

POTENSI DAUN STEVIA (*STEVIA REBAUDIANA*) SEBAGAI ANTIDIABETES: STUDI LITERATURE REVIEW

Siti Pandanwangi TW¹, Ade Joharudin², Allifia Nanda Camelya Dewi^{3*}
^{1,2,3}Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas YPIB Majalengka
Email Korespondensi: allifianandacamelyadewi@gmail.com

Abstrak

*Diabetes melitus merupakan salah satu penyebab kematian tertinggi di dunia. Tingginya kasus diabetes melitus disebabkan oleh kadar gula darah yang tidak terkontrol dalam tubuh, pola makan yang tidak sehat seperti pemanis buatan yang dikonsumsi oleh penderita diabetes juga dapat memicu peningkatan kadar glukosa dalam darah. Stevia (*Stevia rebaudiana*) merupakan pemanis alami yang memiliki berbagai macam bahan aktif yang berpotensi sebagai agen terapi alternatif seperti steviosida dan rebaudiosida serta bahan aktif lainnya yang dapat menurunkan kadar glukosa darah dalam tubuh. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk memberikan wawasan tentang potensi penggunaan stevia sebagai pengobatan alternatif untuk diabetes melitus. Diabetes melitus merupakan salah satu penyebab kematian tertinggi di dunia. Metode penelitian yang digunakan adalah studi literatur yang berasal dari dua sumber, yaitu PubMed dan Google Scholar, dengan menggunakan metode PICO dan Mesh dengan kriteria inklusi dalam pemilihan literatur yang digunakan adalah artikel dan jurnal yang mengkaji potensi daun *Stevia rebaudiana* sebagai antidiabetes, baik nasional maupun internasional yang relevan dengan mencantumkan kata kunci 'Diabetes', 'Antidiabetes', 'Stevia rebaudiana', 'Daun Manis', 'Gula Darah' dengan rentang tahun 2017-2024 dan kriteria eksklusi yang tidak termasuk dalam pemilihan jurnal yang meliputi judul yang tidak sesuai, jurnal berbayar, jurnal duplikasi, teks tidak lengkap dan tidak sesuai topik. Hasil review didapatkan jurnal dari Google Scholar sebanyak 17.000 jurnal dan dari PubMed sebanyak 33 jurnal setelah dilakukan penyaringan didapatkan 30 jurnal yang memenuhi syarat. Kesimpulannya menunjukkan bahwa *Stevia rebaudiana* memiliki potensi untuk pengobatan diabetes melitus.*

Kata Kunci: Diabetes Melitus, Daun Stevia, Review, Antidiabetes

Abstract

*Diabetes mellitus is one of the leading causes of death worldwide. The high prevalence of diabetes mellitus is caused by uncontrolled blood sugar levels in the body. Unhealthy dietary habits, such as the consumption of artificial sweeteners by diabetics, can also trigger an increase in blood glucose levels. Stevia (*Stevia rebaudiana*) is a natural sweetener that*

Received: Juni 2025

Reviewed: Juni 2025

Published: Juni 2025

Plagiarism Checker No 234

Prefix DOI : Prefix DOI :
10.8734/Nutricia.v1i2.365

Copyright : Author

Publish by : Nutricia



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

*contains various active compounds with potential as alternative therapeutic agents, such as stevioside and rebaudioside, as well as other active ingredients that can lower blood glucose levels in the body. The aim of this study is to provide insight into the potential use of stevia as an alternative treatment for diabetes mellitus. The research method used was a literature review from two sources, PubMed and Google Scholar, employing the PICO and MeSH methods. The inclusion criteria for selecting the literature were articles and journals examining the potential of Stevia rebaudiana leaves as an antidiabetic agent, both national and international, relevant to the topic, using keywords such as 'Diabetic', 'Antidiabetic', 'Stevia rebaudiana', 'Sweet Leaf', and 'Blood Sugar', with a publication range from 2017-2024. The exclusion criteria excluded journals with irrelevant titles, paid journals, duplicate journals, incomplete texts, and off-topic content. The review results initially identified 17,000 journals from Google Scholar and 33 journals from PubMed. After screening, 30 eligible journals were selected. The conclusion indicates that Stevia rebaudiana has potential as a treatment for diabetes mellitus. **Keywords:** Diabetes Mellitus, Stevia Leaf, Review, Antidiabetic*

1. PENDAHULUAN

Diabetes melitus menjadi salah satu penyakit penyebab kematian terbesar di dunia. Diabetes Melitus (DM) merupakan salah satu penyakit dengan tingkat morbiditas dan mortalitas yang tinggi, sehingga harus diketahui sedini mungkin untuk mencegah terjadinya komplikasi. Berdasarkan WHO (2021) pada tahun 2022, 14% orang dewasa berusia 18 tahun ke atas mengidap diabetes, meningkat dari 7% pada tahun 1990. Lebih dari separuh (59%) orang dewasa berusia 30 tahun ke atas yang mengidap diabetes tidak mengonsumsi obat untuk diabetes mereka pada tahun 2022. Pada tahun 2021 diabetes merupakan penyebab langsung dari 1,6 juta kematian dan 47% dari semua kematian akibat diabetes terjadi sebelum usia 70 tahun. *International Diabetes Federation* (IDF) pada tahun 2017 melaporkan bahwa jumlah pasien DM di dunia pada tahun 2017 mencapai 425 juta orang dewasa berusia antara 20-79 tahun (Kusnanto et al., 2019). Sementara pada tahun 2018 prevalensi diabetes Indonesia sebanyak 2,0% (Maulidah et al., 2021).

Diabetes melitus merupakan salah satu kelompok penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia kronis yang diakibatkan oleh defek pada sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya (Ahmad & Ahmad, 2018). Defisiensi hormon insulin menyebabkan terganggunya proses biokimia dalam tubuh, yaitu penurunan penyerapan glukosa ke dalam sel dan peningkatan glukosa dari hati ke sirkulasi. Manifestasi jangka panjang dari diabetes melitus dapat menyebabkan beberapa komplikasi baik mikrovaskular maupun makrovaskular (Mutmainah et al., 2021). DM terbagi 2 jenis, yaitu DM tipe 1 yang merupakan kondisi dimana terjadi defisiensi produksi insulin oleh pankreas, kondisi ini hanya dapat diatasi dengan insulin. Sedangkan DM tipe 2 terjadi akibat ketidakmampuan tubuh untuk merespon secara tepat aktivitas insulin yang diproduksi oleh pankreas (resisten insulin), sehingga tidak tercapai kadar glukosa normal dalam darah (Mutmainah et al., 2021). Selain terapi farmakologi dan obat-obatan kimia, terdapat cara lain pengobatan diabetes yaitu

dengan pengobatan dengan tumbuhan herbal seperti kayu ular, daun sambiloto, lidah buaya, kayu manis dan daun stevia (Uzair et al., 2018).

Senyawa alami dari tanaman stevia dapat berkontribusi dalam meningkatkan pemanfaatan glukosa darah, meningkatkan sensitivitas insulin hingga memperbaiki profil lipid (Kurek et al., 2023). *Stevia rebaudiana* adalah tanaman perdu tahunan herba yang termasuk dalam famili *Asteraceae*, tanaman ini berasal dari beberapa wilayah seperti Brazil dan Paraguay (Nabi et al., 2023). Stevia dikenal luas sebagai daun manis dengan rasa 30 hingga 300 kali lebih manis dari gula alami (Sari et al., 2019). Beberapa masyarakat menggunakan stevia sebagai pemanis alami yang rendah kalori dan mampu menurunkan kadar glukosa darah karena mengandung steviosida, rebausida, dan sejumlah antioksidan. Rasa manis yang ada pada stevia berasal dari zat glikosida penpenik yang disebut steviol. Senyawa steviosida pada stevia mampu menghambat penyerapan glukosa di usus dan pembentukan glukosa di hati dengan mengubah aktivitas enzim yang berperan dalam sintesis glukosa sehingga kadar glukosa dalam plasma darah berkurang (Mutmainah et al., 2021). Berbagai penelitian tentang daun stevia menunjukkan aktivitas selain sebagai antidiabetik, antimikroba, antikariogenik, antijamur, antioksidan, hipotensi, antiinflamasi, antihipertensi dan antitumor (Pandey, 2018). Dalam pemanfaatan *Stevia rebaudiana* sebagai terapi alternatif diabetes dan mengatasi komplikasi diabetes serta pengganti gula yang didasari oleh beragam penelitian dan percobaan ilmiah, *review* artikel ini berupaya untuk memberikan informasi dan wawasan mengenai potensi stevia sebagai antidiabetik. Upaya ini memiliki tujuan untuk memberikan pengetahuan yang didasari dengan bukti ilmiah guna kemajuan yang berkelanjutan dan sebagai alternatif dalam bidang penelitian yang berkaitan dengan antidiabetes.

2. METODE

Metode yang digunakan dalam penyusunan ulasan artikel ini adalah studi literatur. Penulis mengambil data yang dipublikasikan dari tahun 2017-2024 baik secara nasional maupun internasional dengan kata kunci “Diabetes”, “Antidiabetes”, “Stevia rebaudiana”, “Daun Manis”, “Gula Darah” dan kombinasi dari istilah-istilah tersebut. Database elektronik yang diperoleh secara online diakses melalui PubMed dan Google Scholar dengan metode PICO dan Mesh untuk proses pencarian literatur. Kemudian artikel yang diperoleh dihitung dan duplikatnya dikeluarkan, kemudian artikel yang telah disaring dihitung dan dianalisis. Perangkat lunak seperti Mendeley digunakan dalam proses ini.

Kriteria inklusi dalam pemilihan literatur yang digunakan adalah artikel dan jurnal yang meneliti potensi daun Stevia rebaudiana sebagai antidiabetes, baik yang relevan secara nasional maupun internasional dengan mencantumkan kata kunci “Diabetes”, ‘Antidiabetes’, ‘Stevia rebaudiana’, ‘Daun Manis’, ‘Gula Darah’ dan kombinasi dari istilah-istilah tersebut. Literatur yang digunakan adalah bahasa Indonesia dan bahasa Inggris dengan rentang tahun 2017-2024. Kriteria eksklusi yang tidak dimasukkan dalam pemilihan jurnal meliputi judul yang tidak sesuai, jurnal berbayar, jurnal duplikat, jurnal yang tidak relevan, teks yang tidak lengkap dan di luar topik. Selain itu, jurnal-jurnal tersebut diverifikasi dengan metode yang digunakan, yaitu mengeliminasi jurnal dengan metode penelitian literatur *review*. Kemudian dilakukan penyaringan kembali untuk menentukan jurnal yang memiliki kelayakan. Diperoleh 30 artikel yang akan dianalisis.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Diabetes Melitus (DM) merupakan penyakit serius dan kronis yang terjadi ketika pankreas tidak dapat memproduksi cukup insulin (sebuah hormon yang mengatur gula dalam darah atau glukosa) atau ketika tubuh tidak bisa secara efektif menggunakan insulin. Diabetes dapat mempengaruhi berbagai organ sistem dalam tubuh dalam jangka waktu tertentu yang disebut

komplikasi. Komplikasi dari diabetes dapat diklasifikasikan sebagai mikrovaskuler dan makrovaskuler (Rif'at et al., 2023).

