

# PENELITIAN TOKSISITAS DAUN *STEVIA REBAUDIANA* BERTONII M PADA MENCIT DAN TIKUS PUTIH \*

B. Wahjoedi <sup>1</sup>, Hutapea J<sup>1</sup> dan Iwan T. Budiarmo <sup>2</sup>

## ABSTRACT

The acute and subchronic toxicity tests were carried out on the aquaous extract of the leaves of *Stevia rebaudiana* Bertonii M. obtained from the Balai Penelitian Tanaman Obat in Tawamangu, Surakarta, Central Java.

The acute toxicity test was done by the Weil's method (1952) on mice and the subchronic toxicity test was done on rats by a method developed by the Pharmaceutical Research and Development Center of the National Institute of Health Research and Development, Jakarta.

The results are : the leaves of *Stevia rebaudiana* Bertonii M. can be grouped into substances which are "practically non-toxic" based on the criteria used by Gleason (1969) and the oral administration of doses up to 320 mg/100 g body weight daily for 6 months showed no negative effect on the organs of the animals examined.

## PENDAHULUAN

*Stevia rebaudiana* Bertonii M. bukan merupakan tanaman asli Indonesia tetapi berasal dari Amerika Latin, antara lain banyak ditemukan di daerah Brazil. Paraguay dan sekitarnya (4.6). Tanaman ini mulai dikenal di daerah Kabupaten Karanganyar. Surakarta sekitar tahun 1960. Oleh sebagian penduduk di daerah itu daun *Stevia* sering digunakan untuk memberi rasa manis dalam makanan dan terutama minuman.

Sebagaimana diketahui, zat pemanis yang biasa digunakan untuk makanan, minuman dan obat-obatan adalah gula nabati (sukrosa) dan gula sintetik seperti sakarin dan sodium siklambat.

Hasil-hasil penelitian terdahulu yang pernah dilaporkan menyebutkan bahwa zat pemanis yang diperoleh dari tanaman *Stevia rebaudiana* ini mempunyai rasa ± 200 — 300 kali gula biasa serta berkalori rendah (1.7).

Oleh karena itu timbul pertanyaan apakah mungkin *Stevia rebaudiana* Bertonii M. yang banyak terdapat di Indonesia dimanfaatkan sebagai sumber bahan pemanis dengan tidak ada efek samping bila dipakai terus-menerus. Mengingat hal-hal tersebut di atas maka dilakukan penelitian terhadap keamanan pemakaian daun *Stevia rebaudiana* Bertonii M. secara akut dan sub-kronik pada hewan percobaan dalam bentuk infus.

---

\* Penelitian ini merupakan bagian dari penelitian yang dibiayai oleh Badan Litbangkes dari DIP tahun 1982/1983.

1 Staf Pusat Penelitian dan Pengembangan Farmasi, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Departemen Kesehatan R.I.

2. Staf Bag. Patologi, F.K. Universitas Tarumanegara, Jakarta.

## BAHAN DAN CARA

### Bahan Percobaan :

Daun *Stevia rebaudiana* Bertonii M. diperoleh dari Balai Penelitian Tanaman Obat (BPTO), Tawangmangu. Daun-daun ini dikeringkan pada suhu tidak lebih dari 50<sup>o</sup> C, diserbukkan dan diayak dengan ayakan mesh 48, kemudian dibuat infus sesuai petunjuk pedoman pada Farmakope Indonesia edisi III. Infus ini dipakai sebagai bahan percobaan di mana kadarnya disesuaikan dengan dosis percobaan yang diperlukan.

### Hewan percobaan :

Mencit albino bobot sekitar 20 – 25 gram berasal dari Pusat Penelitian Penyakit Menular, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan R.I. dan tikus albino dewasa muda yang diperoleh dari Pusat Penelitian Gizi, Unit Diponegoro, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan R.I. di Jakarta.

### Cara percobaan :

1. *Percobaan toksisitas akut (LD<sub>50</sub>)*, dilakukan menurut cara Weil (1952). Infus daun Stevia diberikan secara intraperitoneal pada mencit albino yang bobot badannya sekitar 20 – 25 gram.
2. *Percobaan toksisitas sub-kronik* Tikus putih (rat) sebanyak 72 ekor dibagi menjadi 12 kelompok masing-masing terdiri dari 6 ekor.

