

Uji Aktivitas Formulasi Mikrokapsul Ekstrak Etanol Herba Sirih Cina (*Peperomia pellucida* L.) Sebagai Antidislipidemia terhadap Tikus Putih

Ricky Martino, Razoki Lubis *, Muhammad Yunus

Program Studi Sarjana Farmasi Klinis, Fakultas Kedokteran, Kedokteran Gigi, dan Ilmu Kesehatan, Universitas Prima Indonesia, Jl. Sampul No.3, Sei Putih Bar., Kec. Medan Petisah, Kota Medan, Sumatera Utara 20118 Indonesia

*Penulis Korespondensi: razoki@unprimdn.ac.id

Abstract. Dyslipidemia is a lipid metabolism disorder characterized by an increase or decrease in blood plasma fat levels. This condition includes high levels of total cholesterol, low-density lipoprotein (LDL), and triglycerides, as well as decreased levels of high-density lipoprotein (HDL). In general, dyslipidemia is divided into two types: primary, which is influenced by genetic factors, and secondary, which is caused by other diseases or an unhealthy lifestyle. Dyslipidemia is one of the major risk factors for cardiovascular disease, making its prevention and treatment very important. In this study, male white mice were used and induced with a high-fat diet to trigger dyslipidemia. The test animals were then divided into six groups: a negative control, a positive control (given simvastatin at a dose of 0.36 mL/day), and three treatment groups with microcapsules of Chinese betel leaf herb ethanol extract (EEHSC) at concentrations of 0.25%, 0.5%, and 0.75%. The treatment was administered orally for 14 days. Cholesterol levels were measured before and after treatment using a digital cholesterol tester and laboratory analysis to ensure more accurate results. The results showed a decrease in cholesterol levels with varying percentages in each group. The negative control decreased by 24.8%, the positive control by 36.1%, the 0.25% EEHSC by 24.1%, the 0.5% EEHSC by 34.7%, and the 0.75% EEHSC by 45.5%. This indicates that the 0.5% EEHSC treatment produced cholesterol reductions almost comparable to simvastatin. Interestingly, the highest effect was observed in the 0.75% group, indicating a dose-dependent response. In contrast, the 0.25% concentration only produced a less than optimal effect. Thus, microcapsules of ethanol extract of the Chinese betel leaf herb have potential as an alternative agent for lowering cholesterol levels, particularly in dyslipidemia. These findings suggest that natural-based therapies could complement conventional treatments in managing lipid disorders.

Keywords: Chinese Betel Leaf; Cholesterol; Dyslipidemia; Microcapsules; Simvastatin.

Abstrak. Dislipidemia merupakan suatu gangguan metabolisme lipid yang ditandai dengan peningkatan maupun penurunan kadar lemak dalam plasma darah. Kondisi ini meliputi tingginya kadar kolesterol total, low density lipoprotein (LDL), trigliserida, serta penurunan high density lipoprotein (HDL). Secara umum, dislipidemia dibagi menjadi dua jenis, yaitu primer yang dipengaruhi faktor genetik, dan sekunder yang diakibatkan oleh penyakit lain atau pola hidup tidak sehat. *Dyslipidemia is one of the major risk factors for cardiovascular diseases, making its prevention and treatment very important.* Dalam penelitian ini, digunakan tikus putih jantan yang diinduksi dengan pakan tinggi lemak untuk memicu kondisi dislipidemia. Hewan uji kemudian dibagi ke dalam enam kelompok, yaitu kontrol negatif, kontrol positif (diberikan simvastatin dosis 0,36 mL/hari), serta tiga kelompok perlakuan dengan mikrokapsul ekstrak etanol herba sirih cina (EEHSC) pada konsentrasi 0,25%, 0,5%, dan 0,75%. Perlakuan diberikan secara oral selama 14 hari. Pengukuran kadar kolesterol dilakukan sebelum dan sesudah perlakuan menggunakan alat uji kolesterol digital serta analisis laboratorium untuk memastikan hasil yang lebih akurat. Hasil penelitian menunjukkan adanya penurunan kadar kolesterol dengan persentase berbeda pada setiap kelompok. Kontrol negatif menurun sebesar 24,8%, kontrol positif 36,1%, EEHSC 0,25% sebesar 24,1%, EEHSC 0,5% sebesar 34,7%, dan EEHSC 0,75% mencapai 45,5%. Hal ini menunjukkan bahwa perlakuan EEHSC konsentrasi 0,5% menghasilkan penurunan kolesterol yang hampir sebanding dengan simvastatin. *Interestingly, the highest effect was observed in the 0.75% group, indicating a dose-dependent response.* Sebaliknya, konsentrasi 0,25% hanya memberikan efek yang kurang optimal. Dengan demikian, mikrokapsul ekstrak etanol herba sirih cina berpotensi sebagai agen alternatif dalam menurunkan kadar kolesterol, khususnya pada kondisi dislipidemia. *These findings suggest that natural-based therapies could complement conventional treatments in managing lipid disorders.*

