulasi inulin : kitosan sebesar 25 : 75b/b. Kitosan dilarutkan dalam asam asetat 1% kemudian ditambahkan pengemulsi Tween 80 1%. Selanjutnya, prosedur mikroenkapsulasi ekstrak daun stevia dilakukan dengan menggunakan metode *spray drying* atau dimana laju alirnya 15 ml/menit dan suhunya dipertahankan dalam 120°C [3].

Hasil sediaan diuji coba terhadap hewan uji dalam rentang hari kesatu hingga hari ke 12. Setelah 7 hari pengobatan, terlihat bahwa darah kadar glukosa darah pada kelompok CMC tetap tinggi. Dibandingkan dengan kelompok glibenklamid dan mikroenkapsulasi sediaan ekstrak daun stevia dari ketiganya dosis menunjukkan perbedaan yang tidak signifikan. Ini berarti bahwa efek anti diabetes mellitus mikroenkapsulasi ekstrak daun stevia dalam tiga dosis sebanding dengan Glibenklamid. Berdasarkan hal tersebut terbukti bahwa sediaan mikroenkapsulasi ekstrak dari daun stevia dapat mengakibatkan terjadinya penurunan konsentrasi glukosa darah yang efektif yakni dengan dosis 100 mg/kg BB atau setara dengan 1120 mg/70 kg tubuh manusia berat badan [3].

Sesuai dengan penelitian Peteliuk (2021) yang menggambarkan stevia mampu memberi aksi hipoglikemi untuk mengurangi level glukosa darah yang tinggi dan resistensi insulin sehingga mengurangi kejadian sindrom metabolik dan diabetes [27]

Stevia mampu menjadi nutrasetikal yang berefek terhadap kesehatan pasien dengan diabetes. Penelitian Sari terhadap percobaan ke hewan uji selama 84 hari dengan mengkonsumsi *Stevioside Containing Liquid Sweetener* (SCLS) menunjukkan bahwa asupan harian SCLS dengan dosis setara dengan *stevioside* 40 mg/kg BB telah terbukti melindungi kadar glukosa darah di bawah 500 mg/dl. Hasil ini memberikan penemuan tentang peran SCLS yang bermanfaat dalam pengelolaan manajemen diabetes melitus tidak hanya sebagai pemanis tetapi juga sebagai suplemen [1].

Sebuah uji coba terkontrol secara acak pada manusia menunjukkan bahwa *Rebaudioside A*, komponen aktif stevia, dapat meningkatkan parameter darah dan memiliki aktivitas antidiabetes [26]. Terdapat stimulasi sekresi insulin dari sel β pulau langerhans dan sel INS-1 oleh aksi

langsung *stevioside* dan *steviol* dari stevia. Penelitian eksperimen secara in vivo menunjukkan bahwa stevia meningkatkan toleransi glukosa pada tikus diabetes dengan mempertahankan kadar glukosa darah. Pada pasien diabetes, stevia juga memberikan efek hipoglikemia melalui penurunan glikogenolisis dan proses glukoneogenesis, dengan menyerap glukosa di bagian duodenum. Pada pasien diabetes, Stevia dan glikosida telah ditemukan terkait dengan antioksidan dan aktivitas anti-hiperglikemik di beberapa bagian tubuh seperti pankreas, hati, dan ginjal [28].

Hasil review terhadap stevia menunjukkan senyawa aktif stevia yang berefek terhadap antihiperglikemia berupa *steviol*, *rebaudioside*, dan *stevioside*. Potensi terhadap pengembangan sediaan dan suplemen dari stevia masih perlu dikembangkan sebagai pengganti pemanis pada penderita DMT2 dan suplemen nondiabetik dari produk nutrasetikal yang berasal dari stevia.

