



Stevia, Pemanis Pengganti Gula dari Tanaman *Stevia rebaudiana*

Agus Limanto

Staf Pengajar Bagian Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Krida Wacana
Alamat Korespondensi: agus.limanto@ukrida.ac.id

Abstrak

Kebutuhan manusia akan gula sebagai bahan makanan tambahan yang memberikan rasa manis pada makanan dan minuman sangatlah tinggi. Namun konsumsi gula yang berlebih dapat menimbulkan masalah terutama penyakit obesitas dan diabetes mellitus. Oleh karena itu, dibutuhkan alternatif pemanis pengganti gula, baik pemanis alami maupun sintesis kimia, yang tidak memiliki efek yang membahayakan bagi kesehatan dan rendah kalori, sehingga dapat dikonsumsi oleh semua orang termasuk penderita obesitas dan diabetes mellitus. Salah satu pemanis pengganti gula yang diusulkan adalah stevia. Pemanis stevia sudah banyak digunakan di beberapa negara tetapi pemanfaatannya di Indonesia masih sangat terbatas. Stevia diekstrak dari tanaman *Stevia rebaudiana* dan aman dikonsumsi pada dosis yang wajar yaitu sebesar 0.1- 4 mg per kg berat badan per hari. Stevia memiliki beberapa kelebihan dibandingkan dengan gula, di antaranya memiliki tingkat kemanisan 300 kali lebih tinggi dari sukrosa, tidak merusak gigi, dapat menurunkan tekanan darah, dan tidak meningkatkan kadar gula darah. Selain itu, stevia memiliki potensi untuk meningkatkan kadar insulin dalam darah, walaupun jumlah peningkatannya relatif kecil. Selain pemanfaatannya sebagai pemanis pengganti gula, beberapa penelitian telah melaporkan potensi ekstrak *Stevia rebaudiana* sebagai obat anti kanker. Diharapkan makalah ini dapat menambah informasi mengenai tanaman *Stevia rebaudiana* dan memaksimalkan penggunaan tanaman ini tidak hanya sebagai bahan makanan, tetapi juga potensinya sebagai obat anti kanker.

Kata kunci: *Stevia, Stevia rebaudiana, stevioside, rebaudioside*

Stevia, Sweetener as sugar Substitute from Stevia rebaudiana Plant

Abstract

The demand of sugar as a food additive which provides sweetness to the food and drink is very high. However, consumption of excess sugar can cause problems, especially obesity and diabetes mellitus. Therefore, it is needed an alternative sweetener to substitute sugar, either naturally or synthesis, which does not have a harmful effect on health and low in calories, so it can be consumed by everyone, including people with obesity and diabetes mellitus. One of the proposed substitute sweetener is stevia. Stevia is widely used in some countries but its utilization in Indonesia is still very limited. Stevia is extracted from Stevia rebaudiana plant and safely for consumption at dose is equal to 0.1- 4 mg per kg body weight per day. Compared to sugar, Stevia has several advantages which is have a level of sweetness 300 times higher than sucrose, does not damage the teeth, can lower blood pressure, and does not increase blood sugar levels. Some research also reported that stevia has the potential to increase insulin levels in the blood, although the amount of the increase is relatively small. In addition to its use as a substitute sweetener, some studies have reported potential of Stevia rebaudiana extract as an anti-cancer drug. It is expected this paper can give some information about Stevia rebaudiana plant and maximize the use of these plants not only for food, but also as a potential anti-cancer drug.

Keywords: *Stevia, Stevia rebaudiana, stevioside, rebaudioside*

Pendahuluan

Gula merupakan bahan makanan tambahan yang terbuat dari tebu. Disebut sebagai bahan makanan tambahan karena digunakan sebagai pemberi rasa manis pada makanan dan minuman. Walaupun hanya bahan makanan tambahan, konsumsi gula dilakukan hampir setiap hari, sehingga dapat dikatakan kebutuhan manusia akan gula sangat tinggi. Selain sebagai pemberi rasa manis, gula juga dapat memberikan energi pada konsumennya. Namun, konsumsi gula yang berlebih seringkali menimbulkan berbagai masalah kesehatan seperti obesitas dan diabetes mellitus. Untuk mengatasi masalah kesehatan ini, namun tetap dapat memenuhi kebutuhan akan rasa manis, maka diperlukan alternatif pemanis pengganti gula.

Alternatif pemanis pengganti gula yang diharapkan adalah pemanis yang rendah kalori sehingga aman dikonsumsi dalam jangka panjang oleh para penderita penyakit diabetes maupun penderita penyakit lainnya. Saat ini, telah banyak digunakan pemanis pengganti gula yang disintesis secara kimia, di antaranya aspartam, siklamat, sakarin, dan sukralosa. Selain pemanis kimia, alternatif pengganti gula dapat diperoleh secara alami, contohnya stevia yang diekstraksi dari tanaman *Stevia rebaudiana*.

Di beberapa negara, pemanis sintetis telah dilarang. Di Indonesia, pemakaian pemanis sintetis berada dalam pengawasan BPOM (Badan Pengawas Obat dan Makanan). Oleh karena penggunaan pemanis sintetis telah banyak mendapat larangan, potensi stevia sebagai alternatif pemanis alami mulai mendapat perhatian. Stevia mulai populer di beberapa negara seperti Jepang, China, Korea, Singapura, dan Malaysia. Di Indonesia, ekstrak stevia belum lama digunakan dan penggunaannya mendapat persetujuan BPOM pada tahun 2004 (surat edaran kepala BPOM nomor HK.00.055. 2.3877). Penggunaan stevia masih sebatas dalam bentuk sediaan *table top* secara tunggal atau campuran, dan tidak dapat digunakan sebagai bahan tambahan pangan pemanis buatan dalam produk pangan olahan. Saat ini, stevia banyak digunakan pada industri jamu dengan tujuan mengurangi rasa pahit dari jamu.