Kata kunci: Dislipidemia; Kolesterol; Mikrokapsul; Simvastatin; Sirih Cina.

1. LATAR BELAKANG

Menurut data WHO tahun 2017, sekitar 39% populasi dewasa di seluruh dunia mengalami peningkatan kadar kolesterol total, dengan 37% pria dan 40% wanita. Lebih lanjut, Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018 melaporkan bahwa 31% penduduk Indonesia berusia 15 tahun ke atas memiliki kadar kolesterol total abnormal. Fase inflamasi akut tingkat rendah, sebagai bagian dari respons imun bawaan, dipicu oleh aktivasi sitokin NF- κ B. Kondisi ini berkaitan erat dengan perkembangan diabetes tipe 2, yang dapat menyebabkan komplikasi seperti dislipidemia dan aterosklerosis. Lebih lanjut, sitokin pro-inflamasi juga berkontribusi terhadap stres retikulum endoplasma, yang memengaruhi metabolisme insulin; pada individu dengan diabetes tipe 2, hal ini mengakibatkan penurunan produksi insulin dan peningkatan resistensi insulin (Yulia *et al.*, 2022).

Insulin berperan penting dalam mengatur metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein. Namun, gangguan fungsi insulin yang disebabkan oleh kondisi seperti diabetes dan dislipidemia dapat menyebabkan ketidakseimbangan metabolisme, yang ditandai dengan fluktuasi kadar glukosa dan lipid dalam tubuh. Ciri khas kondisi ini meliputi peningkatan kadar trigliserida, penurunan kadar HDL, dan peningkatan atau mendekati normal kadar LDL (Yulia *et al.*, 2022).

Peperomia pellucida L. Kunth, tanaman herba dari famili *Piperaceae*, telah digunakan secara tradisional di berbagai negara untuk mengobati berbagai masalah kesehatan. Tanaman ini dikenal berkhasiat dalam mengobati diabetes, nyeri otot, pegal-pegal, flu ringan, konjungtivitis, abses, bisul, luka kulit, demam, sakit kepala, kejang, proteinuria, dan sering digunakan sebagai diuretik serta menurunkan kadar kolesterol. Lebih lanjut, tanaman ini juga berperan penting dalam pengobatan Ayurveda. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Himawan (2017), tanaman ini mengandung senyawa aktif seperti flavonoid, steroid, tanin, dan saponin (Ahmad *et al.*, 2023).

Berbagai penelitian telah dilakukan untuk mengeksplorasi aktivitas biologis dari tanaman *Peperomia pellucida*. Hasil dari studi-studi tersebut menunjukkan bahwa tanaman ini memiliki potensi sebagai agen terapeutik untuk berbagai jenis penyakit. Beberapa aktivitas farmakologis yang telah diidentifikasi meliputi efek antihipertensi, antiinflamasi, antipiretik, analgesik, antibakteri, antiamoeba, serta sebagai antioksidan. Selain itu, tanaman ini juga menunjukkan kemampuan protektif terhadap saluran pencernaan dan sejumlah manfaat medis lainnya (Ahmad *et al.*, 2023).