Diabetes menjadi perhatian global yang menyebabkan kematian hampir setengah dari semua kematian dan menurut WHO penyakit ini menempati urutan ke tujuh diantara semua penyebab kematian global hingga 2030 (Mathers & Loncar, 2006). Penderita diabetes melitus diharuskan melakukan pengendalian kadar gula dalam darah dengan menjaga aturan pola makan agar kadar gula dalam darah tetap terkontrol. Berbagai macam makanan sangat penting untuk diperhatikan karena menentukan peningkatan naiknya kandungan gula darah. Kandungan gula darah akan menambah drastis setelah memakan makanan yang mengandung karbohidrat atau gula di dalamnya. Oleh sebab itu, diperlukan pengganti gula untuk mengontrol kadar gula darah (Nurrahman et al., 2024). Salah satu alternatif untuk mengontrol kadar gula darah yaitu dengan mengganti gula, salah satunya dengan ekstrak daun stevia (Vasuki et al., 2022).

Stevia rebaudiana termasuk dalam keluarga *Asteraceae* yang berasal dari timur laut Paraguay, tetapi dibudidayakan di daerah lain di seluruh dunia seperti Eropa, Asia, dan Amerika Utara. *Stevia rebaudiana* adalah tanaman perdu semi-basah tahunan yang mencapai tinggi hingga 30 cm atau bahkan 65 cm, dan pada saat matang dapat mencapai 80 cm. Memiliki batang berkayu tegak dengan daun berbentuk lanset hingga oblong lanset. Permukaan daun sedikit bersifat kelenjar dengan dua ukuran trikoma yang berbeda. Pembungaan berupa cima dari korimbos yang mengandung lima bunga tabung kecil berwarna putih. Buah berupa akhena dengan satu biji dan memiliki pappus berbulu. *Stevia* tumbuh baik pada suhu siang hari 20-28°C dan suhu malam 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 (Pandey, 2018). *Stevia rebaudiana* sebagai pemanis alami pertama non-kalori, memiliki manfaat terapeutik yang meliputi antihipertensi, antidiabetik, antiinflamasi, antitumor, antioksidan, antidiare, diuretik dan imunomodulator (Vasuki et al., 2022). Kandungan rasa manis pada daun stevia berasal dari kandungan glikosida yang terdiri dari 2 komponen utama yaitu steviosida (3-10% dari berat kering daun) dan rebaudiosida (1-3% dari berat kering daun). Daun kering stevia mempunyai tingkat kemanisan 2,5 kali dari sukrosa (gula tebu) (June & June, 2024). Rasanya yang manis berhubungan dengan glikosida steviol yang biasa digunakan sebagai pemanis non-kalori dan pengganti gula. 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 (Putu et al., 2023).

Efektivitas *Stevia rebaudiana* dalam aktivitas antidiabetik membuka peluang untuk penemuan-penemuan dalam pengembangan alternatif terapi sekaligus pengganti gula pada pasien diabetes melitus. Hasil review diperoleh jurnal berasal dari google scholar sebanyak 17.000 jurnal dan dari PubMed sebanyak 33 jurnal setelah dilakukan screening dengan metode PICO dan Mesh serta kriteria inklusi dan eksklusi diperoleh 30 jurnal yang memenuhi persyaratan. Analisa terhadap penelitian dan pengembangan stevia disajikan dalam Tabel 1.

Author	Title : Anti-Hiperglikemik Teh Celup Herbal Kombinasi <i>Fragaria x ananassa</i> , <i>Camellia sinensis</i> , <i>Stevia rebaudiana</i> Melalui Mekanisme Antioksidan pada Mencit Gangguan Metabolik yang Diinduksi Aloxan

Ni Made Dwi Sandhiutami, Yuslia Noviani, Milla Fitri Amalia, Rafif Fadhlurrahman Ahmad (2023)	Method : Uji aktivitas anti-hiperglikemik dilakukan dengan metode induksi aloksan (300 mg/kgBB) pada hewan coba mencit yang dibagi menjadi 6 kelompok, yaitu kelompok normal, kelompok negatif, kelompok positif (glibenklamid), dan 3 kelompok dosis teh celup herbal kombinasi daun stroberi, teh dan stevia (15,6; 31,2; 62,4 mg/20 gBB). Pengukuran kadar malondialdehid dilakukan dengan metode TBARS (Wills) dan SOD dengan metode Adrenochrome Assay. Kadar glukosa darah mencit diamati pada hari ke-0, 4, 11 dan 18 dengan metode enzimatik glucose oxidase strip glucometer. Histopatologi pankreas dilakukan menggunakan pewarnaan Hematoksilin-Eosin. Result : Hasil pengujian menunjukkan bahwa persentasi penurunan kadar glukosa darah teh celup herbal kombinasi daun stroberi, teh, stevia kelompok dosis uji 15,6 mg/20gBB; 31,2 mg/20gBB; 62,4 mg/20gBB secara berturut-turut yaitu 9,74%; 13,79%; 20,76%. Dosis 62,4 mg/20gBB memiliki aktivitas sebagai antioksidan dan anti-hiperglikemik yang lebih baik daripada dosis lain dan pada gambaran histopatologi menunjukkan bahwa teh celup herbal kombinasi tiga daun tersebut dapat memperbaiki Pulau Langerhans mencit (Sandhiutami et al., 2023).
Keri Lestari, Abdurahman Ridho, Nuning Nurcayani, Zelika Mega Ramadhania, Melisa Intan Barliana (2019)	Title : <i>Stevia rebaudiana Bertoni</i> Leaves Extract as a Nutraceutical with Hypoglycemic Activity in Diabetic Rats Method : Tikus Wistar jantan diberi pakan tinggi lemak, tinggi karbohidrat, dan tinggi serat. pakan karbohidrat dan larutan gula selama 74 hari untuk menginduksi tikus model diabetes. Hewan-hewan tersebut kemudian dibagi menjadi lima kelompok yang terdiri dari kelompok kontrol negatif yang diberi perlakuan Pulvis Gom Arabicum 2%; kelompok kontrol positif yang diberi perlakuan Metformin 45 mg/kg berat badan (BB); dan tiga kelompok kontrol positif yang diberi perlakuan Metformin 45 mg/kg berat badan (BB). Kelompok uji yang diberi ekstrak air daun <i>S. rebaudiana Bertoni</i> dengan dosis 3,125, 6,25 dan 12,5mg/kg BB selama 36 hari. Glukosa darah diukur pada hari ke-14, 28 dan 36. Result : Kadar glukosa darah selama 36 hari secara signifikan ($p=0,043$) lebih rendah pada kelompok yang diobati dengan ekstrak daun <i>S.rebaudiana Bertoni</i>. Analisis Newman-Keuls lebih lanjut menunjukkan bahwa aktivitas hipoglikemik ekstrak daun <i>S.rebaudiana Bertoni</i> bergantung pada dosis (Lestari et al., 2019).
Marjan Ajami, Maryam Seyfi, Fatemeh Abdollah Pouri Hosseini, Parisa Naseri, Aynaz Velayati, Fahimeh	Title : Effects of stevia on glycemic and lipid profile of type 2 diabetic patients:A randomized controlled trial Method : Uji klinis double-blind dilakukan pada 34 pasien diabetes tipe 2. Pasien-pasien ini dibagi menjadi dua kelompok, yaitu kelompok stevia (n=15) (menerima 1 cangkir ekstrak stevia 2% - teh manis dalam tiga kali makan) dan kelompok non-stevia (n=19) (menerima satu tablet pemanis sukralosa) setiap hari selama delapan minggu. Respons glikemik dan profil lipid peserta dinilai. Selanjutnya, tinggi badan, berat badan, dan indeks massa tubuh

Mahmoudnia, Malihe Zahedirad, Majid Hajifaraji (2020)	(IMT) peserta diukur serta asupan makanan mereka pada awal dan akhir penelitian.
	Result : Tidak ada perbedaan signifikan dalam kadar gula darah puasa (FBS) antara kadar awal dan setelah dua jam pada peserta. Selain itu, tidak ditemukan perbedaan signifikan dalam kadar insulin, hemoglobin glikosilasi (HbA1C), dan lipid antara kedua kelompok (Ajami et al., 2020).
Raafat A. Abdel-Aal, Mahran S. Abdel-Rahman, Soad Al Bayoumi, Laila A. Ali (2021)	Title : Effect of stevia aqueous extract on the antidiabetic activity of saxagliptin in diabetic rats
	Method : Diabetes diinduksi pada tikus dengan injeksi intraperitoneal streptozotocin dan nikotinamida. Hewan dibagi menjadi lima kelompok, masing-masing berisi delapan tikus. Kelompok I: meliputi kontrol negatif dan kelompok II: meliputi kontrol diabetes yang menerima salin. Kelompok III: meliputi tikus diabetes yang menerima ekstrak air stevia 400mg/kg/hari. Kelompok IV: meliputi tikus diabetes yang menerima saxagliptin 10mg/kg/hari. Kelompok V: meliputi tikus diabetes yang menerima stevia 400mg/kg+saxagliptin 10mg/kg. Asupan makanan dan air diukur setiap hari sementara berat badan diukur setiap minggu. Setelah 3 minggu, hewan dikorbankan dan sampel darah dan jaringan dikumpulkan. Glukosa darah puasa (FBG), insulin serum, dipeptidyleptidase-4 serum (DPP-4), TC, TGS, LDL, HDL, GSH dan MDA diukur pada tikus yang diberi perlakuan dan kontrol dengan metode kolorimetri dan ELISA.
	Result : Stevia dengan saxagliptin menghasilkan penurunan FBG yang lebih signifikan. Sementara insulin serum meningkat secara signifikan pada kelompok stevia, kelompok yang diberi saxagliptin, dan kombinasinya. DPP-4 serum menurun secara signifikan pada semua kelompok yang diberi, terkait profil lipid, stevia dan saxagliptin secara signifikan menurunkan TC, TG, dan LDL serta meningkatkan HDL. Baik stevia maupun saxagliptin secara signifikan menurunkan MDA dan meningkatkan GSH dibandingkan dengan tikus diabetes. Selain itu, stevia secara signifikan meningkatkan efek antidiabetik saxagliptin (Abdel-Aal et al., n.d.)
Fatma Hussain, Javaria Hafeez (2021)	Title : Therapeutic Attributes of <i>Stevia rebaudiana</i> Leaves in Diabetic Animal Model
	Method : Dosis tunggal aloksan monohidrat diberikan untuk menginduksi Diabetes melitus pada tikus. Perlakuan ekstrak tanaman bersama dengan obat sintesis glibenklamid diberikan kepada tikus selama sekitar 28 hari untuk memeriksa khasiatnya (antidiabetik, antioksidan, antihiperlipidemia, hepatoprotektif dan renoprotektif) dengan menggunakan kit yang tersedia secara komersial.
	Result : Pengobatan menunjukkan penurunan yang signifikan pada glukosa darah, hemoglobin terglikasi HbA1c, dan peningkatan insulin, meskipun tidak dapat menormalkan biomarker ini setelah 28