Oleh karena kurangnya informasi mengenai stevia di kalangan masyarakat Indonesia, makalah ini bertujuan memberikan tinjauan ilmiah mengenai stevia. Dalam makalah ini dibahas beberapa penelitian yang berkaitan dengan stevia, terutama aspek kesehatan stevia dan efek konsumsi jangka panjang. Dengan adanya informasi tambahan mengenai stevia, diharapkan konsumen gula di Indonesia memiliki alternatif lain dalam memilih pemanis pengganti gula yang sesuai dengan kriteria yang diharapkan.

Sejarah Stevia

Stevia merupakan tanaman semak-semak dari keluarga bunga matahari (Asteraceae), memiliki genus sekitar 240 spesies, dan merupakan tanaman asli Amerika Selatan. Dari 240 spesies tersebut, hanya *Stevia rebaudiana* yang digunakan sebagai pemanis, sehingga dikenal sebagai “the sweet herb of Paraguay” atau stevia.¹ Suku Indian Guarani di Paraguay dan Brasil telah menggunakan daun stevia sebagai pemanis selama berabad-abad dan menyebut stevia sebagai “Ka’a He’e” atau pemanis herbal dalam bahasa mereka.¹

Penelitian mengenai stevia masih sangat terbatas. Pada tahun 1899, peneliti botani Swiss Moisés Santiago Bertoni untuk pertama kalinya berhasil memberikan gambaran rasa manis dari tanaman tersebut secara rinci. Pada tahun 1931, dua kimiawan Perancis berhasil mengisolasi glikosida, yaitu *stevioside* dan *rebaudioside* yang memberikan rasa manis pada stevia.

Pada awal 1970-an, Jepang mulai melakukan budidaya stevia sebagai pemanis buatan alternatif. Sejak tahun 1977, stevia mulai diproduksi sebagai pemanis komersial untuk produk makanan dan minuman ringan dan menguasai 40% pasar pemanis di Jepang, sehingga menjadikan Jepang konsumen terbesar stevia. Pada tahun 1980, produk dari *S. rebaudiana* mulai disetujui di Brasil. Pada tahun 1991, stevia sempat dilarang oleh FDA, namun pada tahun 1995, larangan ini direvisi dan memungkinkan stevia untuk dijual sebagai suplemen makanan.¹ Pada Desember 2008, FDA memberikan stevia sertifikat GRAS (*Generally Recognized as Safe*). Namun demikian, pemakaian stevia dibatasi hanya

sebagai suplemen dan tetap dilarang untuk dijual sebagai pemanis buatan. Hal ini disebabkan oleh hasil beberapa penelitian menggunakan hewan coba yang menunjukkan dampak negatif stevia terhadap kesehatan.

Di Indonesia sendiri, penelitian untuk pengembangan dan pembudidayaan tanaman stevia dilakukan sejak tahun 1984 oleh BPP (sekarang Balai Penelitian Bioteknologi Perkebunan Indonesia) dan menghasilkan antara lain bibit unggul klon BPP 72. Penggunaan stevia di Indonesia baru mendapatkan ijin dari BPOM pada tahun 2004 dan penggunaannya masih sebatas dalam bentuk sediaan *table top* secara tunggal atau campuran, dan tidak dapat digunakan sebagai bahan tambahan pangan pemanis buatan dalam produk pangan olahan. Sekarang ini stevia telah dibudidayakan dan digunakan di banyak negara seperti Korea, Malaysia, Singapura, dan China, yang juga merupakan eksportir stevia terbesar di dunia.

Komponen Senyawa Aktif pada tanaman

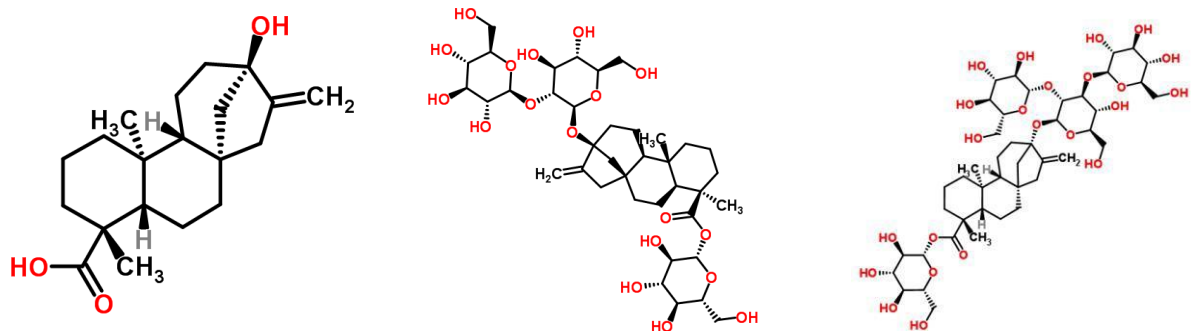
Stevia

Dalam ekstrak daun *Stevia rebaudiana*, *Stevioside* dan *rebaudioside* merupakan komponen manis utama tanaman tersebut dengan tingkat kemanisan sekitar 300 kali lebih manis dari sukrosa (0.4% larutan).¹ Baik *stevioside* maupun *rebaudioside* memiliki gugus *steviol* yang berperan sebagai pembawa glukosa.

Steviol memiliki rumus molekul $C_{20}H_{30}O_3$ dan diberi nama *(5 β , 8 α , 9 β , 10 α , 13 α)-13-Hydroxykaur-16-en-18-oic acid*.²

Stevioside memiliki rumus molekul $C_{38}H_{60}O_{18}$ dan diberi nama *1-O-[(5 β , 8 α , 9 β , 10 α , 13 α)-13-[[2-O-(β -D-Glucopyranosyl)- β -D-glucopyranosyl] oxy]-18-oxokaur-16-en-18-yl]- β -D-glucopyranose*.³

Rebaudioside memiliki rumus molekul $C_{44}H_{70}O_{23}$ dan diberi nama *1-O-[(5 β , 8 α , 9 β , 10 α , 13 α)-13-[[β -D-Glucopyranosyl-(1 \rightarrow 2)-[β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 3)]- β -D-glucopyranosyl] oxy]-18-oxokaur-16-en-18-yl]- β -D-glucopyranose*.⁴