Dengan mempertimbangkan latar belakang ini, para peneliti termotivasi untuk mengevaluasi potensi aktivitas antidislipidemia dari mikrokapsul yang diformulasikan

menggunakan ekstrak etanol dari daun sirih cina (*Peperomia pellucida* L.) pada hewan uji berupa tikus putih (Adinugraha et al., 2021; Firdous et al., 2019; Susanti et al., 2017). Penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa *Peperomia pellucida* mengandung senyawa flavonoid, saponin, dan alkaloid yang berperan dalam menurunkan kadar lipid darah serta bersifat antioksidan (Hernández-Rangel et al., 2020; Rahman et al., 2011). Selain itu, model hewan tikus putih sering digunakan dalam studi farmakologi untuk mengevaluasi efek hipolipidemik dari ekstrak tanaman obat (Tungmunthum et al., 2018). Oleh karena itu, penelitian ini diharapkan dapat memberikan dasar ilmiah penggunaan mikrokapsul ekstrak daun sirih cina sebagai kandidat terapi alternatif untuk dislipidemia (Yusni et al., 2022).

2. KAJIAN TEORITIS

A. Kolesterol

Kolesterol adalah sejenis lipid yang terdapat dalam tubuh, baik dalam bentuk bebas maupun dalam bentuk ester yang terikat pada asam lemak. Zat ini berperan penting dalam struktur membran sel, terutama pada sel otak dan saraf. Kolesterol juga berperan dalam pembentukan membran plasma dan lipoprotein dalam darah. Lebih lanjut, kolesterol berperan dalam sintesis hormon adrenal, hormon reproduksi, vitamin D, dan asam empedu. Dalam aliran darah, kolesterol diangkut ke jaringan tubuh oleh lipoprotein dengan bantuan protein pembawa. Jika kadar kolesterol darah melebihi batas normal—lebih dari 200 mg/dL—kondisi ini dikenal sebagai hiperkolesterolemia, yang dapat memicu gangguan metabolisme lipid dan menjadi faktor risiko utama penyakit jantung koroner (PJK).

B. Daun sirih cina (*Peperomia pellucida* L.)

Berdasarkan hasil skrining fitokimia yang dilakukan oleh Harli (2018), daun sirih cina (*Peperomia pellucida* L.) mengandung berbagai senyawa aktif, antara lain alkaloid, flavonoid, saponin, tanin, dan triterpenoid. Keberadaan senyawa bioaktif ini memberikan potensi farmakologis yang luas bagi tanaman ini. Beberapa penelitian juga menunjukkan bahwa daun sirih cina mengandung glikosida, flavonoid, tanin, dan senyawa steroid/triterpenoid, serta memiliki aktivitas antiinflamasi, antipiretik, antimikroba, dan antikanker. Berdasarkan potensi ini, penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi efek antidislipidemia dari mikrokapsul ekstrak etanol daun sirih cina pada hewan uji berupa mencit putih (Klau *et al.*, 2023).

C. Mikroenkapsulasi

Mikroenkapsulasi adalah metode penghantaran obat terkendali, di mana partikel padat, cair, atau gas dilapisi dengan matriks pelindung. Mikrokapsul yang dihasilkan umumnya berukuran antara 1 hingga 1.000 mikrometer. Teknik ini berfungsi untuk melindungi bahan

aktif dari kerusakan atau degradasi, meningkatkan stabilitas dosis, mengurangi dosis dan risiko toksisitas, menutupi rasa atau aroma yang tidak diinginkan, dan menjaga konsistensi formulasi. Lebih lanjut, metode ini memungkinkan pelepasan bahan aktif yang terkendali (Kusumasari, 2023).

D. Hewan percobaan

Menurut Rustiawan A., penggunaan hewan percobaan masih menjadi kebutuhan penting dalam berbagai bidang penelitian, terutama di bidang kesehatan, pangan, dan gizi, karena beberapa alasan mendasar. Di antaranya adalah: (1) membantu mengurangi variasi subjek penelitian, (2) memungkinkan pengendalian variabel penelitian yang lebih ketat, (3) memiliki siklus hidup yang pendek sehingga memungkinkan penelitian lintas generasi, (4) jenis hewan dapat dipilih sesuai tingkat kepekaan terhadap bahan uji, (5) biaya yang dikeluarkan relatif lebih terjangkau, (6) memungkinkan pelaksanaan penelitian berisiko tinggi, (7) memungkinkan pengambilan sampel organ untuk analisis lebih lanjut, (8) memaksimalkan perolehan data untuk simulasi penelitian, dan (9) dapat digunakan untuk uji toksisitas, diagnosis, dan evaluasi keamanan (Seprianto, 2017).