	hari pengobatan. Aktivitas katalase (CAT) dipulihkan tetapi tidak meningkat secara signifikan dalam kasus Superoksida Dismutase (SOD) dan Glutathione Tereduksi (GSH). Perubahan pada produk peroksidasi lipid tidak terlalu berarti. Konsumsi <i>Stevia rebaudiana</i> secara signifikan mengurangi kadar Alanine Transaminase (ALT) dan Aspartate Transaminase (AST), namun, perubahan pada Gamma-Glutamyl Transpeptidase (GGT), dan Total Protein (TP) tidak signifikan. Demikian pula, pengobatan dengan <i>Stevia rebaudiana</i> mengurangi urea serum, kreatinin, dan albumin urin pada hewan penderita diabetes (Hussain & Hafeez, 2021).
H. M. S. Al-Hamdani, Assist. Prof. (2019)	Title : Effect Of Stevia Leaves Consumption On Sugar and Other Blood Characters in Diabetes-Induced Mice Method : 40 tikus dengan berat berkisar 30-35 mg per penderita diabetes disuntik secara intravena injeksi aloksan dosis 40 mg/kg berat badan ke dalam tabung lambung kecuali untuk kelompok kontrol (kontrol non-diabetes) dan dibiarkan selama satu minggu untuk mengonfirmasi diabetes mereka. Hewan-hewan tersebut dibagi secara acak menjadi 5 kelompok dengan 8 tikus per kelompok; hewan-hewan tersebut diberi diet standar dengan pasokan air pada kelompok 1 (kontrol non-diabetes) dan kelompok 2 (kontrol diabetes), sedangkan kelompok 3, 4, dan 5 diberi diet standar dan berbagai konsentrasi 300, 400, dan 500 mg/dl/hari masing-masing ekstrak air bubuk daun stevia selama tiga minggu. Setelah 3 minggu, dilakukan pengambilan sampel darah untuk mengukur kadar gula darah, kolesterol, trigliserida, dan parameter darah lainnya. Kandungan steviol glikosida, steviosida, dan rebaudiosida A dalam daun stevia dianalisis menggunakan HPLC. Result : Penurunan signifikan ditemukan pada kadar gula darah, kolesterol, lemak total, dan kadar yang sama pada ciri darah lainnya pada kelompok 3 dan 4 dibandingkan dengan kelompok 2. Hasil penelitian juga menunjukkan bahwa pemberian ekstrak air Stevia pada konsentrasi 300 dan 400 mg/kg berat badan, kadar gula darah secara statistik dan langsung berkurang pada semua kelompok tikus yang diinduksi diabetes. Hal ini juga menyebabkan penurunan kolesterol dan trigliserida secara statistik. Terdapat pula peningkatan signifikan secara statistik pada karakteristik darah lainnya pada tikus diabetes, ditemukan pula bahwa daun tanaman stevia mengandung 7,86, 5,28 dan 2,58% untuk glikosida steviol, steviosida dan rebaudiosida masing-masing yang diukur dengan teknik HPLC (H. M. S. Al-Hamdani, 2019).
Sepgiarno Ambar Pradini, Petrus Rizky Pambudi, Farah Ayu Dinah (2017)	Title : Uji Efek Antidiabetik Kombinasi Ekstrak Etanol Daun Stevia (<i>Stevia Rebaudiana Bert.</i>) Dan Daun Sambiloto (<i>Andrographis folium</i>) Pada Tikus Jantan Galur Wistar Yang Diinduksi Aloksan Method : Hewan uji sebanyak 40 ekor dibagi menjadi 8 kelompok yaitu: normal, negatif (CMC-Na), positif (glibenklamid dosis 1,26mg/kgBB), sambiloto dosis 20,5mg/kgBB (SA 100), stevia dosis 100mg/kgBB (ST 100), STSA 75:25, STSA 50:50 dan STSA 25:75.

	Semua Kelompok kecuali kelompok normal diinduksi alokan dosis 175mg/kgBB pada hari ke-0, dilanjutkan dengan perlakuan hewan uji dari hari ke-1 sampai hari ke-14 Result : Data yang diperoleh berupa kadar gula darah pada hari ke-0, hari ke-7 dan hari ke-14 dan diukur menggunakan metode GOD-PAP. Data yang diperoleh diuji normalitasnya menggunakan Shapiro-Wilk Test dilanjutkan uji ANOVA (Analysis of Varians) dengan ($\alpha=0,05$). Kombinasi ekstrak etanol daun stevia dan daun sambiloto dapat menurunkan kadar glukosa darah secara signifikan ($p<0,05$), untuk dosis optimalnya yaitu dosis STSA 75:25 dengan persentase daya hipoglikemik sebesar 23% (Ambar Pradini et al., 2017).
Flori R. Sari, Saiful Anwar, Djamal Alfian, Hari Hendarto, Chris Adhiyanto, Auliya Yasmin Uzair, Rissa Rizkiia Z. and Siti Abidah Farhani (2019)	Title : Daily intake of liquid sweetener from <i>Stevia rebaudiana</i> extract improves chronic diabetes mellitus in the streptozotocin-induced rat Method : Diabetes diinduksi dengan suntikan tunggal intra-peritoneal Streptozotocin dengan dosis 50 mg/kg BB pada tikus Sprague-Dawley jantan berusia 8-10 minggu. Kadar glukosa darah diukur pada lima hari setelah penyuntikan STZ dalam kondisi tidak berpuasa. Tikus diabetes didefinisikan sebagai tikus dengan kadar glukosa darah lebih tinggi dari 250 mg/dl. Tikus diabetes dialokasikan secara acak ke dalam kelompok diabetes dan kelompok perlakuan. Pemanis Cair Mengandung <i>Stevioside</i> (SCLS) diberikan secara oral sekali sehari dengan dosis setara dengan 40 mg/kg BB <i>stevioside</i> sesuai dengan pedoman perusahaan untuk kelompok tikus diabetes selama 84 hari (S, n=4). Kelompok diabetes yang disesuaikan dengan usia sebagai kontrol positif (D, n=4) dan kelompok normal sebagai kontrol negatif (N, n=4) diberi air suling (DW). Selama protokol, tikus tidak diberi diet khusus dan diberi akses bebas terhadap makanan dan air. Keluaran urin dikumpulkan dari semua tikus menggunakan kandang metabolik. Urin yang terkumpul disentrifugasi pada 5000 rpm selama 15 menit dan supernatan kemudian dipindahkan ke tabung 15 ml untuk analisis lebih lanjut. Kadar glukosa darah non-puasa diukur pada hari ke-1, ke-28, ke-56, dan ke-84 dari ekor tikus menggunakan chip Medi-safe. Profil lipid, termasuk kolesterol total, trigliserida, dan kadar lipid densitas tinggi (HDL) dalam plasma darah, diukur sesuai petunjuk protokol pada hari ke-1 dan ke-84 menggunakan kit. Result : Kadar glukosa darah secara bertahap mengalami penurunan dari hari ke-1 hingga hari ke-84 pada penderita diabetes. <i>Stevioside</i> Containing Liquid Sweetener (SCLS) secara signifikan menurunkan kadar kolesterol total plasma pada hari ke 84. Sebaliknya, tidak ada yang signifikan perbedaan kadar HDL dan trigliserida yang diamati diantara kelompok (Sari et al., 2019)
Mutmainah, Yohanes Martono, Ika Puspitaningru	Title : Leaf Extract Microencapsulation of <i>Stevia rebaudiana</i> Bert Using Inulin- Chitosan as Anti- Diabetes Diet Method : Mikroenkapsulasi ekstrak daun stevia dibuat dalam sistem emulsi dengan rasio enkapsulasi inulin:kitosan sebesar 25:75b/b.

m, Lia Kusmita (2021)	Kitosan dilarutkan dalam asam asetat 1% kemudian ditambahkan pengemulsi Tween 80 1%. Selanjutnya inulin dimasukkan ke dalam larutan kitosan dan dihomogenkan menggunakan Homogenizer Ultra Turrax® T50 Basic dengan kecepatan 5000 rpm selama 5 menit. Selanjutnya proses mikroenkapsulasi ekstrak daun stevia dilakukan dengan metode spray dryer pada feed rate 15 ml/menit dan suhu inlet 120°C. Tikus yang telah berpuasa selama 12 jam dan telah diukur kadar gula darah puasanya, kemudian diberi pakan perlakuan (mikroenkapsulasi ekstrak daun stevia) dosis 100; 300 dan 700 mg/kg berat badan dengan pemberian minum secara ad libitum (tidak terbatas). Selanjutnya, tikus diukur kadar gula darahnya setelah makan. Sebagai kontrol positif, Glibenklamid diberikan dosis 0,45 mg/kg Berat Badan selama 6 hari. Result : 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 (Mutmainah et al., 2021)
Jakub Michal Kurek, Joanna Mikołajczyk-Stecyna, Zbigniew Krejpcio (2023)	Title : Steviol glycosides from <i>Stevia rebaudiana</i> Bertoni mitigate lipid metabolism abnormalities in diabetes by modulating selected gene expression - An in vivo study Method : Efek pemberian suplemen steviol glikosida terhadap ekspresi gen diteliti secara in vivo dengan menggunakan 56 tikus Wistar jantan. Tikus-tikus tersebut diberi diet tinggi lemak dan suntikan streptozotocin untuk menyebabkan resistensi insulin dan diabetes. PCR kuantitatif real-time digunakan untuk memeriksa ekspresi gen Glut4, Pparg, Cebpa, Fasn, Lpl, dan Egr1 pada jaringan perifer (jaringan adiposa, otot rangka, dan hati). Penelitian dilakukan pada efek glikosida steviol (rebaudioside A dan stevioside) pada berbagai dosis pada ekspresi gen. Kelompok kontrol dan kelompok yang menerima obat anti-diabetes metformin juga disertakan dalam penelitian ini. Ukuran kelompok yang relatif kecil dan fakta bahwa ekspresi gen diukur pada tingkat mRNA adalah dua keterbatasan percobaan, yang mungkin tidak selalu berkorelasi dengan ekspresi protein. Result : Adiposa, hati, dan otot rangka adalah tiga jaringan di mana penambahan glikosida steviol (stevioside dan rebaudioside A) memiliki efek yang bergantung pada dosis pada ekspresi gen yang terkait dengan metabolisme glukosa dan lipid, termasuk Glut4, Cebpa, dan Fasn. Tidak ada perbedaan yang signifikan secara statistik dalam ekspresi gen Pparg, yang mengatur respons dan diferensiasi lipid seluler, antara kelompok yang diobati dengan steviol glikosida dan kelompok kontrol. Jika dibandingkan dengan tikus sehat, jaringan adiposa tikus diabetes menunjukkan penurunan

