



UNIVERSITAS PROF. DR. MOESTOPO (BERAGAMA)
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI

Jalan Bintaro Permai Raya No. 3 Jakarta 12330
Telp. 73885254, Fax. 73885253 E-mail : fkg@moestopo.ac.id

SURAT TUGAS

No. : 1452/D/FGK/VIII/2021

Dekan Fakultas Kedokteran Gigi – Universitas Prof. Dr. Moestopo (Beragama)
menugaskan Tenaga Pendidik Tetap tersebut dibawah ini :

Nama : Sinta Deviyanti, drg., M.Biomed
NIDN : 0305127001

Untuk membuat Jurnal dengan judul :

“Potensi Nonkariogenik Ekstrak Daun Stevia rebaudiana Bertoni Sebagai Pemanis
Alami Pengganti Gula”

Demikian surat tugas ini dibuat untuk diketahui.

Jakarta, 16 Desember 2021

Dekan,

ub.

Wakil Dekan Bid. Adm. & Keuangan



Umi Ghoni Tjiptoningsih, drg., Sp. Perio

Volume 8, Nomor 3, Desember 2021

DOI: <https://doi.org/10.33854/jbd.v8i3>

Table of Contents

Research Articles

PENGARUH CHLORHEXIDINE CHIP PADA PERAWATAN PERIODONTAL: SEBUAH META – ANALISIS <i>Olivia Nauli Komala</i>	PDF (BAHASA INDONESIA) 226-234
BINAHONG LEAF DECREASES NUMBER OF MACROPHAGE CELLS IN INCISION WOUND HEALING OF ALLOXAN INDUCED MICE <i>Putu Sulistiawati Dewi</i>	PDF (BAHASA INDONESIA) 235-241
PENGARUH DISTRAKSI VIRTUAL REALITY TERHADAP PERUBAHAN DENYUT NADI SELAMA PROSEDUR ANESTESI LOKAL JET INJEKTOR PADA PERAWATAN GIGI ANAK <i>Septriyani Kaswindiarti, Ferdian Ilham Khoirudin, Busyro Hanun Nisa, Wahyuning Asri Pari Purnomo Sari</i>	PDF (BAHASA INDONESIA) 249-255
EFEKTIVITAS DISTRAKSI VIDEO GAME TERHADAP PENURUNAN KECEMASAN ANAK USIA 7-10 TAHUN PADA TINDAKAN ANESTESI INFILTRASI <i>Rini Triani</i>	PDF (BAHASA INDONESIA) 267-276
Apoptosis Mediated Anti-proliferative Activity of Kaempferol and Quercetine Isolated from The Leaves of Altingia excelsa Against Human Tongue SP-C1 Cell Lines <i>risyandi anwar</i>	PDF 277-284
PENGARUH KECEPATAN DAN LAMA WAKTU SENTRIFUGASI DARAH TERHADAP JUMLAH TROMBOSIT PADA PROSES PEMBUATAN PLATELET RICH FIBRIN <i>Andries Pascawinata</i>	PDF (BAHASA INDONESIA) 285-292

Case Report

DIASTEMA CORRECTION OF PERIODONTAL DISEASES FOLLOWING PERIODONTAL THERAPY ALONE <i>Hartanti Hartanti</i>	PDF (BAHASA INDONESIA) 242-248
--	-----------------------------------

Literature Review

PENCEGAHAN PENYEBARAN INFEKSI SERTA ALTERNATIF PENGGUNAAN TELEDENTISTRY SELAMA PANDEMI COVID-19 <i>Nyoman Ayu Anggayanti, Putu Lestari Sudirman, Putu Fenti Surya Pratami, Dewi Anggraini</i>	PDF (BAHASA INDONESIA) 256-266
POTENSI NONKARIOGENIK EKSTRAK DAUN Stevia rebaudiana Bertoni SEBAGAI PEMANIS ALAMI PENGGANTI GULA <i>Sinta Deviyanti</i>	PDF (BAHASA INDONESIA) 293-305



B-Dent: Jurnal Kedokteran Gigi Universitas Baiturrahmah distributed under Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.

AKREDITASI :



FOCUS & SCOPE
AUTHOR GUIDELINE
ONLINE SUBMISSIONS
PUBLICATION ETHIC
EDITORIAL TEAM
REVIEWERS
VISITOR STATISTIC
AUTHOR FEE



USER

Username

Password

☐ Remember me

Login

JOURNAL INDEX



TOOLS



VISITOR COUNTER

Visitors

ID 46,362	KR 89
US 1,742	IN 77
JP 308	FR 60
MY 130	RU 46
SG 95	TR 41

Pageviews: 120,917

FLAG counter

E-ISSN :

e-ISSN : 2654-7643



9 772654 764003

[Home](#) > [About the Journal](#) > **Editorial Team**

Editorial Team

Editor in Chief

Utmi Arma, (SCOPUS ID: 57202398956) - Fakultas Kedokteran Gigi - Universitas Baiturrahmah

Editorial Board

Citra Lestari, Fakultas Kedokteran Gigi - Universitas Baiturrahmah
 Nila Kasuma, Universitas Andalas, Indonesia
 Busman Busman, Fakultas Kedokteran Gigi - Universitas Baiturrahmah
 Abu Bakar, Fakultas Kedokteran Gigi - Universitas Baiturrahmah, Indonesia
 Okmes Fadriyanti, Fakultas Kedokteran Gigi - Universitas Baiturrahmah
 Andries Pascawinata, Fakultas Kedokteran Gigi - Universitas Baiturrahmah
 Dewi Elianora, (SCOPUS ID: 57201999119) - Fakultas Kedokteran Gigi - Universitas Baiturrahmah
 Efa Ismardianita, Fakultas Kedokteran Gigi - Universitas Baiturrahmah
 Widyawati Widyawati, Fakultas Kedokteran Gigi - Universitas Baiturrahmah
 Yenita Alamsyah, Fakultas Kedokteran Gigi - Universitas Baiturrahmah
 Edrizal Edrizal, Fakultas Kedokteran Gigi - Universitas Baiturrahmah
 Utmi Arma, (SCOPUS ID: 57202398956) - Fakultas Kedokteran Gigi - Universitas Baiturrahmah
 Dedi Sumantri, Universitas Andalas, Indonesia

Managing Editor

Ivan Sander, Fakultas Kedokteran Gigi - Universitas Baiturrahmah
 Rifani Rifani, Fakultas Kedokteran Gigi - Universitas Baiturrahmah
 Yeni Yuherni

IT and Technical Support

Noviardi Prima Putra, Baiturrahmah University
 Suci Indah Sari
 Tulus Setiawan, Fakultas Kedokteran Gigi - Universitas Baiturrahmah



B-Dent: Jurnal Kedokteran Gigi Universitas Baiturrahmah distributed under Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.