Gambar 1. Struktur Molekul dari *Steviol*, *Stevioside*, dan *Rebaudioside* (Kanan Ke Kiri).²⁻⁴

Pada umumnya, di dalam ekstrak daun *Stevia rebaudiana* ditemukan beberapa komponen lain selain komponen yang disebutkan di atas. Kelompok komponen terbesar yang terdapat di dalam ekstrak daun

Stevia rebaudiana dapat dilihat pada tabel di bawah ini.⁵

Tabel 1. Komponen yang Terkandung dalam Ekstrak Daun *Stevia Rebaudiana*⁵

Komponen ekstrak daun <i>Stevia rebaudiana</i>	Kandungan (%)
<i>Rebaudioside A</i>	28.8
<i>Rebaudioside C</i>	25.2
<i>Stevioside</i>	17.0
<i>Dulcoside A</i>	10.2
Total	81.2

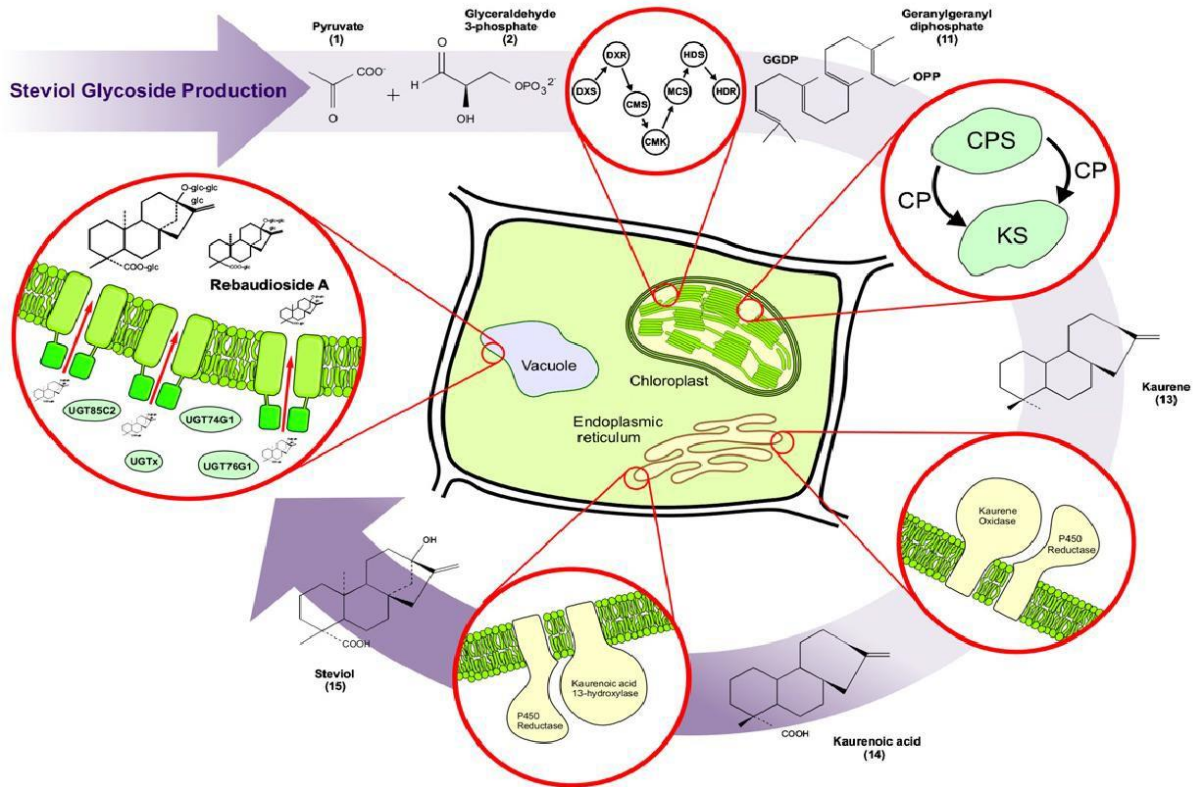
Komponen ini terdapat di dalam daun dan sangat bervariasi jumlahnya antara 4 – 20% dari berat kering daun, tergantung pada kultivar dan kondisi pertumbuhan dari tanaman tersebut. Adanya komponen lain dalam ekstrak selain *stevioside* seperti *steviolbioside* dan *rebaudioside* dapat disebabkan oleh efek samping dari prosedur ekstraksi.⁵