	yang signifikan dalam ekspresi gen Fasn, yang terlibat dalam sintesis asam lemak. Efek ini tidak secara efektif diatur oleh suplementasi metformin atau steviol glikosida. Ekspresi gen Lpl, tidak secara khusus disebutkan dalam hasil yang diberikan (Kurek et al., 2023)
Surya C, S. Rajeshkumar, T. Lakshmi, Anitha Roy (2022)	Title : Antidiabetic Activity of Piper Longum and Antidiabetic Activity of Piper Longum and Stevia Herbal Formulation Method : Penghambatan lpha-amilase ditentukan dengan mengukur jumlah maltosa yang dibebaskan selama percobaan. Konsentrasi nanopartikel yang berbeda (10, 20, 30, 40, 50 L.) diinkubasi terlebih dahulu dengan 100 L larutan amilase (1U/mL) pada suhu kamar selama 30 menit. Reagen DNSA ditambahkan untuk menghentikan reaksi dan larutan dipanaskan dalam penangas air selama 5 menit. Kontrol dipertahankan dengan mengganti ekstrak enzim dalam jumlah yang sama dengan buffer natrium fosfat yang dipertahankan pada nilai pH 6,9. Result : Grafik batang menggambarkan aktivitas antidiabetik dari formulasi herbal piper longum dan stevia. Dalam berbagai konsentrasi dalam L. Konsentrasi 100 L menunjukkan 45% penghambatan, konsentrasi 20 L menunjukkan 50% penghambatan, konsentrasi 30 L menunjukkan 65% penghambatan, konsentrasi 400 L menunjukkan 70% penghambatan dan konsentrasi 500 L menunjukkan 80% penghambatan (C et al., 2022)
Jakub Michal Kurek, Ewelina Król, Halina Staniek and Zbigniew Krejpcio (2022)	Title : Steviol Glycoside, L-Arginine, and Chromium(III) Supplementation Attenuates Abnormalities in Glucose Metabolism in Streptozotocin-Induced Mildly Diabetic Rats Fed a High-Fat Diet Method : Percobaan dilakukan pada 110 tikus Wistar jantan, 100 di antaranya diberi makan HFD untuk menginduksi resistensi insulin, diikuti dengan suntikan streptozotocin intraperitoneal untuk menginduksi diabetes tipe 2 ringan. Setelah konfirmasi hiperglikemia, tikus dibagi menjadi beberapa kelompok. Tiga kelompok berfungsi sebagai kontrol: diabetes yang tidak diobati, diabetes yang diobati dengan metformin (300 mg/kg BB), dan kelompok sehat. Delapan kelompok diberi makan HFD yang diperkaya dengan stevioside atau rebaudioside A (2500 mg/kg BB) yang dikombinasikan dengan L-arginine (2000 atau 4000 mg/kg BB) dan Cr(III) (1 atau 5 mg/kg BB) selama enam minggu Result : Hasil penelitian menunjukkan bahwa suplementasi dengan SG (ST dan RA) yang dikombinasikan dengan L-arg dan Cr(III) dapat meningkatkan kadar glukosa darah pada tikus dengan diabetes tipe 2 ringan. Lebih jauh lagi, ST lebih efektif dalam meningkatkan kadar glukosa darah, indeks resistensi insulin, dan konsentrasi kolesterol lipoprotein densitas sangat rendah (VLDL-C) daripada RA. Meskipun suplementasi L-arg dan Cr(III) tidak secara independen memengaruhi sebagian besar indeks karbohidrat dan lipid darah, suplementasi tersebut lebih jauh meningkatkan beberapa biomarker ketika dikombinasikan, khususnya dengan ST. Khususnya, dampak menguntungkan ST pada penilaian model homeostatis - resistensi

	insulin (HOMA-IR) dan pada indeks pemeriksaan sensitivitas insulin kuantitatif (QUICKI) diperkuat saat dicampur dengan dosis tinggi L-arg(Kurek et al., 2022).
Uswatun Hasanah Zaidan, Nur Izzati Mohamad Zen, Nor Aida Amran, Suhaili Shamsi, Siti Salwa Abd Gani (2019)	Title : Biochemical evaluation of phenolic compounds and steviol glycoside from <i>Stevia rebaudiana</i> extracts associated with in vitro antidiabetic potential Method : Kandungan total fenolik (TPC) dan flavonoid (TFC) ekstrak dikuantifikasi, sedangkan aktivitas antidiabetik ekstrak ditentukan dengan uji penghambatan α-amilase dan α-glukosidase. Sebagai hal yang menarik, TFC ditemukan hadir pada konsentrasi tertinggi dalam ekstrak etanol (10,91 mg QE/g), sedangkan keberadaan TPC tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan antara ekstrak air (6,65 mg GAE/g) dan pelarut organik lainnya. Sehubungan dengan potensi antidiabetik, efek ekstrak dalam menghambat aktivitas α-amilase dan α-glukosidase diteliti secara in vitro. Result : Sehubungan dengan potensi antidiabetik, efek ekstrak dalam menghambat aktivitas α-amilase dan α-glukosidase diteliti secara in vitro. Menariknya, di antara semua ekstrak <i>S. rebaudiana</i>, ekstrak air menunjukkan aktivitas penghambatan α-amilase yang paling signifikan dengan $IC_{50} = 8,63 \mu g/ml$, sebanding dengan obat sintesis, akarbose $IC_{50} = 13,73 \mu g/ml$. Temuan ini menunjukkan bahwa pemulihan fenolik sangat bergantung pada pelarut ekstraksi dan ekstrak air yang menjanjikan sebagai potensi penghambatan α-amilase terbaik dengan pemulihan glikosida steviol terbesar (Zaidan et al., 2019)
Uswa Ahmad and Rabia Shabir Ahmad (2018)	Title : Anti diabetic property of aqueous extract of <i>Stevia rebaudiana</i> Bertoni leaves in Streptozotocin-induced diabetes in albino rats Method : Penelitian ini dilakukan untuk mengeksplorasi efek antidiabetes dari ekstrak air daun <i>Stevia rebaudiana</i> pada tikus albino, diabetes diinduksi dengan pemberian streptozotocin (40 mg/kg berat badan, secara intraperitoneal). Tikus diabetes diberikan ekstrak air stevia pada tingkat dosis yang berbeda (200, 300, 400 dan 500 ppm/kg berat badan) selama 8 minggu; tikus kontrol diberi diet basal selama periode ini. Result : Ekstrak air stevia meningkatkan manajemen kalori dan pengendalian berat badan dengan mengurangi asupan pakan dan penambahan berat badan. Asupan ekstrak stevia menghasilkan penurunan signifikan ($P < 0,05$) pada kadar glukosa darah acak (-73,24%) dan glukosa darah puasa (-66,09%) dan hemoglobin glikosilasi (HbA1c) (5,32%) sementara kadar insulin (17,82 $\mu IU/mL$) dan glikogen hati (45,02 mg/g) meningkat secara signifikan pada tikus diabetes, dibandingkan dengan tikus kontrol diabetes dan non-diabetes setelah periode studi 8 minggu (Ahmad & Ahmad, 2018).
Jin-Young Han, Miey Park, and	Title : <i>Stevia (Stevia rebaudiana)</i> extract ameliorates insulin resistance by regulating mitochondrial function and oxidative stress in the skeletal muscle of db/db mice

Hae-Jeung Lee (2023)	Method : Tikus diberi saline, metformin (200 mg/kg/hari), SE (200 dan 500 mg/kg/hari), dan SV (40 mg/kg/hari) selama 35 hari. Selama pemberian, kami memeriksa kadar glukosa darah puasa dua kali seminggu dan melakukan uji toleransi glukosa oral (OGTT) dan uji toleransi insulin (ITT). Setelah pemberian, kami menganalisis parameter biokimia serum, trigliserida (TG), kolesterol total (TC), enzim insulin dan antioksidan, dan luas penampang serat otot rangka tikus db/db. Western blot dilakukan menggunakan otot rangka tikus untuk memeriksa efek SE (stevia extract) dan SV (stevioside) pada ekspresi protein pensinyalan insulin, fungsi mitokondria, dan stres oksidatif.
	Result : Pemberian SE dan SV menurunkan kadar glukosa darah puasa, OGTT, dan ITT pada tikus db/db. Pemberian tersebut juga menurunkan kadar serum TG, TC, dan insulin sambil meningkatkan kadar superoksida dismutase (SOD) dan glutathione peroksidase (GPx). Menariknya, ukuran serat otot meningkat secara signifikan pada tikus db/db yang diobati dengan SE500 dan SV. Pada otot rangka tikus db/db, pemberian SE dan SV mengaktifkan pensinyalan insulin dengan meningkatkan ekspresi protein substrat reseptor insulin, Akt, dan transporter glukosa tipe 4. Lebih jauh lagi, pemberian SE500 secara nyata meningkatkan ekspresi protein AMP-activated protein kinase-α, sirtuin-1, dan peroxisome proliferator-activated receptor-γ coactivator-10. Pemberian SV secara signifikan mengurangi stres oksidatif dengan menurunkan ekspresi protein 4-hydroxynonenal, heme oxygenase-1, SOD, dan GPx. Selain itu, pemberian SE500 dan SV menekan ekspresi protein terkait apoptosis pada otot rangka tikus db/db (Han et al., 2023).
Noor Rohmah Mayasari, Susetyowati, Mae Sri Hartati Wahyuningsih & Prabususeno (2018)	Title : Antidiabetic Effect of Rosella-Stevia Tea on Prediabetic Women in Yogyakarta, Indonesia Method : Penelitian ini menyelidiki efek teh rosella-stevia dalam menurunkan kadar glukosa darah puasa (GDP) dan glukosa darah 2 jam pasca makan (GDP 2 jam pasca makan) pada wanita prediabetes. Penelitian ini merupakan penelitian kuasi-eksperimental dengan kelompok kontrol dan kelompok perlakuan (teh rosella-stevia). Setiap kelompok terdiri dari 12 wanita prediabetes berusia 30-60 tahun. Teh rosella-stevia (5 g bubuk rosella, 125 mg pemanis stevia) diberikan kepada kelompok perlakuan dua kali sehari selama 14 hari. Result : Konsumsi teh rosella-stevia memengaruhi kadar glukosa darah. Konsumsi teh rosella-stevia secara signifikan menurunkan kadar GDP (dari $111,25 \pm 7,20$ mg/dL menjadi $88,58 \pm 13,19$ mg/dL; $p < 0,01$) tetapi tidak menurunkan kadar GDP 2 jam pasca makan (dari $123,25 \pm 37,61$ mg/dL menjadi $106,92 \pm 18,82$ mg/dL). Tidak ada perbedaan signifikan pada kelompok kontrol (kadar GDP dari $106,00 \pm 5,27$ mg/dL menjadi $102,08 \pm 8,36$, dan kadar GDP 2 jam pasca makan dari $119,83 \pm 16,43$ mg/dL menjadi $128,00 \pm 23,54$ mg/dL) (Mayasari et al., n.d.)