AKREDITASI :



FOCUS & SCOPE

AUTHOR GUIDELINE

ONLINE SUBMISSIONS

PUBLICATION ETHIC

EDITORIAL TEAM

REVIEWERS

VISITOR STATISTIC

AUTHOR FEE



USER

Username Password ☐ Remember me

JOURNAL INDEX



TOOLS

[VISITOR COUNTER](#)

Visitors

ID 48,366	KR 89
US 1,765	IN 78
JP 316	TR 63
MY 134	FR 60
SG 103	RU 51

Pageviews: 126,364



E-ISSN :

e-ISSN : 2654-7643



POTENSI NONKARIOGENIK EKSTRAK DAUN *Stevia rebaudiana* Bertoni SEBAGAI PEMANIS ALAMI PENGANTI GULA

Sinta Deviyanti

Oral Biology Department, Faculty of Dentistry Universitas Prof. Dr. Moestopo (Beragama)
Jl. Bintaro Permai III, Jakarta Selatan, Indonesia
e-mail: sinta.deviyanti@gmail.com

KEYWORDS

Natural sweetener,
Noncariogenic ,
Stevia rebaudiana
Bertoni,
Sugar substitutes

ABSTRACT

Introduction: Dental caries is a disease that is produced by the dissolution of local chemical surfaces of the teeth caused by product of microbial fermentation from dietary carbohydrates in the biofilm that attached to the teeth. Sugar especially sucrose is the most important dietary factors in the etiology of dental caries. Dietary modification have been recommended in order to reduce the fermentable carbohydrate intake needed by the cariogenic microorganism in order to produce acid. The used of sugar substitutes is a common procedure to reduce caries risk. *Stevia rebaudiana* Bertoni leaves extract is a natural sweetener which is used as a sugar substitute. The aim of this literature review is to study the noncariogenic potentially of *Stevia rebaudiana* Bertoni leaves extracts as natural sweetener. **Review:** *Stevia rebaudiana* Bertoni leaves extract is a non caloric natural sweetener alternative source to traditional sugar (sucrose) with diterpene glycosides are responsible for its high sweetening taste ranging 250-400 times sweeter as compare to sucrose. Studies have revealed the noncariogenic potential of *Stevia* leaves extract because its non fermentable, improved the pH biofilm, pH saliva and buffering capacity of the saliva in a high caries risk patient and reduce cariogenic organisms in biofilm and saliva. *Stevia rebaudiana* Bertoni leaves extracts also have been scientifically proven to be safe and effective to protection against dental caries because of its less demineralization email as compared to sucrose. **Conclusions:** *Stevia rebaudiana* Bertoni leaves extracts as natural sweetener has a excellent noncariogenic potency

KATA KUNCI

Nonkariogenik,
Pengganti gula, Pemanis
alami,
Stevia rebaudiana
Bertoni

ABSTRAK

Pendahuluan: Karies gigi merupakan penyakit yang dihasilkan dari pelarutan lokal permukaan gigi secara kimiawi oleh produk hasil fermentasi mikroba terhadap karbohidrat yang dikonsumsi di dalam biofilm yang melekat pada permukaan gigi. Gula terutama sukrosa, merupakan faktor diet terpenting sebagai etiologi karies gigi. Modifikasi diet telah direkomendasikan sebagai upaya mengurangi asupan karbohidrat yang dapat difermentasi oleh mikroorganisme kariogenik untuk menghasilkan asam. Penggunaan bahan pengganti gula merupakan prosedur umum untuk mengurangi resiko karies. Ekstrak daun *Stevia rebaudiana Bertoni* merupakan pemanis alami pengganti gula. Penulisan telaah ini bertujuan mengkaji potensi nonkariogenik dari pemanis alami ekstrak daun *Stevia rebaudiana Bertoni*. **Tinjauan Pustaka:** Ekstrak daun *Stevia rebaudiana Bertoni* sebagai pemanis alami nonkalori dengan kandungan glikosida diterpen yang berperan terhadap rasa manis 250-400 kali lebih manis dibandingkan sukrosa, merupakan sumber alternatif dari gula tradisional (sukrosa). Penelitian telah membuktikan bahwa ekstrak daun *Steviarebaudiana Bertoni* memiliki potensi nonkariogenik karena tidak dapat difermentasi, mampu memperbaiki pH biofilm, pH *saliva* dan kapasitas *buffer saliva* pada pasien dengan resiko karies yang tinggi serta mengurangi bakteri kariogenik dalam biofilm dan *saliva*. *Steviarebaudiana Bertoni* juga telah terbukti secara ilmiah aman dan efektif melindungi dari resiko karies gigi karena menyebabkan demineralisasi email yang lebih rendah dibandingkan sukrosa. **Simpulan:** *Steviarebaudiana Bertoni* sebagai pemanis alami memiliki potensi nonkariogenik yang sangat baik.

PENDAHULUAN

Karies gigi merupakan kerusakan lokal jaringan keras gigi oleh produk asam dari hasil fermentasi bakteri terhadap karbohidrat yang dikonsumsi.¹ Substrat paling kariogenik yang berperan sebagai faktor diet pada etiologi karies gigi adalah sukrosa (gula atau karbohidrat). Molekul-molekul sukrosa ini akan diubah menjadi energi dan sejumlah besar produk asam, selama proses fermentasi oleh bakteri dalam biofilm di rongga mulut. Produk asam yang dihasilkan dari hasil fermentasi gula oleh bakteri biofilm tersebut akan meningkatkan konsentrasi ion hidrogen melalui penurunan pH (derajat keasaman) yang dapat memicu demineralisasi (pelarutan

mineral) email, dentin dan sementum sebagai struktur jaringan keras gigi. Paparan gula atau karbohidrat yang makin sering ke permukaan gigi, akan meningkatkan demineralisasi sehingga menyebabkan timbulnya karies gigi^{2,3}. Sukrosa selain sebagai substrat yang dibutuhkan pada proses fermentasi, juga berfungsi sebagai substrat yang dibutuhkan oleh bakteri kariogenik untuk mensintesis polisakarida ekstraseluler (*glucan* dan *levan*) dalam biofilm gigi yang akan mempengaruhi ekologi mikroflora rongga mulut, terutama kolonisasi bakteri *Streptococcus mutans*⁴. Salah satu upaya yang direkomendasikan untuk pencegahan karies gigi terkait diet