Biosintesis *Stevioside*

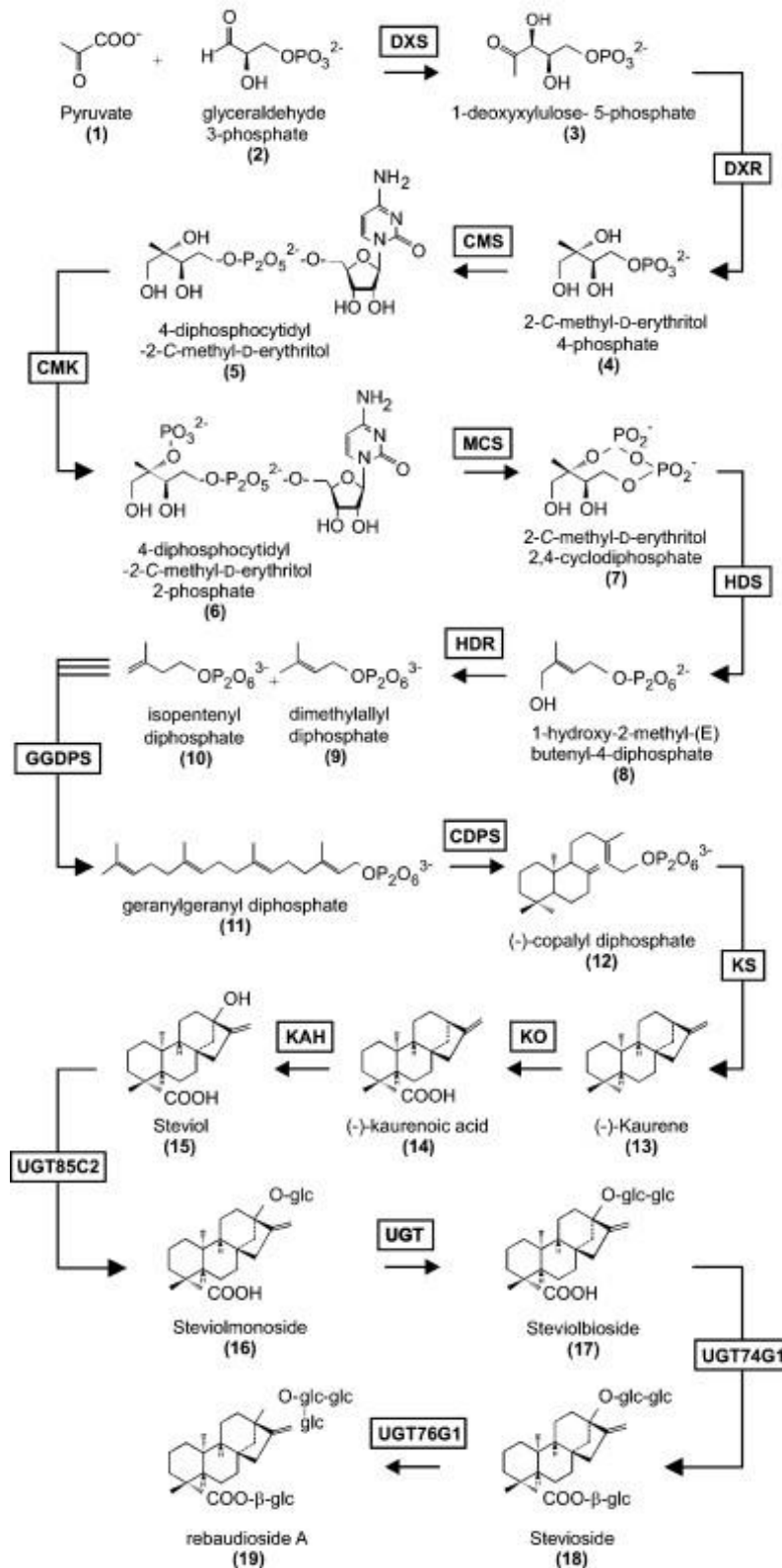
Dari beberapa penelitian yang telah dilakukan, para peneliti menyimpulkan bahwa *steviol* disintesis dari *kaurene* melalui jalur mevalonat. Kerangka *ent-kaurene* dari *stevioside* dan *giberelin* (GAs) dibentuk melalui jalur MEP (*2-C-methyl-D-erythritol-4-phosphate*).⁶ Proses pembentukan *steviol* pada tanaman *Steviol rebaudiana* dilakukan di dalam sel tanaman tersebut dengan melibatkan

banyak enzim. Setelah disintesis di dalam sel, *stevioside* yang telah terbentuk kemudian ditransport oleh vakuola kontraktil untuk disebar ke seluruh permukaan daun tanaman tersebut, walaupun mekanismenya belum diketahui secara pasti. Proses sintesis *steviol* pada daun tanaman *Stevia rebaudiana* dapat dilihat pada Gambar 2.⁶

Jalur biosintesis dari *stevioside* melalui jalur MEP memiliki dua tahapan penting. Tahapan pertama dimulai dari senyawa piruvat dan gliseraldehid-3-fosfat untuk membentuk senyawa terpen yang digunakan untuk membentuk cincin *kaurene* menjadi *steviol*. Tahapan kedua adalah pengikatan glukosa pada *steviol*.⁶ Proses pembentukan *stevioside* dari piruvat dan gliseraldehid-3-fosfat ini terdiri dari 19 langkah dan membutuhkan bantuan enzim sekitar 16 enzim. Mekanisme sintesis *stevioside* dapat dilihat pada Gambar 3.⁶



Gambar 2. Proses Sintesis steviol pada Daun Tanaman *Stevia rebaudiana*.⁶



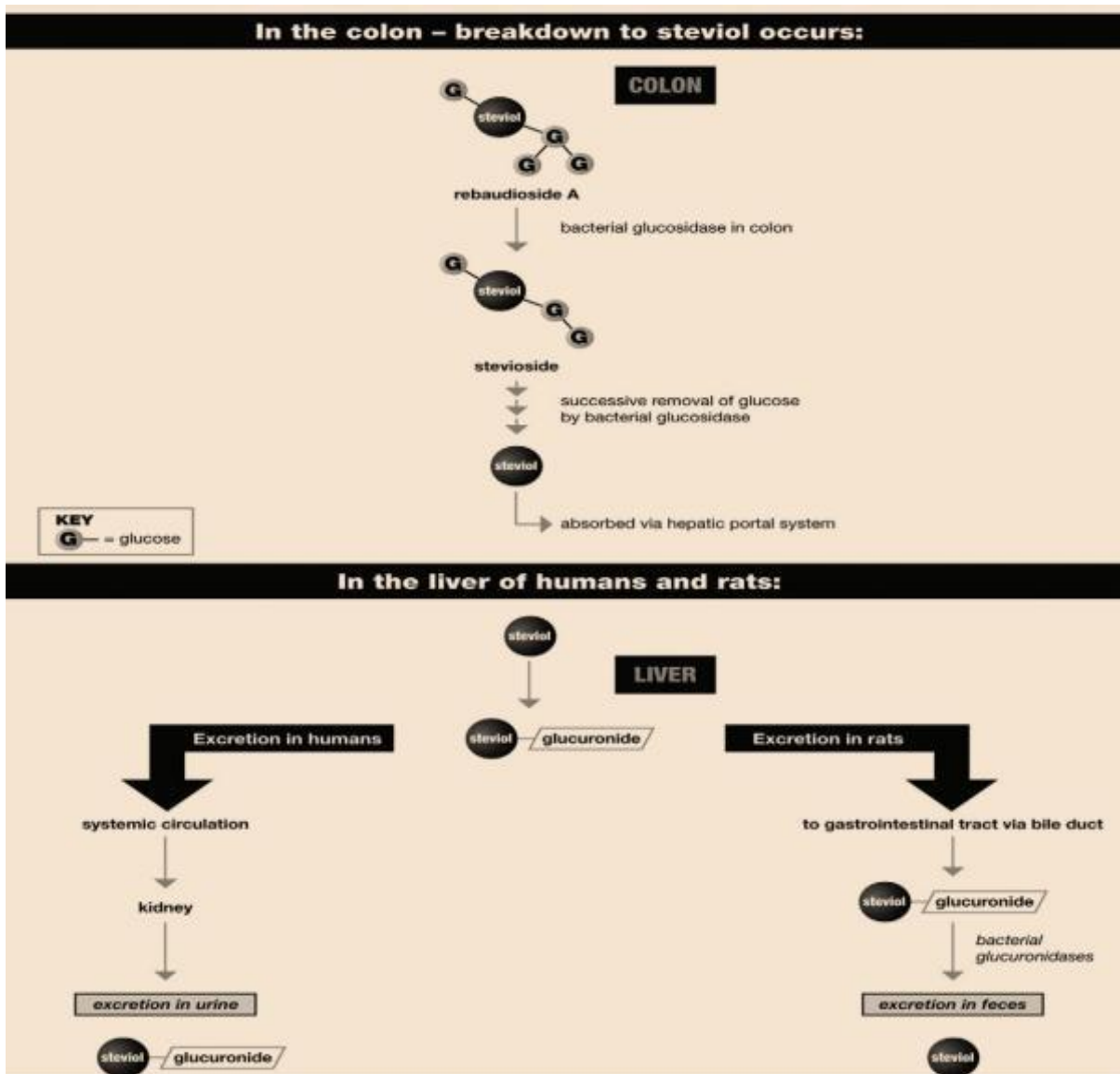
Gambar 3. Biosintesis steviolide pada Tanaman *Stevia rebaudiana*.⁶