Saraswati AR Mardiah Taniwiryono D (2020)	Title : Formulation Of Ready To Drink (RTD) Made From Roselle (<i>Hibiscus Sabdariffa. L</i>) Tea and Stevia (<i>Stevia rebaudiana</i>) Leaf Safe For Diabetics Method : Tiga formula minuman siap minum (RTD) dibuat dengan menggunakan teh rosella 2% (b/v) dengan daun stevia 0,1, 0,3, dan 0,5% (b/v), kemudian dilakukan analisis mutu sensori meliputi warna merah, rasa manis, rasa pahit, dan off flavor. Formula terpilih adalah RTD yang terbuat dari teh rosella 2% (b/v) dan daun stevia 0,3% (b/v). RTD berwarna merah agak terang, cukup manis, tidak berasa pahit, cukup beraroma tidak sedap, dan total mikroba < 2,5 EAPC (sesuai dengan Standar Regulasi Indonesia untuk sari buah). Kandungan karbohidrat (metode Anthrone) RTD rosella-stevia dan rosella-gula masing-masing 0,1507% dan 1,3293%. Analisis pengaruh RTD rosella-stevia dan rosella-gula terhadap kadar glukosa darah pasien sehat berdasarkan ISO 26642:2010 yang diukur setiap 30 menit selama 90 menit dan menggunakan uji-t. Result : RTD rosella-stevia tidak berpengaruh ($p>0,05$) terhadap peningkatan kadar glukosa darah, sedangkan RTD rosella-gula berpengaruh ($p<0,05$) terhadap peningkatan kadar glukosa darah (Saraswati et al., n.d.).
Erhan Cebeci, Ertan Katirci, Mustafa Karhan, Emin Turkay Korgun (2024)	Title : The immunomodulator effect of <i>Stevia rebaudiana Bertoni</i> mediated by TNF-α and IL-1β in peripheral blood in diabetic rats. Method : Untuk membentuk kelompok diabetes, tikus disuntik secara intraperitoneal dengan STZ dan tikus dengan kadar glukosa darah di atas 200mg/dL 2 hari setelah penyuntikan STZ dimasukkan dalam kelompok diabetes. Untuk membentuk kelompok stevia dan diabetes + stevia, stevia diberikan setiap hari melalui gavage kepada tikus sehat dan diabetes selama 28 hari. Pada akhir hari ke-28, kadar interleukin-1 beta dan tumor necrosis factor-alpha dalam darah diukur dengan ELISA. Kadar protein CD3, CD4, dan CD8 dalam darah ditentukan dengan flow cytometry. Result : Berat badan tikus meningkat pada kelompok diabetes +25mg/kg bW stevia dibandingkan dengan kelompok diabetes. Kadar glukosa darah menurun secara signifikan pada kelompok diabetes +25mg/kg bW stevia dibandingkan dengan kelompok diabetes (*$p<.01$). Kadar sitokin IL-1p menurun secara signifikan pada kelompok diabetes +25mg/kg berat badan stevia dibandingkan dengan kelompok diabetes ($p<.01$). Kadar sitokin TNF-α menurun secara signifikan pada kelompok diabetes +25mg/kg berat badan stevia dibandingkan dengan kelompok diabetes (*$p<.01$). Jumlah sel T CD8+ menurun secara signifikan pada kelompok diabetes +25mg/kg berat badan stevia dibandingkan dengan kelompok diabetes (*$p<.05$) (Cebeci et al., 2024).
<u>Carrera-</u> <u>Lanestosa A</u>	Title : Antihypertensive, antihyperglycemic, and antioxidant effects of <i>stevia rebaudiana bertoni</i> (Creole variety inifap c01) extracts on wistar rats with induced metabolic syndrome

Acevedo-Fernandez J Segura-Campos M Velazquez-Martinez R Moguel-Ordonez Y (2020)	Method : Ekstrak air dan etanol daun dan batang <i>Stevia rebaudiana</i> (varietas kreol INIFAP C01) yang dibudidayakan di kotamadya Muna dan Mocochá (Yucatán, Meksiko). Ekstrak air dan etanol daun (masing-masing HAMU dan HEMU) dan batang (masing-masing TAMU dan TEMU) dari Muna, dan ekstrak air dan etanol daun (masing-masing HAMO dan HEMO) dan batang (masing-masing TAMO dan TEMO) dari Mocochá diberikan secara oral kepada tikus jantan Wistar yang diinduksi sindrom metabolik. Berat badan, tekanan darah, kadar gula darah, kadar malondialdehid (MDA), dan kadar superoksida dismutase (SOD) dalam plasma darah diukur. Result : Sampel TAMU dan HAMO menurunkan berat badan masing-masing sebesar 1,91% dan 1,57%. Di sisi lain, sampel HEMU dan HAMU menurunkan tekanan darah sistolik (PAS) dan diastolik (PAD) masing-masing sebesar 29,31-30,47% dan 36,69-36,98%. Pada uji toleransi glukosa (GTT), HEMU menunjukkan penurunan kadar gula darah sebesar 10,94% pada hari pertama, dan sebesar 14,83% pada hari ke-30. Sampel TEMO dan TAMO menunjukkan konsentrasi malondialdehid (MDA) yang lebih rendah, masing-masing sebesar 7,0 dan 7,3 μM. HEMU dan TEMU menunjukkan konsentrasi superoksida dismutase (SOD) yang lebih tinggi, masing-masing sebesar 1,29 dan 1,12 U/mL (Carrera-Lanestosa et al., 2020).
Kusmiyati, Mimin, Trinovani, Elvi, Fauziyah, Roro Nur (2020)	Title : Activity Of Mixed Ethanol Extract Selected Black Tea (<i>Camelia sinensis</i> L.) and Stevia (<i>Stevia rebaudiana</i> B.) as an Alternative Anti Diabetes Herbal Medicine Method : Metode ekstraksi yang digunakan adalah maserasi menggunakan pelarut etanol 96%. Teh hitam (<i>Camellia sinensis</i>) dan daun stevia (<i>Stevia rebaudiana</i> Bertoni) diekstrak secara terpisah menggunakan metode ini. Sebelum uji aktivitas antidiabetes, dilakukan uji pendahuluan untuk mengetahui potensi tunggal masing-masing ekstrak dalam menurunkan kadar glukosa darah. Untuk uji aktivitas antidiabetes, digunakan 6 kelompok mencit yang terdiri dari: Kelompok kontrol negatif (induksi aloksan tanpa perlakuan), Kelompok kontrol positif (induksi aloksan tanpa perlakuan), Kelompok pembanding (induksi aloksan + glibenklamid), Kelompok dosis I (induksi aloksan + ekstrak teh hitam 50 mg/kg BB + ekstrak stevia 300 mg/kg BB), Kelompok dosis II (induksi aloksan + ekstrak teh hitam 100 mg/kg BB + ekstrak stevia 200 mg/kg BB), Kelompok dosis III (induksi aloksan + ekstrak teh hitam 150 mg/kg BB + ekstrak stevia 300 mg/kg BB). Kadar glukosa darah puasa diukur pada hari ke-8 (pretest) dan hari ke-15 (posttest) menggunakan glukometer. Data penurunan kadar glukosa darah dianalisis secara statistik menggunakan uji normalitas, uji homogenitas, uji ANOVA, dan uji post-hoc. Result : Ekstrak etanol dari teh hitam (<i>Camellia sinensis</i>) dan stevia (<i>Stevia rebaudiana</i> B.) menunjukkan aktivitas antidiabetes pada mencit putih. Pemberian ekstrak etanol teh hitam dan ekstrak etanol stevia pada mencit diabetes dengan tiga dosis berbeda: Dosis

	I: Ekstrak teh hitam 50 mg/kg BB dan ekstrak stevia 300 mg/kg BB, Dosis II: Ekstrak teh hitam 100 mg/kg BB dan ekstrak stevia 200 mg/kg BB, Dosis III: Ekstrak teh hitam 150 mg/kg BB dan ekstrak stevia 300 mg/kg BB. Dosis I memiliki aktivitas antidiabetes tertinggi, dengan penurunan kadar glukosa darah sebesar 69,75 mg/dL. Semua kelompok dosis kombinasi ekstrak menunjukkan penurunan signifikan kadar glukosa darah dibandingkan kelompok kontrol positif. Kelompok Dosis I (ekstrak teh hitam 50 mg/kg BB dan ekstrak stevia 300 mg/kg BB) memiliki penurunan kadar glukosa darah tertinggi (Kusmiyati et al., 2020).
Emad A. El-Kholie, Magda K. El-Shaer, Amal Z. Nasef, Fatma A. Besheer (2022)	Title : The effect of products containing stevia and samwa leaves on diabetic rats Method : Lima puluh tikus albino jantan dengan berat 140±10 g digunakan dalam penelitian ini dan dibagi menjadi dua kelompok utama. Kelompok pertama (5 tikus) dipelihara sebagai kelompok kontrol negatif (-ve) yang diberi diet basal. Sebagai perbandingan, kelompok kedua (45 tikus) diberi aloksan (dosis 150 mg/kg BB) untuk menginduksi diabetes dan dibagi menjadi sembilan sub-kelompok yang sama (5 tikus per masing-masing) sebagai berikut: subkelompok (1) berfungsi sebagai kelompok kontrol positif (+ve) yang diberi diet basal, sementara subkelompok (2, 3, 4, 5) kelompok diabetes diberi diet basal dan 2,5, 5% biskuit dan kue yang dimasukkan dengan produk daun stevia, masing-masing. Sementara subkelompok (6, 7, 8, 9) penderita diabetes diberi diet dasar, 2,5 dan 5% biskuit dan kue dicampur dengan daun samwa, masing-masing. Glukosa darah, enzim hati, profil lipid, dan fungsi ginjal ditentukan. Result : Hasilnya mengungkapkan bahwa glukosa darah, enzim hati, fungsi ginjal, dan profil lipid menurun secara signifikan ($P<0,05$) dibandingkan dengan kelompok kontrol positif. Sebaliknya, kadar HDL-c dan ekskresi insulin meningkat secara signifikan. Produk dengan daun stevia cenderung memberikan efek yang lebih baik dibandingkan produk dengan daun samwa (El-Kholie et al., n.d.)
Darlene Fe P. Castro, Niño John Lentene C. Bernard, Froilan Bernard R. Matias (2021)	Title : <i>Stevia rebaudiana</i> Leaf Extract Reduces Blood Glucose and Visceral Fat Accumulation in Alloxan-Induced Diabetic Mice Method : Digunakan 36 tikus ICR betina berusia 6-8 minggu. Satu kelompok dijadikan kontrol negatif (tanpa diinduksi diabetes), sementara 5 kelompok lainnya diinduksi diabetes aloksan. Dari 5 kelompok, satu kelompok dijadikan kontrol positif (tanpa perlakuan) dan 4 kelompok lainnya diberi perlakuan oral harian selama 2 minggu yaitu: Glibenklamida (0,2mg/20g), ekstrak daun stevia 100%, ekstrak daun stevia 60%, Ekstrak daun stevia 10%. Dengan parameter evaluasi yaitu: perubahan BB, kadar glukosa darah puasa (fBGL), uji toleransi glukosa oral (OGTT), dan perubahan makroskopik dan mikroskopik pada pankreas, hati dan ginjal. Result : Ekstrak daun <i>Stevia rebaudiana</i> memiliki efek yang sebanding dengan glibenklamida dalam menurunkan kadar glukosa darah puasa (fBGL) pada tikus diabetes yang diinduksi aloksan. Baik