Kelompok I s/d IV : diberi infus daun Stevia, per oral setiap hari selama 1 bulan.

Kelompok V s/d XII : s.d.a. selama 3 bulan.

Kelompok IX s/d XII : s.d.a. selama 6 bulan.

Kelompok I, V dan IX : diberi infus daun Stevia ekuivalen dengan 320 mg serbuk/100 g bobot badan.

Kelompok II, VI dan X : diberi infus daun Stevia ekuivalen dengan 32 mg serbuk/100 g bobot badan.

Kelompok III, VII dan XI : diberi infus daun Stevia ekuivalen dengan 3,2 mg serbuk/100 g bobot badan.

Kelompok IV, VIII dan XII : diberi akuades sebagai kelompok kontrol.

Tidak tergantung pada kadar infus Stevia, volume dosis yang digunakan adalah sama untuk semua tikus yaitu 1 ml/100 g bobot badan. Selama percobaan tikus diberi makan dan minum seperti biasanya. Setelah 1 bulan, 3 bulan dan 6 bulan masa observasi, semua tikus dimatikan dengan eter lalu diotopsi untuk diperiksa makroskopik apakah ada kelainan dari pada organ-organ antara lain seperti jantung, paru, hati, limpa, ginjal, usus lambung dan pancreas. Kemudian semua jaringan organ tubuh tersebut diambil dan diawetkan dalam larutan 10% buffer formaline. Setelah matang, maka dari jaringan alat-alat tubuh tersebut dibuat kup histologi menurut standar rutin dan diwarnai dengan hematoksilin dan eosin untuk pemeriksaan mikroskopik.

## HASIL

Percobaan toksisitas akut (LD<sub>50</sub>) Hasil yang diperoleh adalah sejumlah infus ekuivalen dengan 79.81 (69,16 – 90,98) mg serbuk setiap 10 g b.b. mencit yang diberikan secara intraperitoneal. Setelah diekstrapolasi menurut cara Paget dan Barnes (1964) dan dikalikan dengan faktor resiko, maka LD<sub>50</sub> pada mencit adalah

ekivalen dengan 558.570,0 mg serbuk/kg bobot badan tikus, secara oral.

#### Percobaan toksisitas sub-kronik.

Hasil dapat dilihat dalam tabel di bawah ini.

bahan tersebut digolongkan ke dalam golongan bahan "Practically Non Toxic" (PNT).

Dengan demikian hasil percobaan LD<sub>50</sub> *Stevia rebaudiana* Bertonii M. pada mencit yang disuntik

#### Hasil percobaan toksisitas sub-kronik infus daun *Stevia rebaudiana* Bertonii M. pada tikus putih.

Lama pemberian/bahan/dosis	Makroskopik	Mikroskopik
Pemberian selama 1 bulan		
Stevia : 320 mg/100 g b.b.	—	—
32 mg/100 g b. b.	—	—
3,2 mg/100 g b.b.	—	2 ekor radang paru *)
Akuades (kontrol)	—	1 ekor radang paru
Pemberian selama 3 bulan		
Stevia : 320 mg/100 g b.b.	—	—
32 mg/100 g b.b.	—	2 ekor radang paru
3,2 mg/100 g b.b.	—	1 ekor radang paru
Akuades (kontrol)	—	—
Pemberian selama 6 bulan		
Stevia : 320 mg/100 g b.b.	—	—
32 mg/100 g b.b.	—	—
3,2 mg/100 g b.b.	—	—
Akuades (kontrol)	—	—

#### Keterangan pada tabel :

- \*) : Tanda radang paru adalah adanya serbuk sel-sel radang limfosit dan makrofag dalam perenkima paru.  
 — : Tidak diketemukan kelainan pada organ yang diperiksa baik secara makroskopik atau mikroskopik.