Dalam penelitian yang melibatkan hewan percobaan, sangat penting untuk menggunakan hewan sehat yang memenuhi standar kualitas yang telah ditetapkan. Hewan-hewan ini harus dipelihara dan dikembangbiakkan dalam kondisi lingkungan yang terkontrol ketat. Tujuan dari manajemen ini adalah untuk menghasilkan hewan laboratorium dengan karakteristik genetik yang jelas (genotipe), pengaruh maternal (fenotipe maternal), dan dampak lingkungan terhadap ekspresi fenotipe (dramatipe). Konsistensi ini diperlukan agar penelitian dapat direplikasi dengan hasil yang andal. Lebih lanjut, penggunaan hewan percobaan yang berkualitas juga berdampak positif terhadap efisiensi waktu, biaya, dan pemanfaatan sumber daya dalam penelitian (Seprianto, 2017).

Beberapa hewan kecil memiliki sistem fisiologis dan metabolisme yang mirip dengan manusia, sementara yang lain menunjukkan kesamaan karakteristik biologis. Mencit putih merupakan salah satu hewan percobaan yang paling umum digunakan, terutama dalam pengujian kualitas protein, toksisitas, potensi karsinogenik, dan residu pestisida dalam produk pertanian (Seprianto, 2017).

E. Mekanisme flavanoid

Salah satu mekanisme flavonoid dalam menurunkan kadar kolesterol adalah dengan menghambat aktivitas enzim 3-Hidroksi-3-metilglutaril Koenzim A (HMG-CoA) reduktase, yang merupakan enzim utama dalam sintesis kolesterol di hati. Penghambatan enzim ini dapat

menurunkan produksi kolesterol sekaligus meningkatkan jumlah reseptor HDL pada membran sel hati dan jaringan ekstrahepatik (Klau *et al.*, 2023).

3. METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan studi kuantitatif dengan pendekatan eksperimental yang dilakukan secara *in vivo*. Penelitian ini dimulai pada bulan April 2025 – Juli 2025. dilaksanakan di Herbarium Medanesse, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sumatera Utara, Citra Mutu Laboratorium, Laboratorium Kesda. Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah herba daun sirih cina.

Hewan uji yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus putih. Berikut rumus untuk menentukan jumlah hewan uji yang mau disediakan setiap kelompok :

$$(n-1)(k-1) \leq 15 \text{ lalu masukkan } k = 6 \text{ karena buat 6 kelompok}$$

$$(n-1)(6-1) \leq 15$$

$$5n-5 \leq 15$$

$$n \leq 4$$

Jadi minimal harus sediakan $4 \times 6 = 24$ ekor + 1 ekor cadangan = 25 ekor tikus putih. Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini meliputi timbangan digital, toples kaca, oral sonde, spuit, lumpang dan alu, sudip, kandang tikus, tabung vacutainer, pot, jarum pentul, Sinocare Palmlab SLX-120 Lipid Test, gelas beaker, spatula, pipet kapiler, serta blender.

4. HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Hasil

Determinasi tumbuhan daun sirih cina

Tumbuhan yang digunakan dalam penelitian ini adalah tumbuhan sirih cina (*Peperomia pellucida* L.) yang telah ditentukan melalui proses identifikasi di Herbarium Medanesse, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sumatera Utara.

Total kolestrol hewan coba setelah diinduksi pakan tinggi lemak

Tabel 1. Total Kolestrol Hewan Coba Setelah Diinduksi Pakan Tinggi Lemak.

No	Kelompok penelitian	Kadar kolestrol
1.	Kontrol normal	97 mg/dL
2.	Kontrol negatif	141 mg/dL
3.	Kontrol positif	122 mg/dL
4.	Mikro EEHSC konsentrasi 0,25%	116 mg/dL
5.	Mikro EEHSC konsentrasi 0,5%	118 mg/dL
6.	Mikro EEHSC konsentrasi 0,75%	112 mg/dL

Total kolestrol hewan coba sesudah treatment

Tabel 2. Total Kolestrol Hewan Coba Sesudah Treatment.

No	Kelompok penelitian	Kadar kolestrol
1.	Kontrol normal	98 mg/dL
2.	Kontrol negatif	106 mg/dL
3.	Kontrol positif	78 mg/dL
4.	Mikro EEHSC konsentrasi 0,25%	88 mg/dL
5.	Mikro EEHSC konsentrasi 0,5%	77 mg/dL
6.	Mikro EEHSC konsentrasi 0,75%	61 mg/dL

Analisis data

Tabel 3. ANOVA.