4. KESIMPULAN

Penelitian menunjukkan bahwa mengonsumsi asupan pemanis stevia tidak mempengaruhi kadar glukosa darah. Tidak seperti pemanis sintetis yang rendah kalori, stevia cukup aman dan bebas kalori. Asupan harian 2 mg/kg/bb stevia dilaporkan aman, terutama pada pasien diabetes. Terdapat stimulasi sekresi insulin dari sel β pulau langerhans dan sel INS-1 oleh aksi langsung *stevioside* dan *steviol* dari stevia. Efek antihiperglikemik *stevioside* disebabkan oleh peningkatan sekresi insulin dan induksi gen patogen glikolitik. Asupan stevia dalam bentuk sediaan mikroenkapsulasi dapat mengakibatkan penurunan konsentrasi glukosa darah dengan dosis efektif 100 mg/kgBB atau setara dengan 1120 mg/70 kg berat badan manusia. Stevia dapat digunakan sebagai agen diet dan bermanfaat untuk menunjang terapi untuk pengidap diabetes mellitus tipe II.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Universitas Udayana serta panitia penyelenggara *Workshop* dan Seminar Nasional Farmasi (WSNF) 2023 yang telah memberikan kesempatan bagi penulis untuk menerbitkan *review* artikel ini. Penulis berharap agar *review* artikel ini dapat memberikan nilai bagi pembacanya.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] F. R. Sari *et al.*, "Daily intake of liquid sweetener from stevia rebaudiana extract improves chronic diabetes mellitus in the streptozotocin-induced rat," *Ecol. Environ. Conserv.*, vol. 25, no. 3, pp. 1424–1428, 2019.
- [2] S. Watanabe, H. Okoshi, S. Yamabe, and M. Shimada, "Moringa oleifera Lam. in Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis," *Mol. MDPI*, vol. 26, no. 3515, pp. 1–18, 2021, doi: 10.3390/molecules26123513.
- [3] Mutmainah, Y. Martono, I. Puspitaningrum, and L. Kusmita, "Leaf Extract Microencapsulation of Stevia rebaudiana Bert Using inulin-chitosan as anti-diabetes diet," *J. Trop. Pharm. Chem.*, vol. 5, no. 3, pp. 203–208, 2021, [Online]. Available: <https://jtpc.farmasi.unmul.ac.id>.
- [4] B. Dinda, M. Dinda, A. Roy, and S. Dinda, *Dietary plant flavonoids in prevention of obesity and diabetes*, vol. 120. Elsevier Ltd, 2020.
- [5] J. Lewgood *et al.*, "Efficacy of dietary and supplementation interventions for individuals with type

- 2 diabetes,” *Nutrients*, vol. 13, no. 7, pp. 1–28, 2021, doi: 10.3390/nu13072378.
- [6] J. R. Christine, H. Hajrah, and F. Prasetya, “Pengaruh Konsumsi Pemanis Buatan Rendah Kalori Sukralosa dan Glikosida Steviol Terhadap Kadar Glukosa Darah Pasien Pengidap Diabetes Melitus Tipe 2,” *J. Sains dan Kesehat.*, vol. 4, no. 2, pp. 189–197, 2022, doi: 10.25026/jsk.v4i2.1085.
- [7] G. Derosa, A. D’Angelo, and P. Maffioli, “The role of selected nutraceuticals in management of prediabetes and diabetes: An updated review of the literature,” *Phyther. Res.*, vol. 36, no. 10, pp. 3709–3765, 2022, doi: 10.1002/ptr.7564.
- [8] B. A. Hannon, W. D. Fairfield, B. Adams, T. Kyle, M. Crow, and D. M. Thomas, “Use and abuse of dietary supplements in persons with diabetes,” *Nutr. Diabetes*, vol. 10, no. 1, 2020, doi: 10.1038/s41387-020-0117-6.
- [9] M. I. A. Purwantoro, D. Lestari, F. I. Lestari, and Y. Martono, “Potensi Ekstrak Stevia rebaudiana (Bert.) sebagai Penurun Kadar Gula dalam Darah,” *Pros. Semin. Sasiosal Sains Dan Pendidik. Sains Uksw*, pp. 94–98, 2008.
- [10] M. Shahid *et al.*, “Stevia rebaudiana Bertoni leaf extract phytochemicals inhibit the Type 2 Diabetes mellitus receptor targets,” *ResearchSquare*, 2022, doi: 10.21203/rs.3.rs-1870035.
- [11] A. Limanto, “Stevia, Pemanis Pengganti Gula dari Tanaman Stevia rebaudiana,” *J. Kedokteran Meditek*, vol. 23, no. 61, pp. 1–12, 2017.
- [12] E. Novit, U. Sadhana, and E. Mahati, “The Effect of Green Tea and Stevia Extract on Liver Histopathology Wistar Rats Type II Diabetes Mellitus,” *Sains Med.*, vol. 12, no. 1, pp. 7–13, 2021, [Online]. Available: <http://jurnal.unissula.ac.id/index.php/sainsmedika/article/view/7437>.
- [13] R. Saravanan and V. Ramachandran, “Modulating efficacy of Rebaudioside A, a diterpenoid on antioxidant and circulatory lipids in experimental diabetic rats,” *Environ. Toxicol. Pharmacol.*, vol. 36, no. 2, pp. 472–483, 2013, doi: 10.1016/j.etap.2013.05.009.
- [14] J. M. Kurek, E. Król, and Z. Krejpcio, “Steviol glycosides supplementation affects lipid metabolism in high-fat fed STZ-induced diabetic rats,” *Nutrients*, vol. 13, no. 1, pp. 1–21, 2021, doi: 10.3390/nu13010112.
- [15] M. Ferdinand and K. Lestari, “Review: Tumbuhan Tradisional yang Berfungsi sebagai Nutrasetikal Antidiabetes,” *Farmaka*, vol. 17, no. 2, pp. 315–323, 2019.
- [16] P. Sandeep, “Morphology, Chemical Composition And Therapeutic Potential of Stevia Rebaudiana,” *Indo Am. J. Pharm. Sci.*, vol. 05, no. 04, pp. 2609–2625, 2018, doi: 2349-7750.
- [17] S. Jalil Masoumi, S. Ranjbar, and V. Keshavarz, “Stevia effect in diabetes mellitus The Effectiveness of Stevia in Diabetes Mellitus: A Review Stevia Diabetes mellitus Fasting blood glucose HbA1c Weight,” *Rev. Int J Nutr Sci*, vol. 5, no. 2, pp. 45–49, 2020, doi: 10.30476/IJNS.2020.85311.1056.Introduction.
- [18] M. I. J. N. Ranjbar, T. Sci ; 2 Ranjbar, and S. J. Masoumi, “The Effect of Stevia Rebaudiana on Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): A Review,” *Int J Nutr Sci*, vol. 3, no. 1, pp. 2–6, 2018.
- [19] A. I. Raini, Mariana., “Kajian: Khasiat Dan Keamanan Stevia Sebagai Pemanis Pengganti Gula,” *Media Heal. Res. Dev.*, vol. 21, no. 4 Des, pp. 145–156, 2012, doi: 10.22435/mpk.v21i4Des.50.
- [20] H. Misra, M. Soni, N. Silawat, D. Mehta, B. Mehta, and D. Jain, “Antidiabetic activity of medium-polar extract from the leaves of Stevia rebaudiana Bert. (Bertoni) on alloxan-induced diabetic rats,” *J. Pharm. Bioallied Sci.*, vol. 3, no. 2, pp. 242–248, 2011, doi: 10.4103/0975-7406.80779.
- [21] D. K. Patel, S. K. Prasad, R. Kumar, and S. Hemalatha, “An overview on antidiabetic medicinal plants having insulin mimetic property,” *Asian Pac. J. Trop. Biomed.*, vol. 2, no. 4, pp. 320–330, 2012, doi: 10.1016/S2221-1691(12)60032-X.
- [22] T. E. V. M. W. Willy, R. I. Santosa, and S. C. Siahaan, “The Effect of Cyclamate, Stevia, and Sugar on Blood Glucose Levels in White Rats (*Rattus norvegicus*),” *Int. J. Biomed. Herb. Med.*, pp. 29–35, 2022.
- [23] K. Lestari, A. Ridho, N. Nurcayani, Z. M. Ramadhania, and M. I. Barliana, “Stevia rebaudiana Bertoni leaves extract as a nutraceutical with hypoglycemic activity in diabetic rats,” *Indones.*

