

การรวบรวม การทบทวน การวิเคราะห์
ข้อมูลวิจัย และการสังเคราะห์แนวความคิดที่เกี่ยวกับ

เรื่อง

ความปลอดภัยของหญ้าหวาน
และผลิตภัณฑ์จากหญ้าหวาน
(SAFETY OF STEVIA AND ITS PRODUCTS)



รศ. ดร. ไมตรี สุทธิจิตต์
รศ. ดร. อัมพวัน อภิสริยะกุล
นางสาว รวีวรรณ ทวีธนาไชศรีชัย

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

รายงานการประเมินองค์ความรู้
เพื่อเสนอต่อสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย (สกว.)

มกราคม 2538

การรวบรวม การทบทวน การวิเคราะห์
ข้อมูลวิจัย และการสังเคราะห์แนวความคิดที่เกี่ยวข้อง

เรื่อง

ความปลอดภัยของหญ้าหวาน และผลิตภัณฑ์จากหญ้าหวาน

โดย

รศ. ดร. ไมตรี สุทธจิตต์
รศ. ดร. อัมพวัน อภิสริยะกุล
นางสาว รวีวรรณ พัวธนาโชคชัย

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

รายงานการประมวลองค์ความรู้
เพื่อเสนอต่อสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย (สกว)

มกราคม 2538

314

คำนำ

รายงานนี้การประมวลองค์ความรู้ซึ่งคณะทำงานได้รับการมอบหมายและทุนสนับสนุนจากสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย (สกว) เพื่อให้รวบรวม ศึกษา วิเคราะห์ข้อมูลและสังเคราะห์แนวความคิดที่เกี่ยวกับที่เกี่ยวกับความปลอดภัยและความเป็นพิษของหญ้าหวานและผลิตภัณฑ์จากหญ้าหวาน

คณะทำงานได้อาศัยข้อมูลหรือความรู้ที่เสาะค้นคว้าจากเอกสารทางวิจัยและวิชาการจำนวนมากเท่าที่จะหา มาได้จากภายในและต่างประเทศ ด้วยความสำนึกในหน้าที่ของคณะทำงานที่มีต่อสังคมทางวิทยาศาสตร์ ด้วยความรู้สึกรับผิดชอบต่อวงการวิชาการด้านงานวิจัย ต่อสังคม และต่อประเทศชาติ และด้วยสติปัญญาที่ได้เรียนรู้และมีประสบการณ์สะสมมาก่อน คณะทำงานจึงได้พยายามทบทวน วิเคราะห์ เสนอข้อคิดเห็น วิจัยและสรุปความรู้เกี่ยวกับหญ้าหวานที่ได้มาทั้งหมดอย่างมีเจตนาจำนงค์ที่จะให้รายงานนี้อยู่บนพื้นฐานแห่งความเป็นจริงทางวิทยาศาสตร์อย่างถูกต้องมากที่สุด หวังว่า องค์ความรู้ที่ได้มานี้จะเป็นประโยชน์และเป็นแนวทางในการวิจัยและการพัฒนาหญ้าหวานในประเทศต่อไป

อย่างไรก็ตาม หากรายงานนี้มีข้อมูลและข้อคิดความเห็นใดที่ไม่สมบูรณ์หรือไม่ชัดเจน คณะทำงานมีความยินดีที่จะรับความคิดเห็น คำแนะนำเพิ่มเติม คำติ และแลกเปลี่ยนข้อคิดเห็นที่เกี่ยวข้องจากผู้อ่าน หากมีผลคุณงามความดีหรือประโยชน์ใด ๆ ที่พึงจะบังเกิดหรือปรากฏขึ้นจากผลงานวิชาการชิ้นนี้ เราขอมอบอุทิศความดีงามนั้นให้แก่ นักวิจัย นักวิทยาศาสตร์ ผู้ปลูก นักวิชาการ และผู้ที่ได้เกี่ยวข้องกับหญ้าหวานและผลิตภัณฑ์มาตั้งแต่ในอดีตจนถึงปัจจุบัน และขอขอบคุณอย่างจริงใจยิ่งต่อศาสตราจารย์ นายแพทย์วิจารณ์ พานิช ผู้อำนวยการสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย (สกว) ซึ่งเป็นผู้ริเริ่มความคิดและการสนับสนุน ขอขอบคุณต่อ ดร. ดำรง พุฒศุภกร อาจารย์มรกต สุกโชติรัตน์ แห่งมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ รองศาสตราจารย์ ดร. ชัยวัฒน์ ต๋อสกุลแก้ว และรองศาสตราจารย์ นายสัตวแพทย์ปัญญา เต็มเจริญ แห่งมหาวิทยาลัยมหิดล และบุคคลอื่น ๆ ซึ่งไม่ได้กล่าวนามไว้ แต่ได้ให้ข้อคิดเห็น และให้เอกสารวิจัยในการทำงานครั้งนี้ ไว้ ณ ที่นี้ด้วย