ANOVA

Nilai kolestrol total (mg/dL)	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	5942,667	5	1188,533	2,659	,036
Within Groups	18776,000	42	447,048		
Total	24718,667	47			

B. Pembahasan

Tanaman sirih cina (*Peperomia pellucida* L.) berasal dari Amerika Selatan dan banyak ditemukan di Asia Tenggara. Di Indonesia, tanaman ini tumbuh baik di lingkungan lembap yang terlindung dari sinar matahari langsung, seperti di tepi parit atau di halaman yang teduh. Sirih cina memiliki kemampuan beradaptasi baik di dataran tinggi maupun rendah. Dalam penelitian ini, daun sirih cina diperoleh dari daerah Pamekasan, Madura, Jawa Timur. Sebelum digunakan dalam pengujian lebih lanjut, proses identifikasi atau penentuan dilakukan untuk memastikan keaslian spesies tanaman, menghindari kesalahan identifikasi, dan menjamin keabsahan bahan uji. Karakteristik morfologi daun segar meliputi bentuk hati, tekstur lunak, warna hijau, ujung meruncing, pangkal berlekuk, dengan panjang sekitar 4 cm dan lebar antara 0,5–2 cm. Daun ini mengandung senyawa aktif seperti glikosida, flavonoid, tanin, serta steroid dan triterpenoid, yang diketahui memiliki efek antiinflamasi, antipiretik, antimikroba, dan antikanker. Proses identifikasi spesies dilakukan di Herbarium Medanense, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sumatera Utara, yang memastikan bahwa tanaman tersebut adalah *Peperomia pellucida* L. (Klau *et al.*, 2023).

Pemberian diet tinggi lemak kepada tikus putih jantan selama dua minggu mengakibatkan peningkatan kadar kolesterol total, seperti yang ditunjukkan pada Tabel 4.1. Tikus pada kelompok kontrol normal, yang hanya menerima pakan standar dan air suling tanpa perlakuan lemak, memiliki kadar kolesterol terendah, yaitu 97 mg/dL. Sebaliknya, kelompok kontrol negatif, yang tidak menerima perlakuan setelah induksi lemak, mengalami peningkatan kadar kolesterol hingga 141 mg/dL. Kelompok kontrol positif, yang menerima simvastatin 0,36 mL per hari, menunjukkan penurunan kadar kolesterol hingga 122 mg/dL. Sementara itu, kelompok yang menerima mikrokapsul ekstrak etanol herba daun sirih cina (EEHSC) menunjukkan hasil sebagai berikut: konsentrasi 0,25% menghasilkan kadar 116 mg/dL, konsentrasi 0,5% sebesar 118 mg/dL, dan konsentrasi 0,75% sebesar 112 mg/dL. Kelompok kontrol negatif dan normal digunakan sebagai pembandingan, sedangkan kelompok perlakuan menunjukkan penurunan kadar kolesterol sebagai respons terhadap simvastatin dan mikrokapsul EEHSC.

Setelah dua minggu perlakuan, terjadi penurunan kadar kolesterol total pada tikus putih jantan di setiap kelompok perlakuan, seperti yang ditunjukkan pada Tabel 4.2. Simvastatin, yang secara klinis terbukti efektif sebagai agen penurun kolesterol, digunakan sebagai pembandingan dalam penelitian ini. Penurunan kadar kolesterol diamati pada kelompok kontrol negatif dan positif, dengan kelompok kontrol positif menerima 0,36 mL simvastatin per hari. Selain itu, kelompok perlakuan lainnya menerima mikrokapsul ekstrak etanol herba sirih cina (EEHSC) dalam berbagai konsentrasi, yaitu 0,25%, 0,5%, dan 0,75%.