Ket: Deoxyxylulose-5-phosphate synthase (DXS), deoxyxylulose-5-phosphate reductoisomerase (DXR), 4-diphosphocytidyl-2-C-methyl-D-erythritol synthase (CMS), 4-diphosphocytidyl-2-C-methyl-D-erythritol kinase (CMK), 4-diphosphocytidyl-2-C-methyl-D-erythritol 2,4-cyclodiphosphate synthase (MCS), 1-hydroxy-2-methyl-2(E)-butenyl 4-diphosphate synthase (HDS) and 1-hydroxy-2-methyl-2(E)-butenyl 4-diphosphate reductase (HDR), geranylgeranyl diphosphate synthase (GGDPs), copalyl diphosphate synthase (CPS), kaurene synthase (KS), kaurene oxidase (KO), kaurenoic acid 13-hydroxylase (KAH)

Metabolisme Stevioside

Untuk mengetahui bagaimana hasil metabolisme *stevioside* di dalam tubuh, beberapa penelitian telah dilakukan dengan menggunakan manusia dan tikus sebagai target uji dari senyawa ini. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa *stevioside* dan *rebaudioside A* yang dikonsumsi oleh manusia dimetabolisme oleh mikrobiota di usus dan dihidrolisis menjadi *steviol* setelah 24 jam.

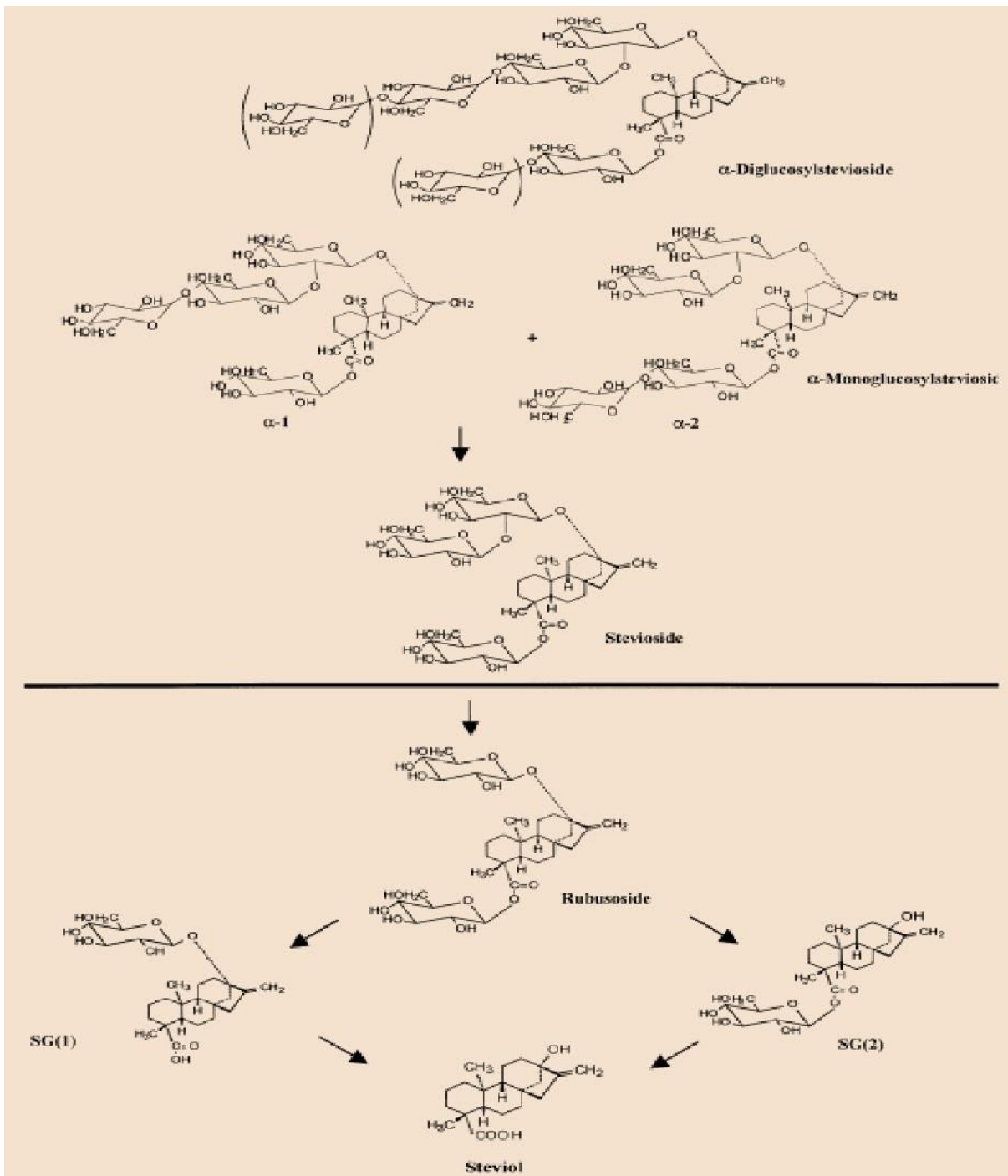
Steviol kemudian dibuang melalui urin dan feses setelah 72 jam dalam bentuk konjugasinya yaitu *steviol glukuronida*.⁷ Pada tikus, hasil metabolisme *stevioside* yang dikonsumsi juga dikeluarkan dalam bentuk *steviol glukuronida*, namun adanya bakteri yang mampu menghasilkan *glukuronidase* mengakibatkan *steviol glukuronida* dirubah menjadi *steviol*.⁷ Perbedaan jalur metabolisme antara manusia dengan tikus dapat dilihat pada Gambar 4.⁷