	kelompok yang diberi glibenklamida maupun kelompok yang diberi berbagai konsentrasi ekstrak Stevia menunjukkan penurunan fBGL yang signifikan dibandingkan kelompok kontrol positif. Dalam uji toleransi glukosa oral (OGTT), kelompok yang diberi ekstrak Stevia 10% menunjukkan hasil terbaik, dengan profil kurva glukosa yang lebih baik dibandingkan kelompok lain, termasuk kelompok yang diberi glibenklamida. Secara makroskopik, kelompok yang diberi ekstrak Stevia menunjukkan akumulasi lemak visceral yang lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol positif. Secara mikroskopik, kelompok yang diberi ekstrak Stevia juga memperlihatkan kerusakan sel yang lebih ringan pada pankreas, hati, dan ginjal dibandingkan kelompok kontrol positif (Castro et al., 2021)
Vladimirka Ilic, Sasa Vukmirovic, Nebojsa Stilinovic, Ivan Capo, Milan Arsenovic, Boris Milijasevic (2017)	Title : Insight into anti-diabetic effect of low dose of stevioside Method : Digunakan tikus jantan NMRI Haan dengan berat badan 23-29 g, yang dibagi menjadi 8 kelompok dengan 6 ekor tikus per kelompok. Tikus diberi larutan air stevia (20 mg/kg BB) atau salin (20 mg/kg BB) selama 10 hari, kemudian dilakukan uji toleransi glukosa oral (OGTT), uji adrenalin, dan induksi diabetes dengan aloksan. Kadar glukosa darah diukur menggunakan glukometer dari sampel darah kapiler, sebelum dan setelah pemberian perlakuan. Uji Toleransi Glukosa Oral (OGTT): Glukosa 500 mg/kg BB diberikan secara oral, lalu kadar glukosa darah diukur 30 menit kemudian. Uji Adrenalin: Adrenalin 0,2 mg/kg BB diberikan secara subkutan, lalu kadar glukosa darah diukur 45 menit kemudian. Induksi Diabetes dengan Aloksan: Aloksan 150 mg/kg BB diberikan secara intraperitoneal, lalu kadar glukosa darah diukur 24 jam kemudian. Dilakukan analisis imunohistokimia dan morfometri pada jaringan pankreas. Result : Pemberian larutan air stevia dengan dosis rendah (20 mg/kg BB) dapat mencegah kenaikan signifikan kadar glukosa darah pada uji toleransi glukosa oral (OGTT), namun tidak efektif dalam mencegah kenaikan glukosa darah yang diinduksi adrenalin. Pada tikus yang diinduksi diabetes dengan aloksan, pemberian larutan air stevia selama 10 hari sebelum induksi aloksan dapat menghambat kenaikan kadar glukosa darah yang signifikan dibandingkan kelompok kontrol. Analisis histologis menunjukkan bahwa pada kelompok yang diberi larutan air stevia sebelum induksi aloksan, terdapat jumlah sel beta pankreas yang lebih banyak dan susunan sitioaritektonik normal, yang berkorelasi negatif kuat dengan kadar glukosa darah (Ilić et al., 2017)
Ikram Nabi, Yacine Nait Bachir, Salim Djellouli, Megatli Smain, Amel Hadj-	Title : In vivo antidiabetic effect and antioxidant potential of <i>Stevia Rebaudiana</i> mixed Method : Digunakan 56 tikus jantan Wistar berusia 6 minggu, yang dibagi menjadi 7 kelompok dengan 8 ekor per kelompok. Tikus diberi pakan tinggi lemak selama 8 minggu untuk menginduksi resistensi insulin, kemudian disuntik streptozotosin secara intraperitoneal untuk merusak sel beta pankreas dan menginduksi hiperglikemia.

Ziane-Zafour (2023)	Kelompok kontrol sehat diberi pakan standar. Kelompok diabetes diberi pakan tinggi lemak dengan atau tanpa suplemen steviosida (0,5% atau 2,5%) atau rebaudiosida A (0,5% atau 2,5%), serta metformin (0,15%). Perlakuan diberikan selama 5 minggu. Dilakukan analisis ekspresi gen Glut4, Pparg, Cebpa, Fasn, Lpl dan Egr1 di jaringan hati, otot rangka dan jaringan adiposa menggunakan qRT-PCR. Uji normalitas, analisis ANOVA satu arah, uji post-hoc Fisher's LSD, serta analisis ANOVA dua arah untuk mengevaluasi efek utama dan interaksi antara jenis glikosida dan dosis. Result : Pemberian steviol glikosida (steviosida atau rebaudiosida A) pada dosis 500 mg/kg BB atau 2500 mg/kg BB selama 5 minggu dapat mempengaruhi ekspresi gen yang terlibat dalam metabolisme glukosa dan lipid, seperti Glut4, Cebpa dan Fasn, pada jaringan perifer (hati, otot rangka, dan jaringan adiposa) pada kondisi diabetes. Efek steviol glikosida terhadap ekspresi gen tersebut bergantung pada jenis glikosida dan dosisnya, serta jenis jaringan yang dianalisis. Pemberian steviol glikosida dapat menurunkan ekspresi gen Glut4 pada jaringan adiposa, namun meningkatkannya pada otot rangka. Efek ini mungkin berkaitan dengan peningkatan serapan glukosa. Steviol glikosida, terutama rebaudiosida A, dapat meningkatkan ekspresi gen Cebpa pada hati, yang berperan penting dalam metabolisme glukosa dan lipid. Ekspresi gen Fasn, yang terlibat dalam sintesis asam lemak, cenderung menurun pada jaringan adiposa dan hati diabetes, namun pemberian dosis tinggi rebaudiosida A dapat memulihkan ekspresi gen ini (Nabi et al., 2023).
Heesun Kang, Dahae Lee, Ki Sung Kang, and Ki Hyun Kim (2022)	Title : A New Labdane-Type Diterpene, 6-O-Acetyl-(12R)-epiblumdane, from <i>Stevia rebaudiana</i> Leaves with Insulin Secretion Effect Method : Daun <i>Stevia rebaudiana</i> dikumpulkan, diekstraksi dan isolasi. Daun kering diekstrak dengan etanol 80% dan difraksinasi secara bertingkat. Fraksi heksana yang kaya dengan diterpena dipisahkan melalui kromatografi kolom dan HPLC, menghasilkan 10 senyawa terpenoid termasuk 1 senyawa baru. Karakterisasi Struktur: Struktur senyawa baru (1) ditentukan melalui analisis spektroskopi NMR dan spektrometri massa, serta perhitungan ECD dan pergeseran kimia NMR GIAO. Uji Aktivitas Biologi: Efek senyawa 1-10 terhadap sekresi insulin terstimulasi glukosa (GSIS) dievaluasi pada sel β-pankreas tikus INS-1, dengan uji viabilitas sel terlebih dahulu. Analisis statistik menggunakan one-way ANOVA dan uji multiple comparisons dengan koreksi Bonferroni. Result : Ekstrak etanol daun <i>Stevia rebaudiana</i> mengandung senyawa-senyawa terpenoid, termasuk 7 diterpena, 2 monoterpena, dan 1 triterpena. Salah satu senyawa baru yang berhasil diisolasi adalah 6-O-asetil-(12R)-epiblumdane (1). Struktur senyawa baru 1 berhasil ditentukan melalui analisis spektroskopi NMR dan spektrometri massa, serta perhitungan ECD dan pergeseran kimia

	NMR GIAO. Senyawa 1 dapat meningkatkan sekresi insulin terstimulasi glukosa (GSIS) pada sel β-pankreas tikus INS-1, tanpa menimbulkan efek sitotoksik. Temuan ini mengindikasikan bahwa senyawa 6-O-asetil-(12R)-epiblumdane (1) dari daun <i>S. rebaudiana</i> berpotensi sebagai agen antidiabetes yang dapat dikembangkan lebih lanjut (Kang et al., 2022).
Jakub Michat Kurek, Ewelina Krol and Zbigniew Krejpcio (2021)	Title : Steviol Glycosides Supplementation Affects Lipid Metabolism in High-Fat Fed STZ-Induced Diabetic Rats Method : Digunakan 70 ekor tikus Wistar jantan berusia 6 minggu, dengan 60 ekor tikus diinduksi diabetes tipe 2 menggunakan pakan tinggi lemak dan streptozotosin. Diberi perlakuan yaitu kelompok kontrol sehat diberi pakan standar, sementara kelompok diabetes diberi pakan tinggi lemak dengan atau tanpa suplementasi steviosida (0,5% atau 2,5%) atau rebaudiosida A (0,5% atau 2,5%), serta metformin (0,15%), selama 5 minggu. Dilakukan pengukuran indeks pertumbuhan, profil lipid, parameter biokimia darah, hematologi darah, dan histopatologi organ. Analisis statistik menggunakan ANOVA dan uji post-hoc Fisher's LSD. Result : Suplementasi glikosida steviol (steviosida dan rebaudiosida A) tidak meningkatkan kadar glukosa darah, insulin, dan indeks resistensi insulin, serta tidak memengaruhi biomarker antioksidan, tetapi dapat menormalisasi hiperlipidemia pada tikus diabetes. Suplementasi glikosida steviol juga dapat memperbaiki fungsi hati dan ginjal, serta mengurangi kerusakan jaringan pada pankreas, hati, dan ginjal pada tikus diabetes. Efek suplementasi glikosida steviol terhadap metabolisme lipid dan perbaikan fungsi organ tampaknya tidak tergantung pada perbaikan homeostasis glukosa, tetapi mungkin melibatkan mekanisme lain, seperti efek antioksidan dan regulasi nafsu makan (Kurek et al., 2021).
Neda Mousavi-Niri, Fatemeh Khakpai, Marzieh Moheb-Alian, Elham Ghanimati, Faezeh Abdollah-Pour, Maryam Naseroleslami (2023)	Title : Nano-Stevia reduces the liver injury caused by streptozotocin (STZ)- induced diabetes in rats by targeting PEPCK/GCK genes, INSR pathway and apoptosis Method : Tikus Wistar jantan yang dipelihara dalam kondisi terkontrol, dengan persetujuan etik dari komite yang berwenang. Nano-niosom yang mengandung stevia dibuat menggunakan metode hidrasi lapisan tipis, dengan evaluasi karakteristik dan stabilitas fisik. Diabetes tipe 2 diinduksi pada tikus dengan injeksi streptozotosin, dikonfirmasi melalui pengukuran kadar glukosa darah. Tikus dibagi menjadi kelompok kontrol dan kelompok diabetik yang diberi perlakuan stevia, nano-stevia atau nano-niosom secara intragastrik selama 30 hari. Jaringan hati dianalisis untuk mengevaluasi ekspresi gen PEPCK dan GCK, kadar protein INSR, serta apoptosis sel. Result : Tikus diabetes yang diinduksi streptozotosin (STZ) menunjukkan penurunan yang signifikan dalam ekspresi gen INSR serta peningkatan ekspresi gen PEPCK di jaringan hati. Pemberian stevia dan nano-stevia (stevia yang dimuat dalam nanoniosom)