Persentase penurunan kadar kolesterol dihitung sebagai berikut :

- a) Kontrol negatif: dari 144 mg/dL menjadi 106 mg/dL (penurunan sebesar 24,8%)
- b) Kontrol positif: dari 122 mg/dL menjadi 78 mg/dL (penurunan sebesar 36,1%)
- c) EEHSC 0,25%: dari 116 mg/dL menjadi 88 mg/dL (penurunan sebesar 24,1%)
- d) EEHSC 0,5%: dari 118 mg/dL menjadi 77 mg/dL (penurunan sebesar 34,7%)
- e) EEHSC 0,75%: dari 112 mg/dL menjadi 61 mg/dL (penurunan sebesar 45,5%)

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa semua perlakuan memberikan kontribusi terhadap penurunan kadar kolesterol, dimana konsentrasi mikrokapsul ekstrak etanol herba sirih cina (EEHSC) 0,75% memberikan pengaruh paling nyata dibandingkan kelompok perlakuan lainnya.

Persentase penurunan kadar kolesterol menunjukkan bahwa pemberian mikrokapsul ekstrak etanol herba daun sirih cina (EEHSC) pada konsentrasi 0,5% dan 0,75% lebih efektif daripada kelompok kontrol positif yang menerima simvastatin dalam menurunkan kadar kolesterol total pada tikus putih jantan. Sementara itu, kelompok dengan konsentrasi 0,25%

menghasilkan penurunan yang relatif lebih rendah, meskipun masih sebanding dengan efek simvastatin. Temuan semacam ini umum ditemukan dalam studi senyawa aktif, yang menunjukkan perlunya mengidentifikasi dosis optimal—titik di mana respons farmakologis menunjukkan efek terapeutik maksimum (Klau *et al.*, 2023).

Analisis varians (ANOVA) digunakan untuk mengevaluasi apakah terdapat perbedaan kadar kolesterol total yang signifikan secara statistik antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol. Hasil uji menunjukkan nilai F sebesar 2,659 dengan tingkat signifikansi (nilai p) sebesar 0,036. Karena nilai p ini lebih kecil dari ambang batas signifikansi ($\alpha = 0,05$), dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antar kelompok. Meskipun perbedaan rata-rata antar kelompok hanya sekitar 3,6%, setidaknya satu kelompok menunjukkan perbedaan kadar kolesterol yang signifikan secara statistik dibandingkan kelompok lainnya. Hal ini menunjukkan bahwa perbedaan perlakuan berpengaruh terhadap kadar kolesterol total.

Penggunaan ANOVA dianggap tepat dalam konteks ini karena :

- a) Terdapat lebih dari dua kelompok yang dibandingkan—dalam hal ini, enam kelompok (dengan derajat kebebasan antar kelompok = 5), sehingga uji-t tidak relevan.
 - b) ANOVA memungkinkan pengujian perbedaan rata-rata secara keseluruhan tanpa perlu membandingkan masing-masing kelompok.
3. Uji ini mempertimbangkan variasi di dalam dan antarkelompok, sehingga memberikan hasil analisis yang lebih komprehensif dan akurat.

Dengan nilai p 0,036, hasil uji menunjukkan bahwa perbedaan antarkelompok memiliki signifikansi statistik, yang menunjukkan bahwa perlakuan yang diberikan memiliki efek nyata terhadap kadar kolesterol total pada hewan uji.

5. KESIMPULAN DAN SARAN

Hasil penelitian menunjukkan bahwa tikus putih jantan yang diberi mikrokapsul ekstrak herba daun sirih cina (*Peperomia pellucida* L.) pada konsentrasi 0,5% mengalami penurunan kadar kolesterol total paling optimal, sementara perlakuan pada konsentrasi 0,75% juga terbukti efektif dengan persentase penurunan tertinggi mencapai 45,5%. Untuk memastikan tingkat keamanan penggunaan mikrokapsul tersebut, peneliti disarankan melakukan uji toksisitas serta menguji dosis di atas 0,75% guna mengetahui batas optimal dan keamanan formulasi mikrokapsul ekstrak herba daun sirih cina.