Gambar 4. Perbedaan Jalur Metabolism Stevioside dalam Tubuh Manusia dan Tikus⁷

Koyama *et. al.*, melakukan studi untuk melihat bagaimana mekanisme perubahan senyawa *stevioside* pada saat metabolisme oleh mikroba yang terdapat di usus. Gambar di

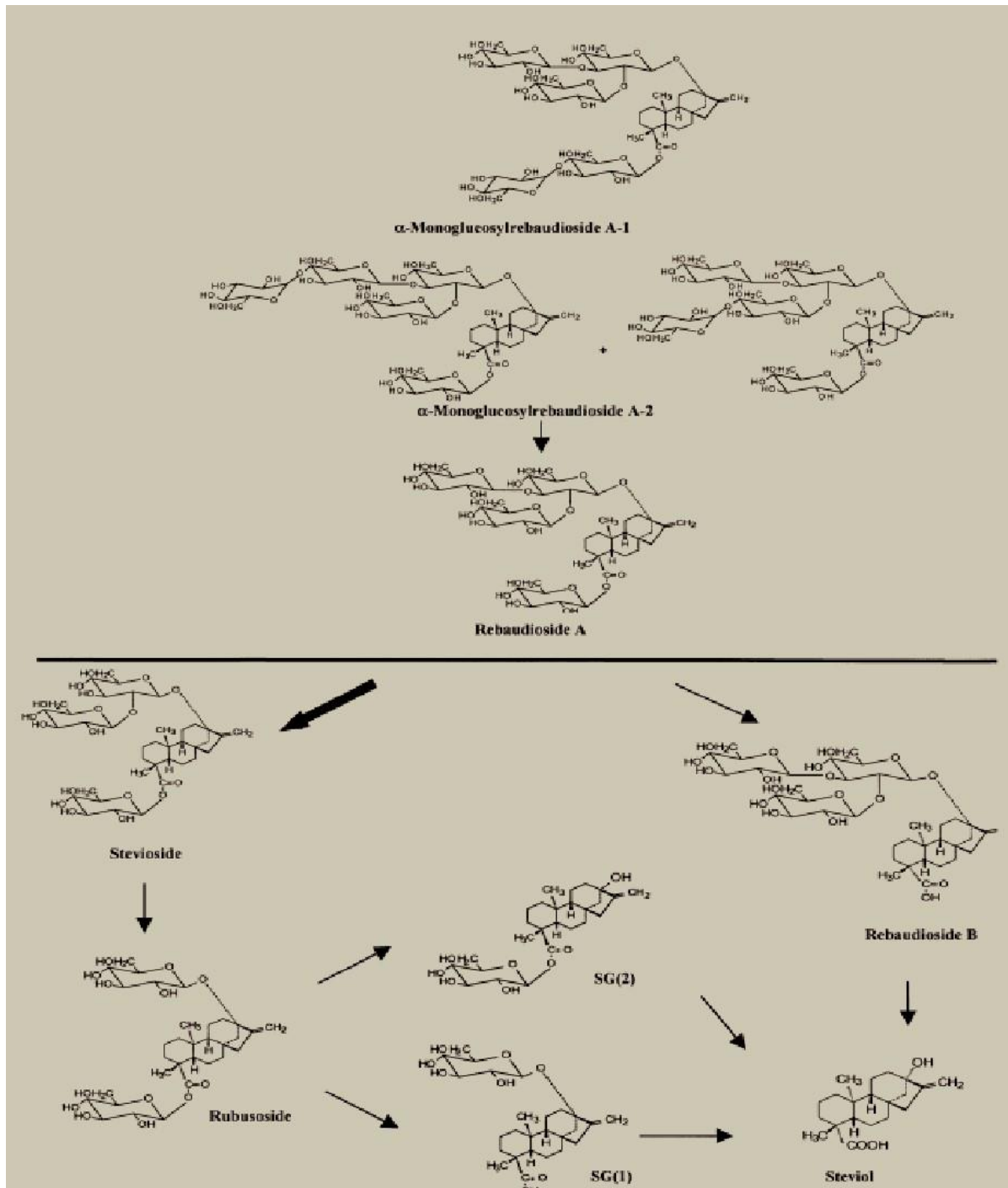
bawah ini merupakan mekanisme bentuk perubahan senyawa *stevioside* menjadi *steviol* yang diusulkan oleh Koyama.²



Gambar 5. Metabolisme *Stevioside* oleh Mikroba pada Usus Manusia⁷

Selain itu, Koyama juga melakukan penelitian untuk melihat jalur metabolisme senyawaan *rebaudioside A* di dalam tubuh manusia. Koyama memperlihatkan bahwa di dalam

usus, *rebaudioside A* juga mengalami perubahan struktur senyawaan selama metabolisme seperti yang diusulkan pada gambar di bawah ini.⁷