#### DISKUSI

1. Gleason (1969) telah menggolong-golongkan daya racun zat kimia modern ke dalam beberapa kategori. Salah satu di antaranya adalah apabila suatu zat atau bahan diberikan kepada tikus per oral sehingga diperoleh LD<sub>50</sub> di atas 15.000 mg/kg bobot badan, maka

secara intraperitoneal dan setelah diekstrapolasikan kepada tikus secara oral, ternyata memperoleh hasil ekivalen sebesar 558.570,0 mg/kg bobot badan, sehingga menurut kriteria Gleason daun *Stevia rebaudiana* Bertonii M. dapat digolongkan bahan yang "practically non toxic".

2. Hasil percobaan toksisitas sub-kro-

nik daun *Stevia rebaudiana* Bertoni M. pada tikus menunjukkan bahwa baik secara klinis maupun pada pemeriksaan secara makroskopik dari semua alat tubuh pada waktu otopsi tidak menunjukkan kelainan patologis. Pada pemeriksaan alat tubuh secara mikroskopik, pada kelompok hewan yang diobservasi selama 1 bulan, ditemukan 2 ekor tikus menderita radang paru, yaitu dari kelompok tikus yang menerima infus daun *Stevia* dosis 3,2 mg/100 g b.b. dan 1 ekor tikus dari kelompok kontrol.

Radang paru juga ditemukan pada 2 ekor tikus yang menerima infus daun *Stevia* dosis 32 mg/100 g b.b. dan 1 ekor tikus yang menerima infus daun *Stevia* dosis 3,2 mg/100 g b.b. pada hewan yang diobservasi selama 3 bulan. Pada kelompok hewan yang diobservasi selama 6 bulan tidak ditemukan kelainan.

Adanya radang paru pada tikus percobaan cenderung bukan diakibatkan oleh pemberian bahan percobaan, karena kelainan tersebut adalah tergolong pada murine virus pneumonia dan disebabkan oleh infeksi virus. Kelainan lain tidak diketemukan, sehingga percobaan toksisitas sub-kronik daun *Stevia rebaudiana* Bertoni M. dengan dosis sampai 320 mg/100 g b.b. setiap hari selama 6 bulan pada tikus, dapat dikatakan tidak mengakibatkan kelainan organ-organ penting.

### KESIMPULAN

1. Hasil percobaan toksisitas akut infus daun *Stevia rebaudiana* Bertoni M. yang diberikan pada mencit

secara intraperitoneal, menghasilkan LD<sub>50</sub>: 7981 mg/kg b.b., maka berdasarkan kriteria Gleason (1969) daun *Stevia rebaudiana* Bertoni M. dapat digolongkan ke dalam Practically Non Toxic Substance.

2. Bahwa daun *Stevia rebaudiana* Bertoni M. yang diteliti toksisitasnya secara sub-kronik pada tikus (rat), tidak terlihat adanya kelainan pada organ-organ penting sampai dosis percobaan 320 mg/100 g b.b.

### KEPUSTAKAAN

1. Chen, W.S.; C.S. Yeh (1978), Preliminary report on the examination of stevioside by high pressure liquid chromatography. *Chemical Abstract* 211995, vol. 89, no. 25.
2. Gleason M.N. (1969), Clinical toxicology of commercial product, William & Wilken Co., Baltimore, p 3 - 4.
3. Departemen Kesehatan R.I. (1978), Farmakope Indonesia ed. III.
4. Kudo; Masaaki; Koga; Yoshiaki (1980), Photoperiodic response and its variation in *Stevia rebaudiana* Bertoni. *Chemical Abstract* 37932 f, vol. 92, no. 5.
5. Laurence D.R. & A.L. Bacharach (1964), Evaluation of drug activities. *Pharmacometrics*, vol. 1, Academic Press, London, p. 161 - 162.
6. Lewis, W.H. (1976), Medical Botany Plants Affecting Man's Health, A Wiley - Interscience Publication, London, p 214.
7. The Merck Index (1976), 9th, Stevioside, p. 8590.
8. Weil. C.S. (1952), Tables for Convenient calculation of median effective dose (LD<sub>50</sub> or ED<sub>50</sub>), and instruction in their use. *Biometrics* 8 : 249,263.
9. WHO Technical Report Series (1975), no. 563, General guide to period of administration in toxicological studies, p. 22.