DAFTAR REFERENSI

- Adinugraha, A. P., Harti, A. S., & Pratiwi, E. Y. (2021). Efek ekstrak etanol daun sirih cina (*Peperomia pellucida* L.) terhadap kadar kolesterol total pada tikus putih jantan. *Jurnal Farmasi dan Sains Indonesia*, 4(2), 87–94. <https://doi.org/10.32583/jfsi.v4i2.182>
- Ahmad, I., Hikmawan, B. D., Sulistiarini, R., & Mun'im, A. (2023). *Peperomia pellucida* (L.) Kunth herbs: A comprehensive review on phytochemical, pharmacological, extraction engineering development, and economic promising perspectives. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 13(1), 1–9. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2023.130201>
- Citraningsih, N. P. D., Sianturi, S., & Taufiqurrahman, M. (2024). Uji aktivitas antibakteri ekstrak etanol daun sirih cina (*Peperomia pellucida* L.) terhadap *Staphylococcus saprophyticus* ATCC 49907 penyebab infeksi saluran kemih. *Pharmasipha: Pharmaceutical Journal of Islamic Pharmacy*, 8(2), 91–106. <https://doi.org/10.21111/pharmasipha.v8i2.10654>
- Firdous, S. M., Khanam, S., & Dey, A. (2019). A review on ethnomedicinal, phytochemical, pharmacological and biotechnological aspects of *Peperomia pellucida* (L.) Kunth. *Journal of Ethnopharmacology*, 232, 90–102. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.12.030>
- Hernández-Rangel, A., Gutiérrez-Rebolledo, G. A., & Sánchez-Medina, A. (2020). Traditional uses, phytochemistry, and pharmacological properties of *Peperomia pellucida* (L.) Kunth. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2020, 1–14. <https://doi.org/10.1155/2020/9602165>
- Klau, I. C. S., & Mufaddilah, R. M. (2023). Uji aktivitas pemberian ekstrak daun sirih cina (*Peperomia pellucida* L.) terhadap kadar HDL pada tikus putih jantan galur Wistar. *MEDFARM: Jurnal Farmasi dan Kesehatan*, 12(2), 133–143. <https://doi.org/10.48191/medfarm.v12i2.225>
- Kusumasari, F. C. (2023). Pengaruh perbandingan obat-polimer terhadap karakteristik fisik mikrokapsul simvastatin. *Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia*, 9(1), 111–118. <https://doi.org/10.35311/jmpi.v9i1.316>
- Mardikasari, S. A., Akib, N. I., & Indahyani, R. (2020). Mikroenkapsulasi asam mefenamat menggunakan polimer kitosan dan natrium alginat dengan metode gelas ionik. *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy)*, 6(2). <https://doi.org/10.22487/j24428744.2020.v6.i2.14589>
- Rahman, M. S., Rahman, M. A., & Sultana, R. (2011). Antioxidant and hypolipidemic effects of *Peperomia pellucida* Linn. in alloxan-induced diabetic rats. *International Journal of Pharmacology*, 7(6), 725–730. <https://doi.org/10.3923/ijp.2011.725.730>
- Sepianto, S. P. (2017, Desember 11–12). *Laporan strategi pengembangan Laboratory Animal Center berstandar internasional*. Indonesian Neuroscience Institute–Universitas Yarsi.
- Suhardjono, D. (1995). *Percobaan hewan laboratorium*. Gadjah Mada University Press.
- Susanti, D., Sirat, H. M., Ahmad, F., Ali, R. M., Aimi, N., & Kitajima, M. (2017). Bioactive constituents from the leaves of *Peperomia pellucida*. *Journal of Natural Medicines*, 71(3), 615–622. <https://doi.org/10.1007/s11418-017-1101-3>
- Tungmunthum, D., Thongboonyou, A., Pholboon, A., & Yangsabai, A. (2018). Flavonoids and other phenolic compounds from medicinal plants for pharmaceutical and medical aspects: An overview. *Medicines*, 5(3), 93. <https://doi.org/10.3390/medicines5030093>

- Yulia, N., Aryzki, S., & Ikhsan, M. R. (2022). Hubungan NF-kB pada diabetes dislipidemia: Literature review. *Journal Pharmaceutical Care and Sciences*, 3(1), 99–109. <https://doi.org/10.33859/jpcs.v3i1.233>
- Yusni, Y., Isnindar, I., & Ma'ruf, A. (2022). Efek hipolipidemik ekstrak daun sirih cina (*Peperomia pellucida* L.) terhadap tikus model hiperkolesterolemia. *Pharmaciana*, 12(1), 15–24. <https://doi.org/10.12928/pharmaciana.v12i1.2022>
- Zainuddin, N. A. (2021). *Gambaran histopatologi hati pada tikus putih (Rattus norvegicus) jantan orchiectomy dan betina ovariectomy* [Disertasi doctoral, Universitas Hasanuddin].