sukrosa sebagai salah satu faktor etiologi karies gigi yaitu dengan melakukan modifikasi diet melalui pengurangan asupan (konsumsi) gula atau karbohidrat yang dapat difermentasi oleh bakteri kariogenik untuk memproduksi asam.⁵ Penggunaan bahan pemanis pengganti gula dari sumber alami maupun buatan (sintetis), kini telah menjadi prosedur umum yang dapat dilakukan untuk memodifikasi diet dalam rangka mengurangi resiko karies gigi.⁶ Bahan pemanis pengganti gula untuk memodifikasi diet tersebut yang berasal dari bahan pemanis alami diantaranya berasal dari ekstrak daun *Stevia rebaudiana Bertoni* sebagai tumbuhan dari keluarga bunga matahari (*Asteraceae*)^{7,8}. Kandungan senyawa glikosida (terutama *stevioside* dan *rebaudioside A*), merupakan komponen yang diketahui bertanggung jawab terhadap rasa manis dari ekstrak daun *Stevia rebaudiana Bertoni* tersebut.⁵ *Stevioside* memiliki intensitas kemanisan 200-300 kali lebih tinggi dibandingkan sukrosa, sedangkan intensitas kemanisan *rebaudioside A* 250-450 kali lebih tinggi dibandingkan sukrosa.⁵ Ekstrak daun *Stevia rebaudiana Bertoni* selain berfungsi sebagai pemanis alami yang bersifat nonkalori, juga diketahui memiliki manfaat terapeutik dibidang kedokteran gigi terkait potensi nonkariogenik diantaranya memiliki kemampuan mengurangi jumlah bakteri kariogenik *Streptococcus mutans* dalam biofilm gigi dan *saliva*^{1,5,9} memperbaiki pH dan kapasitas *buffer saliva*,^{1,9-11}

memperbaiki pH biofilm gigi⁵ serta mengurangi tingkat demineralisasi email gigi¹².

Berkaitan dengan pemanfaatan pemanis alami *Stevia rebaudiana Bertoni* sebagai alternatif bahan pemanis pengganti gula, penting diketahui potensi nonkariogeniknya terhadap resiko terjadinya karies gigi berdasarkan pembuktian ilmiah dari berbagai hasil penelitian. Tujuan penulisan telaah ini yaitu mengkaji potensi nonkariogenik dari ekstrak daun *Stevia rebaudiana Bertoni* sebagai pemanis alami sehingga dapat menjadi informasi ilmiah untuk pengembangan dan pemanfaatannya lebih lanjut sebagai salah satu alternatif upaya pencegahan karies gigi.

TINJAUAN PUSTAKA

Definisi, Etiologi dan Patogenesis Karies Gigi

Karies gigi merupakan kerusakan lokal jaringan keras gigi oleh produk asam dari hasil fermentasi bakteri terhadap karbohidrat yang dikonsumsi.¹ Karies gigi sebagai penyakit infeksi kronis yang menyebabkan kerusakan *irreversible* pada struktur jaringan gigi ini, memiliki etiologi multifaktorial meliputi *Streptococcus mutans* dalam biofilm sebagai bakteri utama penyebab karies gigi, diet (gula atau karbohidrat), permukaan gigi yang ditutupi oleh biofilm, *saliva* (komposisi, kapasitas buffer dan laju aliran *saliva*) serta waktu^{13,14}. Faktor lainnya yang juga berkontribusi terhadap karies gigi

yaitu faktor perilaku, sikap, pendidikan, pengetahuan, dan penghasilan.¹³

Patogenesis karies gigi diawali oleh pembentukan biofilm sebagai kumpulan berbagai mikroorganisme di permukaan gigi yang melekat erat pada matriks ekstraseluler *host* dan polimer mikroba.¹⁵ Peningkatan konsumsi karbohidrat (terutama sukrosa), akan meningkatkan aktivitas metabolisme (fermentasi) oleh bakteri kariogenik dalam biofilm gigi untuk menghasilkan produk asam. Bakteri gram positif *Streptococcus mutans* dalam biofilm gigi sebagai bakteri utama penyebab karies gigi, juga mampu menggunakan substrat sukrosa untuk memproduksi polisakarida ekstraseluler yang membantu perlekatan bakteri biofilm gigi ke permukaan email serta membantu perlekatan bakteri satu sama lainnya.¹⁶ *Streptococcus mutans* sebagai bakteri kariogenik, berperan penting pada pengaturan dan perubahan bentuk biofilm gigi dari nonpatogenik menjadi sangat kariogenik meskipun terdapat keterlibatan bakteri-bakteri lainnya.¹⁷ *Streptococcus mutans* sebagai bakteri kariogenik, juga bersifat sangat *acidogenic* dan *aciduric* serta merupakan penghasil utama matriks ekstraseluler dari biofilm gigi.¹⁸ Peningkatan produk asam dari hasil fermentasi karbohidrat (terutama sukrosa) oleh bakteri *Streptococcus mutans* dalam biofilm gigi tersebut, akan meningkatkan konsentrasi ion hidrogen melalui penurunan pH biofilm gigi dan *saliva* sehingga memicu demineralisasi (pelarutan

ion-ion kalsium dan fosfat) dari jaringan keras gigi. Demineralisasi pada permukaan email akan menyebabkan permukaan email gigi menjadi porus dan secara klinis tampak sebagai suatu *white spot*.^{2,13,19} Lesi *white spot* ini menjadi penanda awal terjadinya karies gigi yang bila berlanjut akan menimbulkan kerusakan hingga membentuk suatu kavitas (lubang) di permukaan jaringan keras gigi sebagai suatu karies email maupun karies akar gigi di bagian dentin dan sementum.¹³

Definisi, Syarat Ideal, Fungsi dan Jenis Bahan Pemanis Pengganti Gula

Bahan pemanis pengganti gula merupakan bahan tambahan makanan yang memiliki efek mirip dengan rasa gula, namun biasanya kandungan energi makanannya rendah atau memiliki lebih sedikit kalori.^{20,21} Bahan pemanis pengganti gula ini banyak digunakan di bidang industri makanan dan minuman.²⁰ Bahan pemanis pengganti gula yang ideal harus bebas kalori, nonkarsinogenik, nonmutagenik, tidak dapat terurai panas, ekonomis untuk diproduksi, dan akan memberikan rasa manis tanpa sisa rasa yang tidak menyenangkan.²² Bahan pemanis pengganti gula dalam makanan atau minuman, berfungsi untuk memperbaiki sifat-sifat, sebagai pengawet, memperbaiki sifat-sifat kimia sekaligus merupakan sumber kalori dalam tubuh. Fungsi lain dari bahan pemanis pengganti gula adalah untuk mengembangkan jenis minuman dan makanan dengan jumlah kalori terkontrol, mengontrol program pemeliharaan dan

penurunan berat badan, mengurangi kerusakan gigi, dan sebagai bahan substitusi pemanis utama.²³