Gambar 6. Metabolisme *rebaudioside A* oleh Mikroba pada Usus Manusia⁷

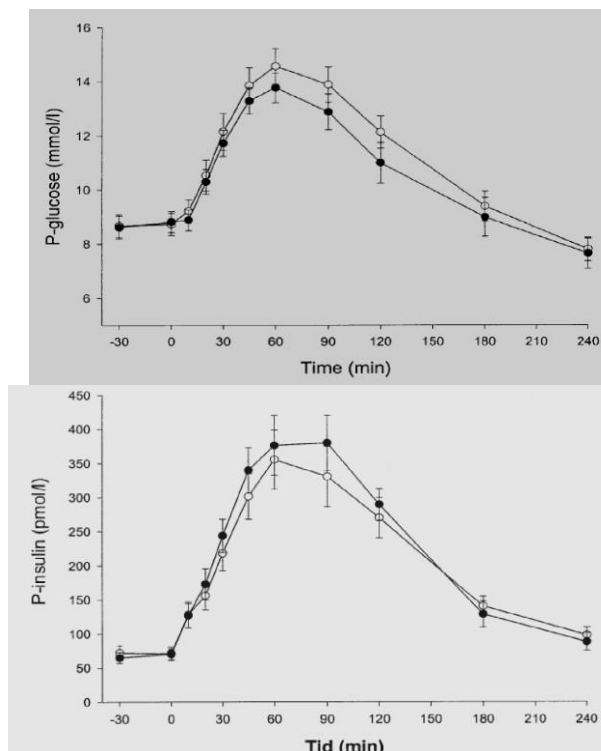
Penggunaan Stevia dan Beberapa Studi Klinis

Dalam penggunaannya, stevia dapat dikonsumsi secara langsung atau diolah terlebih dahulu menjadi bentuk serbuk. Daun stevia dapat langsung digunakan sebagai pemanis dengan cara dikeringkan. Proses pengeringan tidak memerlukan panas yang tinggi, cukup dengan mengeringkannya di bawah sinar matahari selama kurang lebih 12 jam, karena jika lebih dari 12 jam akan menurunkan kadar *stevioside* nya. Metode lain yaitu dengan menggunakan *microwave* selama 2 menit, kemudian diserbukkan. Serbuk ini dapat langsung dikonsumsi sebagai pemanis makanan. Pemanis stevia juga dapat dikonsumsi dalam bentuk cair, yakni dengan merendamnya selama 24 jam kemudian disimpan di dalam kulkas. Perbandingan air dengan stevia sekitar 1:4. Konsumen perlu memperhatikan untuk tidak menggunakan

stevia secara langsung apabila daun terpapar oleh pestisida atau bahan kimia lain yang berbahaya bagi kesehatan.

Stevia memiliki beberapa keunggulan antara lain tingkat kemanisannya yang mencapai 300 kali kemanisan sukrosa (0.4% larutan) serta tingkat kalorinya yang rendah sehingga aman dikonsumsi oleh penderita diabetes dan obesitas. Selain itu, stevia juga bersifat non-karsinogenik. Zat pemanis dalam stevia yaitu *stevioside* dan *rebaudioside* tidak dapat difermentasikan oleh bakteri di dalam mulut menjadi asam sehingga tidak dapat menyebabkan gigi berlubang. Oleh karena itu, stevia tidak menyebabkan gangguan pada gigi.

Beberapa studi telah dilakukan terhadap *stevia*, baik pada manusia maupun pada hewan untuk melihat apakah *stevia* aman untuk dikonsumsi. Penelitian dilakukan untuk melihat bagaimana kadar insulin dan kadar gula darah setelah mengkonsumsi *stevia* pada penderita diabetes mellitus.

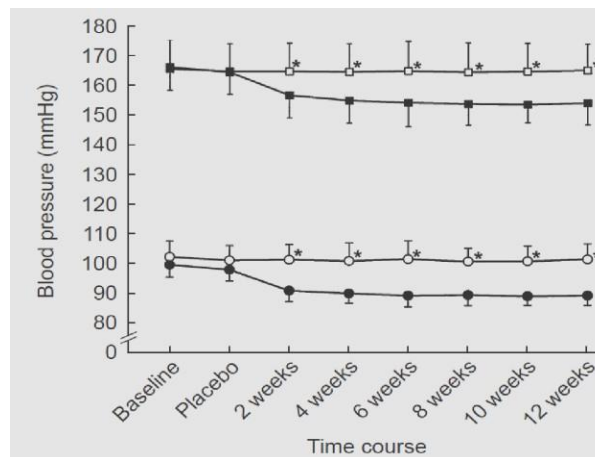


Gambar 7. (kiri ke kanan) Kadar Gula dalam Darah dan Kadar Insulin Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2 Setelah Mengonsumsi *stevia*.⁸ ○: control, ●: *stevioside*

Hasil yang didapat ternyata menunjukkan bahwa pada kelompok yang mengkonsumsi stevia memiliki kadar gula dalam darah yang cenderung lebih rendah dibandingkan dengan kelompok yang tidak mengkonsumsi stevia⁸. Pengamatan pada kelompok yang mengkonsumsi stevia menunjukkan bahwa terjadi sedikit peningkatan kadar insulin tetapi tidak signifikan dan jumlahnya sangat kecil, sehingga para peneliti menyimpulkan bahwa stevia tetap dapat dikonsumsi oleh penderita diabetes mellitus.⁸ Berdasarkan hasil pengamatan kadar gula darah pada kelompok yang mengkonsumsi stevia, maka peneliti juga menyimpulkan bahwa stevia aman untuk dikonsumsi pada pasien yang menderita

obesitas.⁸

Selain memeriksa kadar gula darah dan insulin pada pasien penderita diabetes mellitus tipe 2, penelitian lain juga dilakukan untuk melihat bagaimana kaitan antara konsumsi *stevia* dengan perubahan tekanan darah. Penelitian dilakukan terhadap sekelompok relawan yang dibagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok yang mengkonsumsi stevia dan kelompok yang mengkonsumsi placebo. Penelitian ini dilakukan selama 12 minggu. Hasil penelitian menunjukkan bahwa konsumsi *stevia* dapat menurunkan tekanan darah sistolik dan diastolic seperti terlihat pada Gambar 8.⁹