	dapat meningkatkan ekspresi gen GCK dan INSR, serta menurunkan ekspresi gen PEPCK pada tikus diabetes yang diinduksi STZ. Jumlah sel apoptosis yang meningkat secara signifikan di jaringan hati tikus diabetes diinduksi STZ dapat dikurangi dengan pemberian stevia dan nano-stevia. Nano-stevia menunjukkan efek yang lebih kuat dalam mengurangi kerusakan hati akibat diabetes yang diinduksi STZ, dengan menargetkan gen PEPCK/GCK dan jalur INSR, serta mengurangi apoptosis (Mousavi-Niri et al., 2023).
Azza H. AbdElwahab, Asmaa F. Yousuf, Basma K. Ramadan, Hanan Elimam (2017)	Title : Comparative Effects of <i>Stevia rebaudiana</i> and Aspartame on hepato-renal function of diabetic rats: Biochemical and Histological Approaches Method : Penelitian menggunakan 60 ekor tikus jantan dewasa galur albino, yang dipelihara dalam kondisi lingkungan terkontrol. Diabetes tipe II diinduksi pada tikus dengan injeksi intraperitoneal aloksan monohidrat selama 5 hari. Tikus dibagi menjadi 6 kelompok, yang menerima perlakuan Stevia (200 mg/kg BB) atau Aspartam (250 mg/kg BB) secara oral selama 6 minggu. Serum dianalisis untuk parameter biokimia, jaringan hati dihomogenisasi untuk oksidatif stres dan apoptosis, serta dilakukan pemeriksaan histologis. Data dianalisis menggunakan ANOVA satu arah dan uji post-hoc Bonferroni, dengan perbedaan dianggap signifikan jika nilai $p < 0,05$. Result : Pemberian stevia dan aspartam pada tikus diabetes dapat menurunkan konsumsi makanan dan berat badan, tetapi tidak mempengaruhi kadar glukosa darah secara signifikan dibandingkan kelompok kontrol. Pada tikus diabetes, pemberian stevia dapat menurunkan secara signifikan kadar enzim hati (ALT, AST, ALP) serta kadar urea dan kreatinin dalam darah, menunjukkan efek protektif terhadap fungsi hati dan ginjal. Sebaliknya, pemberian aspartam tidak memiliki efek perbaikan pada parameter tersebut. Pada jaringan hati, stevia dapat menurunkan kadar malondialdehid (MDA) dan meningkatkan kadar glutathione (GSH) serta protein anti-apoptosis bcl-2, mengindikasikan aktivitas antioksidan dan anti-apoptosis. Aspartam justru meningkatkan stres oksidatif dan apoptosis di hati. Secara histologis, pemberian stevia mampu memperbaiki kerusakan pada jaringan hati dan ginjal akibat diabetes, sementara aspartam justru memperparah kerusakan tersebut (AbdElwahab et al., 2017).
Aneela Hameed, Farheen Ishtiaq, Muhammad Zeeshan, Saeed Akhtar, Tariq Ismail, Rabia Shabir Ahmad,	Title : Combined antidiabetic potential of camel milk yogurt with <i>Cinnamomum verum</i> and <i>Stevia rebaudiana</i> by using rodent modeling Method : Digunakan sampel berupa susu unta, stevia dan kayu manis. Komposisi kimia susu unta dianalisis meliputi pH, asam, lemak, protein, abu, padatan bukan lemak (SNF), dan total padatan. Susu unta dipasteurisasi, ditambahkan ekstrak air kayu manis (1:10) dan gelatin 1% sebagai stabilizer. Diinokulasi dengan kultur yogurt komersial <i>Lactobacillus bulgaricus</i> dan <i>Streptococcus thermophilus</i> (5%). Diinkubasi pada 43°C selama 18 jam.

Mamoona Amir, Muhammad Junaid Anwar (2023)	Yogurt standar dan fungsional disimpan pada 4°C untuk evaluasi lebih lanjut. pH, total protein, asam tertitiasi, total padatan terlarut, dan kadar abu dianalisis. Kadar lemak diestimasi menggunakan metode Gerber. Kadar air dihitung dengan pengeringan semalam pada 105°C. 63 ekor tikus putih Wistar patogen bebas dengan berat 160-200 g dibagi menjadi 7 kelompok perlakuan. Diabetes diinduksi dengan streptozotosin (55 mg/kg berat badan). Tikus diberi pakan perlakuan selama 21 hari. Tiga ekor tikus dari setiap kelompok secara acak dipilih dan dikorbankan pada hari ke-0, 7, dan 21 untuk analisis. Analisis serum glukosa, kimia serum, dan hematologi dilakukan. Data dianalisis menggunakan ANOVA dua arah. Uji Least Significant Difference (LSD) digunakan untuk membandingkan rata-rata. Korelasi Pearson digunakan untuk menentukan korelasi antar variabel. Tingkat signifikansi ditetapkan pada $p < 0,05$. Result : Yogurt susu unta dibuat dengan menambahkan ekstrak air kayu manis (<i>Cinnamomum verum</i>) dan ekstrak stevia (<i>Stevia rebaudiana</i>) sebagai bahan fungsional. Penambahan bahan fungsional ini tidak hanya dapat menyamarkan rasa alami susu unta, tetapi juga memiliki efek antidiabetes. 63 ekor tikus putih Wistar yang diinduksi diabetes dengan streptozotosin dibagi menjadi 7 kelompok perlakuan. Kelompok yang diberi yogurt susu unta fungsional (mengandung kayu manis dan stevia) menunjukkan penurunan kadar glukosa darah tertinggi, mencapai 46% pada minggu ketiga. Penurunan kadar glukosa darah juga terlihat pada kelompok yang diberi susu unta segar, ekstrak kayu manis, yogurt susu unta standar, dan ekstrak stevia, meskipun tidak setinggi kelompok yogurt susu unta fungsional. Pemberian yogurt susu unta fungsional membantu normalisasi parameter kimia serum (protein, albumin, trigliserida, kolesterol, urea, kreatinin, ALT, AST) pada tikus diabetes. Yogurt susu unta fungsional juga membantu mengatur kadar normal sel darah putih, limfosit, sel darah merah, hemoglobin, trombosit, dan monocyct pada tikus diabetes (Hameed et al., 2023).
Silvano Piovan, Audrei Pavanello, Giuliana Maria Ledesma Peixoto, Camila Cristina lanoni Matiusso, Ana Maria Praxedes de Moraes, Isabela Peixoto Martins,	Title : Stevia Nonsweetener Fraction Displays an Insulinotropic Effect Involving Neurotransmission in Pancreatic Islets Method : Hewan yang digunakan dalam percobaan yaitu tikus jantan wistar. Dilakukan Persiapan dan analisis fraksi stevia yaitu Ekstraksi, fraksinasi, dan analisis komposisi fraksi etil asetat (EAF) dari daun stevia. Isolasi Pulau Langerhans Pankreas tikus Wistar menggunakan metode kolagenase. Pulau Langerhans di preinkubasi selama 60 menit pada suhu 37°C dengan 5% CO₂ dan 95% O₂. Pulau Langerhans diinkubasi selama 60 menit pada suhu 37°C dengan 5% CO₂ dan 95% O₂ dalam media yang mengandung EAF (0,3 µg/mL) dan glukosa (5,6 mM, 8,3 mM, atau 16,7 mM). Untuk menyelidiki mekanisme kerja EAF, dilakukan inkubasi dengan penambahan inhibitor atau aktivator (verapamil, diazoxide, KCl, asetilkolin, 4-DAMP, metoktramin,

Ananda Malta, Kesia Palma-Rigo, Claudinéia Conationi da Silva Franco, Paula Gimenez Milani, Antonio Sérgio Dacome, Silvio Claudio da Costa, Paulo Cezar de Freitas Mathias, and Cecília Edna Mareze-Costa (2018)	epinefrin, yohimbin, propranolol). Setelah inkubasi, sampel media diambil dan disimpan pada suhu -20°C untuk analisis insulin. Konsentrasi insulin dalam media inkubasi diukur menggunakan metode radioimunoasai. Data dianalisis menggunakan ANOVA satu arah dan uji Tukey. Uji-t Student juga digunakan. Nilai $p < 0,05$ dianggap signifikan secara statistik. Result : Fraksi etil asetat (EAF) yang diisolasi dari daun stevia kaya akan senyawa fenolik dan memiliki efek meningkatkan sekresi insulin yang distimulasi oleh glukosa (GSIS) hanya pada konsentrasi glukosa yang tinggi. EAF meningkatkan efek insulinotropik muskarinik pada pulau Langerhans pankreas melalui reseptor muskarinik subfamili M3. EAF juga mengurangi efek inhibisi adrenergik terhadap GSIS, yang melibatkan reseptor adrenergik $\alpha 2$ (Piovan et al., 2018).
--	---

4. KESIMPULAN

Berdasarkan *literature review* yang telah dilakukan didapatkan hasil bahwa *Stevia rebaudiana* merupakan tanaman yang memiliki beragam potensi terapeutik, terutama sebagai agen antidiabetes yang efektif yang mampu menurunkan kadar glukosa darah, meningkatkan sekresi insulin, serta memperbaiki sensitivitas insulin. *Stevia rebaudiana* juga mampu mencegah komplikasi diabetes seperti kerusakan ginjal dan hati serta menunjukkan aktivitas sebagai antioksidan, antimikroba, antikariogenik, antihipertensi, kardioprotektif, dan antikanker yang bermanfaat dalam pengelolaan diabetes dan komplikasinya. Dengan demikian, *Stevia rebaudiana* dapat dijadikan sebagai agen terapeutik yang menjanjikan untuk pengelolaan diabetes dan komplikasinya, serta penggunaannya dapat dimanfaatkan sebagai pengganti gula yang aman bagi penderita diabetes.

Daftar Pustaka

- Abdel-Aal, R., Abdel-Rahman, M., ... S. A. B.-J. of, & 2021, undefined. (n.d.). Effect of stevia aqueous extract on the antidiabetic activity of saxagliptin in diabetic rats. *Elsevier*. Retrieved December 7, 2024, from <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874120330701>
- AbdElwahab, A. H., Yousuf, A. F., Ramadan, B. K., & Elimam, H. (2017). Comparative effects of stevia rebaudiana and aspartame on hepato -renal function of diabetic rats: Biochemical and histological Approaches. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 7(8), 034-042. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2017.70806>
- Ahmad, U., & Ahmad, R. S. (2018). Anti diabetic property of aqueous extract of Stevia rebaudiana Bertoni leaves in Streptozotocin-induced diabetes in albino rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 18(1), 1-11. <https://doi.org/10.1186/s12906-018-2245-2>
- Ajami, M., Seyfi, M., Abdollah Pouri Hosseini, F., Naseri, P., Velayati, A., Mahmoudnia, F., Zahedirad, M., & Hajifaraji, M. (2020). Effects of stevia on glycemic and lipid profile of type 2 diabetic patients: A randomized controlled trial. *Avicenna Journal of Phytomedicine*,