Jenis bahan pemanis pengganti gula berdasarkan asalnya, digolongkan menjadi bahan pemanis alami dan buatan (sintetis).^{22,24} Bahan pemanis alami meliputi *brazzein*, *mannitol*, *miraculin*, *monatin*, *monellin*, *pentadin*, *sorbitol*, *tagalose*, *glycyrrhizin*, *glycerol*, *hydrogenated starch*, *hydrolysates*, *inulin*, *isomalt*, *lactitol*, *mabinlin*, *maltitol*, *maltoligosaccharide*, *xylitol* dan *Stevia*.^{22,24} Bahan pemanis buatan (sintetis) meliputi *acesulfame potassium*, *alitame*, *aspartame*, *cyclatame*, *dulcin*, *glucin*, *neohesperidin*, *dihydrochalcone*, *neotame*, *saccharin* dan *sucrolase*.^{22,24} Jenis bahan pemanis pengganti gula berdasarkan pengganti gula kalori dan nonkalori, digolongkan menjadi pemanis nutritif (kalori) dan nonnutritif (nonkalori).^{22,24} Pemanis nutritif meliputi gula alkohol (misalnya *xylitol*, *sorbitol*), *hydrogenated starch* atau *hydrolysates* (misalnya *lycasin*, *palatinin*), dan gula *coupling* (misalnya *sorbose*, *palatinose*). Pemanis nonnutritif meliputi *cyclamate*, *saccharin*, *aspartame*, *sucralose* dan *neotame*.^{22,24}

Deskripsi Botani, Komposisi dan Keamanan Konsumsi dari Pemanis Alami *Stevia rebaudiana* Bertoni

Stevia rebaudiana diklasifikasikan secara botani pada tahun 1899 oleh Moises Santiago Bertoni dengan sebutan awal *Eupatorium rebaudianum*, yang kemudian diganti

namanya menjadi *Stevia rebaudiana* Bertoni pada tahun 1905.²⁵ Genus tanaman *Stevia* terdiri dari 150-200 spesies tanaman semak herba.²⁴ Tanaman *Stevia* dikenal juga sebagai herba manis, daun manis, daun permen dan daun madu.²⁶ Tanaman *Stevia* ini termasuk sebagai keluarga bunga matahari (*Asteraceae*), berasal dari negara Paraguay. Penyebarannya saat ini meluas ke daerah lain diseluruh dunia meliputi Canada dan beberapa bagian negara Asia maupun Eropa.²⁷ *Stevia* berbatang bulat, berbulu, beruas, bercabang banyak, dan berwarna hijau. Daunnya tunggal berhadapan, berbentuk bulat lonjong dengan panjang 2-4 cm dan lebar 1-5 cm. Tepi daun *Stevia* juga tampak bergerigi.²⁸ *Stevia* memiliki bunga majemuk, berupa malai di ujung serta ketiak daun, dan berbentuk terompet. Kelopak bunganya bentuk tabung, berbulu, berbagi lima, berwarna hijau. Tangkai benang sari dan tangkai putiknya pendek. Kepala sarinya berwarna kuning, sedangkan putiknya berbentuk silindris dan berwarna putih. Tanaman *Stevia* memiliki jenis akar tunggang.²⁹ Perakaran *Stevia* ini masuk ke dalam kategori rhizoma dengan sedikit percabangan.²⁸ *Stevia* merupakan tanaman berumur pendek yang tumbuh dengan ketinggian bisa mencapai 1 meter.³⁰ Bunganya berwarna putih dengan leher bunga pucat keunguan. Iklim yang cocok untuk tanaman *Stevia* adalah sub tropik agak lembab dengan suhu ekstrim antara 21°C-43°C dan suhu rata-rata 24°C.²⁶

Daun *Stevia* secara alami mengandung delapan jenis komponen *diterpene glycosides* yang manis meliputi *stevioside*, *steviolbioside*, *rebaudiosides (A,B,C,D,E)* dan *dulcoside A*³¹. Daun *Stevia* juga mengandung komponen aktif (fitokimia) yang memiliki nilai farmakologis, meliputi *phenols*, *saponins*, *flavonoids*, *alkaloids*, *tannins*, *steroids*, *cardiac glycosides* dan *coumarins*³⁰. Ekstrak daun kering *Stevia* juga mengandung komponen karbohidrat, protein, lemak dan serat kasar.³¹ Komponen asam lemak yang terkandung dalam daun *Stevia* meliputi asam palmitat, asam oleopalmitat, asam stearat, asam oleat, asam linoleat dan asam linolenat.³² Komponen mineral yang terkandung dalam daun *Stevia* meliputi zat besi (Fe), sodium (Na), kalsium (Ca), magnesium (Mg), fosfor (P), klorida (Cl) dan zinc (Zn). Daun *Stevia* juga mengandung komponen vitamin C, B2, B6, asam folat, *niacin*, *thiamine*.³²

Konsumsi pemanis alami dari ekstrak daun *Stevia*, telah disetujui penggunaannya sebagai bahan makanan tambahan di beberapa negara seperti Brazil, Jepang dan Amerika Serikat serta di negara-negara Eropa.⁵ Pemanis alami dari ekstrak daun *Stevia rebaudiana Bertoni*, memiliki toksisitas yang rendah dan tidak menimbulkan reaksi alergi bila dikonsumsi sesuai batas asupan harian yang telah ditetapkan.⁹ Batas asupan harian yang telah disetujui dan ditetapkan (*Acceptable Daily Intake*) untuk pemanis alami *Stevia* sebagai

pemanis dalam makanan dan minuman adalah 4 mg/kg/hari.³³ Pemanis alami dari ekstrak daun *Stevia rebaudiana Bertoni* diketahui juga memiliki komponen dengan aktivitas untuk mencegah kanker (antineoplasma), antidiabetes, antiobesitas, antijamur dan antibakteri serta mencegah karies gigi.^{34,35} Penelitian toksikologi juga telah memperlihatkan bahwa pemanis alami *Stevia* tidak memiliki efek mutagenik, teratogenik atau karsinogenik serta tidak menimbulkan alergi.³⁵

Evaluasi Potensi Nonkariogenik *Stevia rebaudiana Bertoni* Sebagai Bahan Pemanis Alami

Beberapa penelitian telah dilakukan untuk mengevaluasi potensi nonkariogenik dari ekstrak daun *Stevia rebaudiana Bertoni* sebagai pemanis alami pengganti gula berdasarkan kemampuannya untuk mengurangi jumlah bakteri kariogenik *Streptococcus mutans* dalam biofilm gigi dan *saliva*,^{5,9} memperbaiki pH dan kapasitas *buffer saliva*,^{1,9-11} memperbaiki pH biofilm gigi⁵ serta mengurangi tingkat demineralisasi email gigi.¹²