Gambar 8. Perubahan Tekanan Darah Sistolik dan Diastolik pada Konsumen Stevia⁹

Beberapa penelitian melaporkan efek genotoksisitas *stevia* akibat pemakaian berlebih. Uji genotoksisitas dilakukan terhadap metabolit ekstrak *stevia* pada mencit. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pada mencit yang mengkonsumsi *stevia* tidak mengalami kerusakan DNA pada organ perut, usus besar, hati, ginjal, dan testis.^{5,10} Beberapa penelitian lain mendapatkan hasil uji genotoksisitas *steviol* seperti berikut:^{10,11}

- Glikosida *steviol* seperti *rebaudioside A* dan *stevioside* tidak menunjukkan sifat genotoksik secara *in vitro*¹¹
- Uji *stevioside* dengan menggunakan DNA plasmid menunjukkan sifat genotoksik, yang disebabkan oleh

kurangnya kemampuan DNA plasmid untuk memperbaiki DNA yang rusak¹⁰.

- *Steviol* menunjukkan potensi genotoksisitas dalam sel mamalia jika ditemukan dalam konsentrasi yang berlebihan^{5,10}.

Berbagai studi menunjukkan bahwa stevia aman untuk dikonsumsi baik oleh orang normal maupun penderita penyakit diabetes mellitus dan obesitas. Meskipun demikian, para peneliti tetap menganjurkan untuk tetap mengkonsumsi stevia dalam batas aman dan sesuai dengan yang dianjurkan yaitu sekitar 0.1 – 4 mg per kg berat badan per hari.⁵

Selain manfaatnya sebagai alternatif

pemanis alami, para peneliti mulai mempelajari potensi ekstrak tanaman *Stevia rebaudiana* sebagai obat anti kanker.^{12,13} Uji in-vitro menggunakan mencit sebagai hewan coba memberikan hasil yang positif, sehingga membuka peluang dikembangkannya ekstrak *Stevia rebaudiana* sebagai obat anti kanker.^{12,13}

Penutup

Masyarakat di Indonesia umumnya hanya mengenal tebu dan nira kelapa sebagai tanaman penghasil gula, padahal ada tanaman lain yang dapat dimanfaatkan sebagai pemanis yakni *Stevia rebaudiana*. Stevia memang lebih populer di wilayah asalnya, Amerika Selatan, dan juga di Asia Timur seperti Jepang, China dan Korea Selatan. Rasa manis dari stevia berasal dari senyawa kimia penyusunnya yaitu *stevioside* dan *rebaudioside A*. Stevia yang dikonsumsi dimetabolisme oleh mikroba di dalam usus dan dibuang dalam bentuk *steviol* dalam urin dan dalam bentuk *steviol glukuronida* dalam feses. Stevia memiliki beberapa keunggulan antara lain memiliki tingkat kemanisannya yang mencapai 300 kali kemanisan sukrosa. Selain itu, konsumsi stevia dapat menurunkan tekanan darah sistolik dan diastolik. Kadar kalori yang rendah membuat stevia aman dikonsumsi oleh penderita diabetes dan obesitas. Kurangnya data genotoksisitas sebagai akibat konsumsi *stevia* yang berlebihan, membuat *stevia* masih dilarang untuk dikonsumsi di beberapa negara antara lain di Amerika Serikat dan Indonesia. Walaupun demikian, beberapa peneliti tetap menganjurkan untuk mengkonsumsi *stevia* dalam batas yang aman yaitu sebesar 0.1 – 4 mg per kg berat badan. Selain itu, penelitian in-vitro melaporkan potensi ekstrak *Stevia rebaudiana* sebagai obat anti kanker.

Daftar Pustaka

- Geuns, J.M., 2003. Stevioside. *Phytochemistry* 64, 913–21.
- CSID:398979, <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.398979.html> (accessed 05:36, Feb 20, 2017)
- CSID:390625, <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.390625.html> (accessed 06:08, Feb 20, 2017)
- CSID:28426468, <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.28426468.html> (accessed 06:09, Feb 20, 2017)
- Brusick, D., 2008. A critical review of the genotoxicity of steviol and steviol glycosides. *Food Chem. Toxicol. Suppl.* 46/7S, S83–S91.
- Brandle JE, Telmer PG. 2007. Steviol glycoside biosynthesis. *Phytochemistry*. 2007; 68: 1855-63
- Koyama, E., Sakai, N., Ohori, Y., Ktazawa, K., Izawa, D., Kakegawa, K., Fujino, A., Ui, M., 2003. Absorption and metabolism of glycosidic sweeteners of stevia mixture and their aglycone steviol in rats and humans. *Food Chem. Toxicol.* 41, 875–83
- Gregersen et.al, 2004. Antihyperglycemic Effects of Stevioside in Type 2 Diabetic Subjects. *Metabolism*, Vol 53, No 1 (January), 2004: pp 73-6.
- Chan et.al., 2000. A double-blind placebo-controlled study of the effectiveness and tolerability of oral stevioside in human hypertension. *J Clin Pharmacol*, 50, 215-20.
- Sekihashi H, Saitoh H, Sasaki Y. 2002. Genotoxicity studies of stevia extract and steviol by comet assay. *J Toxicol Sci.* 2002 Dec;27 Suppl 1:1-8.
- Carakostas M, et al. Overview: the history, technical function and safety of rebaudioside A, a naturally occurring steviol glycoside, for use in food and beverages. *Food and Chemical Toxicology*. 2008; 46:S1-S10.
- Rajesh P et.al., 2010. Effect of Stevia rebaudiana Bertoni ethanolic extract on anti-cancer activity of Erlisch's Ascites carcinoma induced mice. *Journal of Current biotica*. 2010;3(4).
- Jayaraman S et.al., 2008. In-vitro antimicrobial and antitumor activities of Stevia rebaudiana leaf extracts. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 2008;7(4);1143-9