- 10(2), 118-127.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32257884><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC7103435>
- Ambar Pradini, S., Rizky Pambudi, P., & Ayu Dinah, F. (2017). Uji Efek Antidiabetik Kombinasi Ekstrak Etanol Daun Stevia (*Stevia Rebaudiana* Bert.) Dan Daun Sambilo (*Andrographis folium*) Pada Tikus Jantan Galur Wistar Yang Diinduksi Aloksan. *Indonesian Journal On Medical Science*, 4(2), 2355-1313.
- Sandhiutami, N. M. D., Noviani, Y., Amalia, M. F., & Ahmad, R. F. (2023) Anti-Hiperglikemik Teh Celup Herbal Kombinasi *Fragaria x ananassa*, *Camellia sinensis*, *Stevia rebaudiana* Melalui Mekanisme Antioksidan Pada Mencit Gangguan Metabolik Yang Diinduksi Aloksan. (2023). *Medical Sains : Jurnal Ilmiah Kefarmasian*, 8(1), 201-214.
<https://doi.org/10.37874/ms.v8i1.551>
- C, S., Rajeshkumar, S., Lakshmi, T., & Roy, A. (2022). Antidiabetic Activity of Piper Longum and Stevia Herbal Formulation. *Journal of Complementary Medicine Research*, 13(2), 29.
<https://doi.org/10.5455/jcmr.2022.13.03.06>
- Carrera-Lanestosa, A., Acevedo-Fernández, J. J., Segura-Campos, M. R., Velázquez-Martínez, R., & Moguel-Ordóñez, Y. B. (2020). [Antihypertensive, antihyperglycemic, and antioxidant effects of *Stevia rebaudiana* Bertoni (creole variety INIFAP C01) extracts on Wistar rats with induced metabolic syndrome]. *Nutricion hospitalaria*, 37(4), 730-741.
<https://doi.org/10.20960/nh.02858>
- Castro, D. F. P., Bernardo, N. J. L. C., & Matias, F. B. R. (2021). *Stevia rebaudiana* Leaf Extract Reduces Blood Glucose and Visceral Fat Accumulation in Alloxan-Induced Diabetic Mice. *Journal of Microbiology, Biotechnology and Food Sciences*, 10(5), 1-6.
<https://doi.org/10.15414/jmbfs.3347>
- Cebeci, E., Katirci, E., Karhan, M., & Korgun, E. T. (2024). The immunomodulator effect of *Stevia rebaudiana* Bertoni mediated by TNF- α and IL-1 β in peripheral blood in diabetic rats. *Food Science & Nutrition*, 12(10), 7581-7590. <https://doi.org/10.1002/fsn3.4371>
- El-Kholie, E., El-Shaer, M., ... A. N.-J. of H., & 2022, undefined. (n.d.). The effect of products containing stevia and samwa leaves on diabetic rats. *Mkas.Journals.Ekb.Eg*. Retrieved December 7, 2024, from
https://mkas.journals.ekb.eg/article_243712_240e292a4bed9b564dde8acebffd118f.pdf?lang=en
- H. M. S. Al-Hamdani, A. P. (2019). Effect of *Stevia* Leaves Consumption on Sugar and Other Blood Characters in Diabetes-Induced Mice. *Iraqi Journal of Agricultural Sciences* , 50(6), 1652-1660.
- Hameed, A., Ishtiaq, F., Zeeshan, M., Akhtar, S., Ismail, T., Ahmad, R. S., Amir, M., & Anwar, M. J. (2023). Combined antidiabetic potential of camel milk yogurt with *Cinnamomum verum* and *Stevia rebaudiana* by using rodent modelling. *Journal of Food Science and Technology*, 60(3), 1175-1184. <https://doi.org/10.1007/s13197-023-05671-w>
- Han, J. Y., Park, M., & Lee, H. J. (2023). *Stevia* (*Stevia rebaudiana*) extract ameliorates insulin resistance by regulating mitochondrial function and oxidative stress in the skeletal muscle of db/db mice. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 23(1), 1-13.
<https://doi.org/10.1186/s12906-023-04033-5>
- Hussain, F., & Hafeez, J. (2021). *Therapeutic Attributes of Stevia rebaudiana* Leaves in Diabetic Animal Model Plant Sample Collection and Extract Preparation. 12(June), 1-7.
- Ilić, V., Vukmirović, S., Stilić, N., Čapo, I., Arsenović, M., & Miličević, B. (2017). Insight into anti-diabetic effect of low dose of stevioside. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 90,

- 216-221. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.03.045>
- June, R., & June, A. (2024). *Pemanfaatan Kombinasi Daun Insulin (Smallanthus Sonchifolius) dan Daun Stevia (Stevia Rebaudiana Bertoni) Untuk Mengatasi*. 2, 1031-1037.
- Kang, H., Lee, D., Kang, K. S., & Kim, K. H. (2022). A New Labdane-Type Diterpene, 6-O-Acetyl-(12R)-epiblumdane, from Stevia rebaudiana Leaves with Insulin Secretion Effect. *Biomedicines*, 10(4). <https://doi.org/10.3390/biomedicines10040839>
- Kurek, J. M., Król, E., & Krejpcio, Z. (2021). Steviol glycosides supplementation affects lipid metabolism in high-fat fed STZ-induced diabetic rats. *Nutrients*, 13(1), 1-21. <https://doi.org/10.3390/nu13010112>
- Kurek, J. M., Król, E., Staniek, H., & Krejpcio, Z. (2022). Steviol Glycoside, L-Arginine, and Chromium(III) Supplementation Attenuates Abnormalities in Glucose Metabolism in Streptozotocin-Induced Mildly Diabetic Rats Fed a High-Fat Diet. *Pharmaceuticals*, 15(10), 1-24. <https://doi.org/10.3390/ph15101200>
- Kurek, J. M., Mikołajczyk-Stecyna, J., & Krejpcio, Z. (2023). Steviol glycosides from Stevia rebaudiana Bertoni mitigate lipid metabolism abnormalities in diabetes by modulating selected gene expression - An in vivo study. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 166. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115424>
- Kusmiyati, M., Trinovani, E., Fauziyah, & Roro Nur. (2020). Activity of Mixed Ethanol Extract Selected Black Tea (*Camelia sinensis* L.) and Stevia (*Stevia rebaudiana* B.) as an Alternative Anti Diabetes Herbal Medicine. *International Medical Journal*, 25(6), 2469-2478.
- Kusnanto, K., Sundari, P. M., Asmoro, C. P., & Arifin, H. (2019). Hubungan Tingkat Pengetahuan Dan Diabetes Self-Management Dengan Tingkat Stres Pasien Diabetes Melitus Yang Menjalani Diet. *Jurnal Keperawatan Indonesia*, 22(1), 31-42. <https://doi.org/10.7454/jki.v22i1.780>
- Lestari, K., Ridho, A., Nurcayani, N., Ramadhania, Z. M., & Barliana, M. I. (2019). Stevia rebaudiana Bertoni leaves extract as a nutraceutical with hypoglycemic activity in diabetic rats. *Indonesian Biomedical Journal*, 11(2), 182-187. <https://doi.org/10.18585/inabj.v11i2.686>
- Mathers, C. D., & Loncar, D. (2006). Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Medicine*, 3(11), 2011-2030. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030442>
- Maulidah, N., Supriyadi, R., Utami, D. Y., Hasan, F. N., Fauzi, A., & Christian, A. (2021). Prediksi Penyakit Diabetes Melitus Menggunakan Metode Support Vector Machine dan Naive Bayes. *Indonesian Journal on Software Engineering (IJSE)*, 7(1), 63-68. <https://doi.org/10.31294/ijse.v7i1.10279>
- Mayasari, N., ... S.-J. of the, & 2018, undefined. (n.d.). Antidiabetic effect of rosella-stevia tea on prediabetic women in Yogyakarta, Indonesia. *Taylor & Francis*. Retrieved December 7, 2024, from <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/07315724.2017.1400927>
- Mousavi-Niri, N., Khakpai, F., Moheb-Alian, M., Ghanimati, E., Abdollah-Pour, F., & Naseroleslami, M. (2023). Nano-Stevia reduces the liver injury caused by streptozotocin (STZ)-induced diabetes in rats by targeting PEPCK/GCK genes, INSR pathway and apoptosis. *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders*, 22(2), 1519-1529. <https://doi.org/10.1007/s40200-023-01278-2>
- Mutmainah, M., Martono, Y., Puspitaningrum, I., & Kusmita, L. (2021). Leaf Extract Microencapsulation of Stevia rebaudiana Bert Using Inulin-Chitosan as Anti-Diabetes Diet. *Journal of Tropical Pharmacy and Chemistry*, 5(3), 203-208. <https://doi.org/10.25026/jtpc.v5i3.270>
- Nabi, I., Bachir, Y. N., Djellouli, S., Smain, M., & Hadj-Ziane-Zafour, A. (2023). In vivo

- antidiabetic effect and antioxidant potential of Stevia Rebaudiana mixed with Tragacanth gum in orange nectar. *Food Hydrocolloids for Health*, 4(August), 100147. <https://doi.org/10.1016/j.fhfh.2023.100147>
- Nurrahman, A. I., Permadi, A. N., Safanah, A. N., Aulia, D., Anugrah, R., Putra, S. M., Ridwan, H., Setiadi, K., Sarjana, P., Kampus, K., Sumedang, D., & Indonesia, U. P. (2024). *The Effect of Administration of Stevia Leaf Extract in Maintaining Stable Blood Sugar Levels in Diabetes PTM atau dikenal sebagai Penyakit Tidak Menular merupakan sebuah masalah kesehatan yang sering terjadi di masyarakat yang tidak boleh diabaikan*. *Diab.* 12(1), 121-141. <https://doi.org/10.52236/ih.v12i1.517>
- Pandey, S. (2018). Morphology, Chemical Composition and Therapeutic Potential of Stevia Rebaudiana. *Iajps*, 05(04), 2260-2266. <https://doi.org/10.5281/zenodo.1217075>
- Piovan, S., Pavanello, A., Peixoto, G. M. L., Matiusso, C. C. I., De Moraes, A. M. P., Martins, I. P., Malta, A., Palma-Rigo, K., Da Silva Franco, C. C., Milani, P. G., Dacome, A. S., Da Costa, S. C., De Freitas Mathias, P. C., & Mareze-Costa, C. E. (2018). Stevia Nonsweetener Fraction Displays an Insulintropic Effect Involving Neurotransmission in Pancreatic Islets. *International Journal of Endocrinology*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/3189879>
- Putu, L., Sandra, O., & Yustiantara, P. S. (2023). *Potensi Stevia (Stevia rebaudiana) sebagai Suplemen Nondiabetik Penunjang Terapi bagi Penderita Diabetes Mellitus Tipe II*. 2(Dm), 88-99.
- Rif'at, I. D., Hasneli N, Y., & Indriati, G. (2023). Gambaran Komplikasi Diabetes Melitus Pada Penderita Diabetes Melitus. *Jurnal Keperawatan Profesional*, 11(1), 52-69. <https://doi.org/10.33650/jkp.v11i1.5540>
- Saraswati, A., Applied, D. T.-I. J. of, & 2020, undefined. (n.d.). Formulation of ready to drink (rtd) made from roselle (Hibiscus sabdariffa. L) tea and stevia (stevia rebaudiana) leaf safe for diabetics. *Iojs.Unida.Ac.Id*. Retrieved December 7, 2024, from <https://iojs.unida.ac.id/index.php/IJAR/article/view/29>
- Sari, F. F. R., Anwar, S., Alfani, D., Hendarto, H., Adhiyanto, C., Uzair, A. Y., Rissa Rizkiia, Z., & Farhani, S. A. (2019). Daily intake of liquid sweetener from stevia rebaudiana extract improves chronic diabetes mellitus in the streptozotocin-induced rat. *Ecology, Environment and Conservation*, 25(3), 1424-1428. <https://repository.uinjkt.ac.id/dspace/handle/123456789/49494>
- Uzair, A. Y., Kedokteran, P. S., Kedokteran, F., Negeri, U. I., & Jakarta, S. H. (2018). *Pengaruh pemberian ekstrak cair daun Stevia rebaudiana Bertoni terhadap kadar glukosa darah dan profil lipid pada tikus*.
- Vasuki, K., Murugananthan, G., Suganya, R., & R, R. D. (2022). *Acta Biomedica Scientia Stevia (stevia rebaudiana): a review. February 2020*. <https://doi.org/10.21276/abs.2020.7.1.3>
- Zaidan, U. H., Mohamad Zen, N. I., Amran, N. A., Shamsi, S., & Gani, S. S. A. (2019). Biochemical evaluation of phenolic compounds and steviol glycoside from Stevia rebaudiana extracts associated with in vitro antidiabetic potential. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, 18(February), 101049. <https://doi.org/10.1016/j.bcab.2019.101049>