Penelitian *in vivo* oleh Usha C *et al* pada tahun 2017 telah mengevaluasi potensi nonkariogenik dari kelompok perlakuan pasien resiko karies tinggi yang berkumur dengan obat kumur 0,12 % *chlorhexidine* dibandingkan dengan obat kumur 0,5 % ekstrak daun *Stevia rebaudiana Bertoni*.¹ Penelitian tersebut membuktikan

bahwa terdapat perbedaan bermakna ($p < 0,0001$) dari nilai pH dan kapasitas *buffer saliva* sebelum dan setelah berkumur pada tiap kelompok perlakuan tersebut, meskipun tidak terdapat perbedaan nilai pH dan kapasitas *buffer saliva* diantara kedua kelompok perlakuan tersebut. Nilai pH sebelum dan setelah berkumur dengan obat kumur 0,12 % *chlorhexidine* adalah 6,33 dan 6,8 secara berurutan sedangkan nilai pH sebelum dan setelah berkumur dengan obat kumur 0,5 % ekstrak daun *Stevia rebaudiana Bertoni* adalah 6,38 dan 6,9 secara berurutan. Nilai kapasitas *buffer pH saliva* sebelum dan setelah berkumur dengan obat kumur 0,12 % *chlorhexidine* adalah 3,35 dan 9,60 secara berurutan sedangkan nilai kapasitas *buffer pH saliva* sebelum dan setelah berkumur dengan obat kumur 0,5 % ekstrak daun *Stevia rebaudiana Bertoni* adalah 3,4 dan 9,43 secara berurutan. Hasil penelitian tersebut juga memperlihatkan terjadinya penurunan jumlah bakteri *Streptococcus mutans* dan *Lactobacillus* hingga $< 10^5$ colony forming units (CFUs) sebesar 100% pada seluruh pasien di kedua kelompok perlakuan dalam penelitian tersebut di hari ke-8. Penelitian tersebut menyimpulkan bahwa ekstrak daun *Stevia rebaudiana Bertoni* 0,5% mampu memperbaiki pH *saliva*, kapasitas *buffer saliva* dan mengurangi jumlah bakteri kariogenik dalam *saliva* pada pasien dengan resiko karies yang tinggi.¹

Penelitian *in vivo* lainnya juga telah dilakukan oleh Brambilla E *et al* pada tahun 2014, pada 20 orang sukarelawan yang berkumur selama 1 menit dengan 3 jenis larutan yaitu 1% larutan *stevioside* dan 1% *rebaudioside A* sebagai komponen ekstrak daun *Stevia rebaudiana Bertoni* serta 1% larutan sukrosa.⁵ Nilai rata-rata kepadatan optikal dari kultur bakteri *Streptococcus mutans* yang diuji secara *in vitro* untuk menunjukkan hambatan pertumbuhan bakteri tersebut dalam biofilm gigi setelah berkumur dengan 1% larutan *stevioside*, 1% *rebaudioside A* serta 1% larutan sukrosa. tersebut adalah 144, 132 dan 357 secara berurutan. Penelitian ini membuktikan bahwa pemanis alami dari ekstrak daun *Stevia rebaudiana Bertoni* merupakan pemanis yang bersifat nonkariogenik karena mampu menyebabkan pertumbuhan bakteri *Streptococcus mutans* dalam biofilm yang lebih rendah secara bermakna ($p < 0,01$) dibandingkan larutan 1% sukrosa. Penelitian Brambilla E *et al* pada tahun 2014 tersebut juga telah membuktikan bahwa pemanis alami dari ekstrak daun *Stevia rebaudiana Bertoni* merupakan pemanis yang bersifat *nonacidogenic* karena secara *in vivo* mampu menyebabkan penurunan pH (derajat keasaman) biofilm gigi yang lebih kecil dibandingkan larutan 1% sukrosa. Nilai pH biofilm gigi setelah berkumur dengan larutan 1% sukrosa pada menit ke 5, 10, 15 dan 30 tampak lebih rendah secara bermakna ($p < 0,01$) dibandingkan dengan nilai pH

biofilm gigi setelah berkumur dengan larutan 1% larutan *stevioside* dan 1% *rebaudioside A* sebagai komponen ekstrak daun *Stevia rebaudiana Berton*⁵

Potensi nonkariogenik dari ekstrak daun *Stevia rebaudiana Berton* juga telah dievaluasi dalam penelitian Giacaman *et al* pada tahun 2013.¹² Penelitian secara *in vitro* oleh Giacaman RA *et al* tersebut dilakukan untuk mengevaluasi pengaruh beberapa jenis bahan pemanis komersial dalam bentuk tablet atau bubuk (*Stevia*, *sucralose*, *saccharin*, *aspartame* dan fruktosa) terhadap demineralisasi email dan sifat (perangkat) kariogenik dari bakteri *Streptococcus mutans* dalam biofilm di model karies buatan pada gigi sapi. Biofilm gigi dipaparkan dengan berbagai pemanis yang diuji sebanyak tiga kali sehari selama 5 menit setiap kali paparan. Biofilm gigi yang terbentuk setelah lima hari kemudian dihitung kembali untuk menentukan biomassa, jumlah bakteri dan polisakarida intraseluler serta polisakarida ekstraseluler. Kekerasan mikro permukaan email gigi diukur sebelum dan sesudah pengujian untuk menilai demineralisasi email, yang dinyatakan sebagai persentase hilangnya kekerasan permukaan (% SHL atau % *surface hardness loss*). Hasil penelitian Giacaman RA *et al* ini menyatakan bahwa semua paparan pemanis komersial yang diuji, kecuali fruktosa, menunjukkan efek demineralisasi email yang lebih rendah dibandingkan sukrosa ($p < 0,05$). Paparan

pemanis *Stevia*, *sucralose* dan *saccharin* juga terbukti mampu mengurangi jumlah sel bakteri *Streptococcus mutans* yang hidup bila dibandingkan dengan paparan sukrosa ($p < 0,05$). Semua paparan bahan alternatif pengganti gula yang diuji, juga mengurangi pembentukan polisakarida ekstraseluler jika dibandingkan dengan paparan sukrosa ($p < 0,05$)¹²

PEMBAHASAN

Nilai pH *saliva* dan kapasitas *buffer saliva*, merupakan indikator biologis yang penting untuk menentukan resiko karies gigi yang tinggi.¹⁴ Nilai pH *saliva* atau pH biofilm gigi yang asam, dapat diakibatkan oleh produksi asam laktat dari hasil fermentasi gula oleh bakteri *Streptococcus mutans*. Kondisi pH *saliva* dan pH biofilm yang asam ini akan membantu proliferasi dari mikroorganisme (bakteri) *aciduric* dan *acidogenic* yang menyebabkan demineralisasi struktur gigi.³⁶ Demineralisasi email dapat mulai terjadi pada kondisi pH kritis yaitu 5,5 atau $pH < 5,5$.³⁷