- Biomed. J.*, vol. 11, no. 2, pp. 182–187, 2019, doi: 10.18585/inabj.v11i2.686.
- [24] M. Ajami *et al.*, “Effects of stevia on glycemic and lipid profile of type 2 diabetic patients: A randomized controlled trial,” *Avicenna J. phytomedicine*, vol. 10, no. 2, pp. 118–127, 2020, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32257884>
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC7103435>.
- [25] M. F. Jahangir Chughtai *et al.*, “Nutritional and therapeutic perspectives of Stevia rebaudiana as emerging sweetener; a way forward for sweetener industry,” *CYTA - J. Food*, vol. 18, no. 1, pp. 164–177, 2020, doi: 10.1080/19476337.2020.1721562.
- [26] A. I. Chowdhury, M. Rahanur Alam, M. M. Raihan, T. Rahman, S. Islam, and O. Halima, “Effect of stevia leaves (*Stevia rebaudiana* Bertoni) on diabetes: A systematic review and meta-analysis of preclinical studies,” *Food Sci. Nutr.*, no. March, pp. 2868–2878, 2022, doi: 10.1002/fsn3.2904.
- [27] V. Peteliuk, L. Rybchuk, M. Bayliak, K. B. Storey, and O. Lushchak, “Natural sweetener stevia rebaudiana: Functionalities, health benefits and potential risks,” *EXCLI J.*, vol. 20, pp. 1412–1430, 2021, doi: 10.17179/excli2021-4211.
- [28] S. A. Jan, N. Habib, Z. K. Shinwari, M. Ali, and N. Ali, “The anti-diabetic activities of natural sweetener plant Stevia: an updated review,” *SN Appl. Sci.*, vol. 3, no. 4, pp. 1–6, 2021, doi: 10.1007/s42452-021-04519-2.
- [29] M. Jawad, B. Rizwan, M. Jawad, F. Khalid, and A. Ishaq, “A Nutraceutical and Therapeutic Potentials of Stevia Rebaudiana Bertoni,” *Pakistan Biomed. J.*, vol. 5, no. 1, pp. 37–40, 2021.