Peningkatan secara bermakna dari nilai pH dan kapasitas *buffer saliva* setelah berkumur dengan obat kumur 0,12 % *chlorhexidine* serta 0,5 % ekstrak daun *Stevia rebaudiana Berton* pada penelitian *in vivo* oleh Usha *et al*, telah menunjukkan bahwa kedua jenis obat kumur tersebut mampu memperbaiki pH dan kapasitas *buffer saliva*. Kemampuan obat kumur 0,5 % ekstrak daun *Stevia rebaudiana Berton* untuk meningkatkan pH

saliva dan kapasitas *buffer saliva*, juga terbukti setara dengan kemampuan obat kumur 0,12 % *chlorhexidine*.¹ Kemampuan obat kumur 0,5 % ekstrak daun *Stevia rebaudiana Berton* untuk meningkatkan pH saliva dan kapasitas *buffer saliva* tersebut dimungkinkan karena adanya kandungan *glycoside* terutama *stevioside* (tingkat kemanisan 110-270 kali lebih manis dibandingkan sukrosa) dan *rebaudioside A* (tingkat kemanisan 180-400 kali lebih manis dibandingkan sukrosa).^{1,38,39} Ekstrak daun kering *Stevia* dapat mengandung *glycoside* 200-300 kali lebih banyak dibandingkan gula.⁴⁰ *Stevioside* sebagai bahan pengganti gula yang bersifat nonkalori dalam ekstrak daun *Stevia*, diketahui memiliki sifat stabil terhadap panas, tahan terhadap hidrolisis asam dan merupakan jenis gula yang tidak dapat difermentasi oleh bakteri kariogenik dalam biofilm gigi.^{37,41} Bahan pemanis pengganti gula yang tidak dapat dimetabolisme (difermentasi) menjadi asam oleh bakteri kariogenik dalam biofilm gigi, diketahui memiliki efektivitas dalam mengurangi prevalensi karies gigi.^{26,37} Pemanis nonkalori atau bebas kalori biasanya merupakan pemanis yang tidak mengandung karbohidrat sehingga populer digunakan dalam produk perawatan kesehatan.³⁷ Kemampuan pemanis alami *Stevia* sebagai pemanis alami nonkalori dalam mengurangi produksi asam, menyebabkan *Stevia* bermanfaat untuk mencegah karies gigi.⁴² Kandungan

stevioside dalam ekstrak daun *Stevia*, diketahui merupakan jenis gula yang tidak dapat difermentasi oleh bakteri kariogenik dalam biofilm gigi.^{37,41}

Kemampuan obat kumur 0,5 % ekstrak daun *Stevia rebaudiana Berton* dalam penelitian Usha C *et al* tahun 2017 tersebut juga terlihat setara dengan obat kumur 0,12 % *chlorhexidine* dalam menurunkan jumlah bakteri *Streptococcus mutans* sebesar 100% hingga mencapai $< 10^5$ colony forming units (CFUs) pada seluruh pasien di kedua kelompok perlakuan dalam penelitian tersebut di hari ke-8.¹ Kemampuan dari ekstrak daun *Stevia* sebagai pemanis alami tersebut didasarkan pada keberadaan perangkat antibakteri terhadap *Streptococcus mutans* didalam komponen fitokimia, minyak esensial dan *flavonoid* yang dikandungnya.^{27,43} Mekanisme kerja antibakteri dari senyawa *flavonoid* sebagai komponen fitokimia yang terkandung dalam pemanis alami dari ekstrak daun *Stevia rebaudiana Berton* terhadap bakteri *Streptococcus mutans* terjadi melalui hambatan sintesis asam nukleat, hambatan fungsi membran sitoplasma dan hambatan metabolisme energi sel bakteri.⁴⁴ *Stevio glycosides (stevioside)* yang terkandung dalam ekstrak daun *Stevia* juga diketahui merupakan antioksidan yang *potent* sehingga dapat menghambat pertumbuhan bakteri kariogenik.⁴⁵ Kandungan total *phenol* dan *flavanoid* dalam ekstrak daun *Stevia*, juga sangat berkaitan erat dengan

kemampuan hambatan bakteri kariogenik.⁴⁵ Kemampuan ekstrak daun *Stevia* dalam menurunkan jumlah bakteri *Streptococcus mutans* dalam *saliva* dari hasil penelitian Usha C *et al* tahun 2017 ini tampaknya sejalan dengan hasil penelitian Mohammadi-Sichani tahun 2012 yang memperlihatkan bahwa ekstrak daun *Stevia* dalam pelarut *acetone* dan *methanol* memiliki daya hambat terbesar terhadap pertumbuhan bakteri *Streptococcus mutans*.³⁹ Hasil penelitian Usha C *et al* tahun 2017 ini selanjutnya juga sejalan dengan hasil penelitian Brambilla E *et al* tahun 2014 yang menjelaskan bahwa berbeda halnya dengan sukrosa, ekstrak daun *Stevia* tidak memiliki efek dalam produksi asam.⁵ Nilai pH biofilm gigi setelah berkumur dengan larutan 1% sukrosa pada menit ke 5, 10, 15 dan 30 tampak lebih rendah secara bermakna ($p < 0,01$) dibandingkan dengan nilai pH biofilm setelah berkumur dengan larutan 1% larutan *stevioside* dan 1% *rebaudioside A* sebagai komponen ekstrak daun *Stevia rebaudiana* Bertoni pada penelitian Brambilla E *et al* tahun 2014.⁵ Penjelasan yang mungkin terhadap hal ini, bahwa sukrosa merupakan jenis gula yang paling kariogenik dan dapat dimetabolisme oleh bakteri yang terlibat dalam pembentukan biofilm gigi.²⁶ Sukrosa sebagai substrat yang paling kariogenik juga memiliki kemampuan unik untuk mendukung bakteri kariogenik dalam mensintesis polisakarida ekstraseluler yang larut dalam air maupun yang tidak larut dalam air

sehingga dapat meningkatkan akumulasi biofilm.²⁶ Produksi polisakarida ekstraseluler dalam biofilm gigi juga tergantung dari keberadaan sukrosa dan karies dipermukaan halus gigi hanya akan berkembang bila ada biofilm yang melekat dipermukaan gigi melalui produksi polisakarida ekstraseluler tersebut²⁶.

Hasil penelitian lainnya oleh Giacaman RA *et al* yang membuktikan bahwa paparan pemanis *Stevia* sebagai salah satu bahan pemanis pengganti gula yang diuji mampu mengurangi jumlah sel bakteri *Streptococcus mutans* yang hidup bila dibandingkan dengan paparan sukrosa ($p < 0,05$) tampaknya sejalan dengan penelitian Usha C *et al* tahun 2017 yang membuktikan bahwa terjadi penurunan jumlah bakteri *Streptococcus mutans* dalam *saliva* hingga $< 10^5$ colony forming units (CFUs) sebesar 100% pada kelompok perlakuan yang berkumur dengan larutan 0,5 % ekstrak daun *Stevia rebaudiana* Bertoni.^{1,12} Selain *Stevia*, paparan bahan alternatif pengganti gula yang diuji pada penelitian Giacaman RA *et al* tersebut yaitu *sucralose* dan *saccharin*, juga memperlihatkan kemampuan mengurangi pembentukan polisakarida ekstraseluler jika dibandingkan dengan paparan sukrosa ($p < 0,05$).¹² Alasan yang mungkin dapat menjelaskan hal tersebut, yaitu ekstrak daun *Stevia* memiliki kandungan metabolit sekunder, *steviol*, *isosteviol*, *stevioside*, *rebaudioside A*, *rebaudioside B*, *rebaudioside C* dan *rebaudioside E* yang

bersifat nonkariogenik dan diketahui dapat menghambat pembentukan *glucan* (matriks polisakarida ekstraseluler) sehingga menginduksi agregasi dari bakteri kariogenik.⁸ Semua paparan pemanis komersial yang diuji, kecuali fruktosa, dalam penelitian Giacaman RA *et al* tersebut juga menunjukkan efek demineralisasi email yang lebih rendah dibandingkan sukrosa ($p < 0,05$). Hal ini dimungkinkan karena fruktosa juga bersifat *acidogenic* seperti halnya sukrosa.¹² *Stevioside* sebagai bahan pengganti gula yang bersifat nonkalori dalam ekstrak daun *Stevia*, merupakan jenis gula yang tidak dapat difermentasi oleh bakteri kariogenik dalam biofilm (plak gigi),^{37,41} sedangkan molekul sukrosa pada proses fermentasi oleh bakteri kariogenik, akan diubah menjadi energi dan sejumlah besar asam sehingga meningkatkan konsentrasi ion-ion hidrogen melalui kondisi pH yang rendah dan selanjutnya menyebabkan pelarutan dari email gigi (demineralisasi).⁴¹ Efek demineralisasi email yang lebih rendah akibat paparan pemanis alami *Stevia* dan semua pemanis komersial yang diuji kecuali fruktosa bila dibandingkan dengan sukrosa ($p < 0,05$) pada penelitian Giacaman RA *et al* pada tahun 2014, dimungkinkan terjadi karena masih dijumpainya kandungan campuran laktosa, *starch* atau *starch hidrolysates* dalam produk pemanis komersial yang diuji sebagai jenis karbohidrat yang dapat difermentasi.¹²

SIMPULAN

Ekstrak daun *Stevia rebaudiana* Bertoni sebagai pemanis alami pengganti gula memiliki potensi nonkariogenik yang sangat baik. Potensi nonkariogenik dari ekstrak daun *Stevia* dibuktikan oleh kemampuannya untuk mengurangi jumlah bakteri kariogenik *Streptococcus mutans* dalam biofilm gigi dan *saliva*, memperbaiki pH biofilm gigi dan *saliva* serta kapasitas *buffer saliva* hingga kemampuannya dalam mengurangi tingkat demineralisasi email gigi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Usha C, Ramarao S, John BM, Babu ME. Anticariogenicity of *Stevia rebaudiana* extract when used as a mouthwash in high caries risk patients: Randomized controlled clinical trial. *World J Dent*. 2017;8(5):1-6.
2. Koo H, Xiao J, Klein MI, Jeon JG. Exopolysaccharides produced by *Streptococcus mutans* glucosyltransferases modulate the establishment of microcolonies within multispecies biofilms. *J Bacteriol*. 2010;192(12):3024-3032.
3. Kawashita Y, Kitamura M, Saito T. Early childhood caries. *International Journal of Dentistry*. 2011;1-7.
4. Hara AT, Zero DT. The caries environment: Saliva, pellicle, diet, and hard tissue ultrastructure. Vol. 54, *Dental Clinics of North America*. 2010;455-467.
5. Brambilla E, Cagetti MG, Ionescu A, Campus G, Lingström P. An in vitro and in vivo comparison of the effect of *stevia rebaudiana* extracts on different caries-related variables: A randomized controlled trial pilot study. *Caries Res*. 2014;48(1):19-23.
6. Van Loveren C, Broukal Z, Oganessian E. Functional foods/ingredients and dental caries. *Eur J Nutr*. 2012;51(SUPPL.2):15-25.
7. Smita N, Takarkhede. A Review on *Stevia* (*Stevia rebaudiana*): A Medicinal Plant. *Asian J Pharm Technol Innov* [Internet]. 2016;20(04):58-62.

8. Gupta E. Nutritional and therapeutic values of *Stevia rebaudiana*: A review. *J Med Plants Res.* 2013;7(46):3343-3353.
9. Mitali R Shinde JW. Effects of stevia and xylitol chewing gums on salivary flow rate, pH, and taste acceptance. *J Dent Res Rev.* 2020;7(2):50-5.
10. Pallepati A, Yavagal PC, Veeresh DJ. Effect of consuming tea with stevia on salivary pH - an in vivo randomised controlled trial. *Oral Health Prev Dent.* 2017;15(4):1-5.
11. Anisha A. Mahtani PJ. Comparing the effect of natural and synthetic sugar substitutes on salivary pH – a double-blinded randomized controlled study. *Drug Invent Today [Internet].* 2019;11(8):1745-1748.
12. Giacaman RA, Campos P, Muñoz-Sandoval C, Castro RJ. Cariogenic potential of commercial sweeteners in an experimental biofilm caries model on enamel. *Arch Oral Biol.* 2013;58(9):1-7.
13. Fejerskov O, Nyvad B KE. *Dental Caries: The Disease and Its Clinical Management.* 3rd ed. Oxford: Wiley Blackwell; 2015.p127,160-162.
14. Guo L, Shi W. Salivary biomarkers for caries risk assessment. *Journal of the California Dental Association.* 2013;41(2):107-109.
15. Tahmorespour A, Kermansashi RK, Salehi R. Biofilm formation potential of oral streptococci in related to some carbohydrate substrates. *African J Microbiol Res.* 2010;4(11):1051-1056.
16. Samaranayake L. *Essential Microbiology for Dentistry.* 5th ed. Hongkong: Elsevier; 2018.p.125-126.
17. Ribeiro SM, Fracucelli EDO, Bueno PCP, Castro MKV, Francisco AA, Cavalheiro AJ et al. Antimicrobial and Antibiofilm Activities of *Casaria Sylvestris* Extracts from Distinct Brazilian Biomes Against *Streptococcus Mutans* and *Candida Albican*. *BMC Complement Altern Med.* 2019;19(1):308.
18. Bowen WH, Koo H. Biology of streptococcus mutans-derived glucosyltransferases: Role in extracellular matrix formation of cariogenic biofilms. Vol. 45, *Caries Research.* 2011;45:69-86.
19. Xuedong Z. *Dental Caries: Principles and Management.* Berlin:Springer;2016.p.70-72.
20. Tandel KR. Sugar substitutes: Health controversy over perceived benefits. *J Pharmacol Pharmacother.* 2011;2(4):236-243.
21. Sharma VK, Ingle NA, Kaur N, Yadav P IECZ. Sugar Substitutes and Health: A Review. *J Adv Oral Res.* 2016;7(2):7-11.
22. Jayadevan D, Chakravarthy D, Bal D, Dimple D. Dental Caries and Sugar Substitutes: A Review. *IOSR J Dent Med Sci.* 2019;18(5):13-23.
23. Syarifudin LU. Identifikasi Siklamat Pada Jajanan Pasar Di Pasar Hygienes Kelurahan Gamalama Di Kota Ternate Tahun 2017. *Jurnal Kesehatan.* 2019;12(2):205-212.
24. Yadav P, Kaur B, Srivastava R SS. Sugar Substitutes and Health. *IOSR J Dent Med Sci.* 2014;13(8):68–75.
25. Khiraoui A, Hasib A, Al Faiz C, Amchra F, Bakha M, Boulli A. *Stevia Rebaudiana Bertoni (Honey Leaf): A Magnificent Natural Bio-sweetener, Biochemical Composition, Nutritional and Therapeutic Values.* *J Nat Sci Res.* 2017;7(14):79-85.
26. Gupta P, Gupta N, Pawar AP, Birajdar SS, Natt AS, Singh HP. Role of Sugar and Sugar Substitutes in Dental Caries: A Review. *ISR Dent.* 2013;4:1-5.
27. Siddique AB, Mizanur Rahman SM, Hossain MA. Chemical composition of essential oil by different extraction methods and fatty acid analysis of the leaves of *Stevia Rebaudiana Bertoni*. *Arab J Chem.* 2016;9(2):1185-1189.
28. Lemus-Mondaca R, Vega-Gálvez A, Zura-Bravo L, Kong AH. *Stevia rebaudiana Bertoni*, source of a high-potency natural sweetener: A comprehensive review on the biochemical, nutritional and functional aspects. Vol. 132, *Food Chemistry.* 2012;132(3):1121-1132.
29. Prasetya MHE, Dawam M, Santoso M. Pengaruh macam dan kombinasi bahan organik terhadap pertumbuhan dan hasil tanaman *Stevia (Stevia rebaudiana B.)*. *J Prod Tan.* 2014;2(6):503-509.
30. Ahmed B, Hossain M, Kumar Saha A, Islam R, Mandal A. A Review on natural sweetener plant-stevia having medicinal and commercial importance. *Agron J.* 2011;73:1–2.
31. Abou-Arab EA, Abou-Arab A, Abu-Salem F. Physico-chemical assessment of natural sweetens steviosides produced from *Stevia rebaudiana Bertoni* plant. *J Food Dairy Sci.* 2010;34(12):11037-11057.
32. Kim IS, Yang M, Lee OH, Kang SN. The antioxidant activity and the bioactive compound content of *Stevia rebaudiana* water extracts. *LWT - Food Sci Technol.* 2011;44(5):1328–1332.

33. Ranjan R, Jaiswal J, Jena J. Stevia As a Natural Sweetener. *Int J Res Pharm Chem*. 2011;1(4):1194–1202.
34. Goyal SK, Samsher, Goyal RK. Stevia (*Stevia rebaudiana*) a bio-sweetener: A review. Vol. 61, *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. 2010;61:1-10.
35. Pól J, Hohnová B, Hyötyläinen T. Characterisation of *Stevia Rebaudiana* by comprehensive two-dimensional liquid chromatography time-of-flight mass spectrometry. *J Chromatogr A*. 2007;150:85-92.
36. Deshpande A, Jadad AR. The impact of polyol-containing chewing gums on dental caries a systematic review of original randomized controlled trials and observational studies. *Journal of the American Dental Association*. 2008;139(12):1602-1614.
37. Abdul Razak F, Baharuddin BA, Akbar EFM, Norizan AH, Ibrahim NF, Musa MY. Alternative sweeteners influence the biomass of oral biofilm. *Arch Oral Biol*. 2017;80:180-184.
38. Ajagannanavar S, Al-Kheraif A, Alsayed MAE, Battur H, Shamarao S, Tikare S. Effect of aqueous and alcoholic *Stevia rebaudiana* extracts against *Streptococcus mutans* and *Lactobacillus acidophilus* in comparison to chlorhexidine: An in vitro study. *J Int Soc Prev Community Dent*. 2014;4(2):116-121.
39. Mohammadi-Sichani, M. Effect of different extracts of *Stevia rebaudiana* leaves on *Streptococcus mutans* growth. *J Med Plants Res*. 2012;6(32):4731-4734.
40. Das K. Wound healing potential of aqueous crude extract of *stevia rebaudiana* in mice. *Rev Bras Farmacogn*. 2013;23(2):351-357.
41. Ferrazzano GF, Cantile T, Alcidì B, Coda M, Ingenito A, Zarrelli A, et al. Is *stevia rebaudiana bertonii* a non cariogenic sweetener? A review. *J. Molecules*. 2016;21(1):1-12.
42. Rezaei-Soufi L, Raedi S, Alikhani MY, Vahdatinia F, Farazyani A, Hosseini SM, et al. Comparison the effect of *stevia* extract with glucose and fructose on dental enamel caries formation. *J Chem Pharm Sci*. 2016;9(2):685-689.
43. Palombo EA. Traditional medicinal plant extracts and natural products with activity against oral bacteria: Potential application in the prevention and treatment of oral diseases. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*. 2011:680354.
44. Xie Y, Wang Y, Tang F, Chen X, Ren L. Antibacterial Activities of Flavanoid: Structure-Activity Relationship and Mechanism. *Current Medicinal Chemistry*. 2015; 22(1):132-149.
45. Wölwer-Rieck U. The leaves of *Stevia rebaudiana* (Bertoni), their constituents and the analyses thereof: A review. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2012;60(4):886-895.