รศ. ดร. ไมตรี สุทธจิตต์¹

รศ. ดร. อัมพวัน อภิสริยะกุล²

นางสาว รวิวรรณ พัวธนาโชคชัย¹

¹ ภาควิชาชีวเคมี และ ² ภาควิชาเภสัชวิทยา

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

โทร. 053-221-122 โทรสาร 053-217-144

บทคัดย่อ

หญ้าหวาน หรือ สตีเวีย (*Stevia rebaudiana* Bertoni) มีถิ่นกำเนิดในทวีปอเมริกาใต้ ชาวพื้นเมืองใช้หญ้าหวานเพื่อให้ความหวาน หรือใช้เป็นสารชูรสหวานในอาหารต่าง ๆ สารหลักที่มีรสหวานมากที่สุดจากหญ้าหวาน คือ สตีวิโอไซด์ (stevioside) ซึ่งมีความหวานประมาณ 300 เท่า ของน้ำตาลซูโครส แต่ไม่ให้พลังงาน จึงนำมาใช้เป็นสารทดแทนน้ำตาลโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวานและโรคอ้วน โมเลกุลประกอบด้วยสตีวียอล(steviol)และกลูโคส มีการนำมาปลูกในญี่ปุ่น จีน ไต้หวัน และในภาคเหนือของประเทศไทยได้มีการปลูกหญ้าหวานอย่างแพร่หลาย และมีการจำหน่ายในรูปแบบหญ้าหวานแห้งเพื่อการบริโภคทั้งในและนอกประเทศมานานแล้ว

ในปี 2535 สำนักงานอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุขได้มีการประกาศ ให้กำหนดห้ามการผลิต การนำเข้า การจำหน่ายหญ้าหวานและผลิตภัณฑ์ที่ทำหรือได้จากหญ้าหวานเพื่อการบริโภคภายในประเทศ โดยมีเหตุผลว่า ข้อมูลหรือหลักฐานทางวิทยาศาสตร์ที่เกี่ยวกับความปลอดภัยของสารดังกล่าวไม่เพียงพอ ทำให้มีความสับสนและความไม่เข้าใจในคำประกาศ โดยเฉพาะในกลุ่มผู้บริโภคหญ้าหวาน ผู้ปลูก ผู้จำหน่าย และนักวิจัยที่เกี่ยวข้อง สำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย ได้พิจารณาเห็นว่า หญ้าหวานเป็นพืชเศรษฐกิจที่สำคัญและมีงานวิจัยทั้งในและต่างประเทศมานานแล้ว การศึกษาความปลอดภัยและความเป็นพิษของหญ้าหวานจึงเป็นสิ่งจำเป็นมาก ดังนั้น จึงได้มอบหมายให้คณะทำงานทำการรวบรวมข้อมูลวิจัยและประเมินความรู้ เพื่อจะได้ข้อมูลเกี่ยวกับพิษวิทยา และนำมาพิจารณาหาแนวทางการวิจัยและการพัฒนาหญ้าหวานและผลิตภัณฑ์ของหญ้าหวานต่อไป

ในรายงานนี้ ได้ทบทวนเอกสารงานวิจัยที่ตีพิมพ์ทั้งในและนอกประเทศ ได้วิเคราะห์ข้อมูลเกี่ยวกับความปลอดภัยและพิษวิทยาที่ศึกษาจากสัตว์ทดลองและคน ผลที่ได้ พอจะประเมินได้ว่า หญ้าหวาน สตีวิโอไซด์และสารสกัดจากหญ้าหวานมีคุณสมบัติทางชีวภาพต่อระบบต่าง ๆ สรุปได้ดังต่อไปนี้

1. ด้านเภสัชวิทยา สรีรวิทยา และชีวเคมี

- สตีวิโอไซด์ถูกเปลี่ยนให้เป็นสตีวียอลได้โดยแบคทีเรียในลำไส้ใหญ่ของหนูทุก แต่ในคนยังไม่ทราบ
- ไม่มีผลต่อการเจริญเติบโตของสัตว์ทดลอง
- ไม่มีผลต่อการทำงานของตับอ่อน หรือต่อการสร้างและการหลั่งฮอร์โมนอินซูลินและกลูคาγον
- ไม่มีผลต่อการทำงานของหัวใจ ความดันโลหิต ปอดและการหายใจ เมื่อใช้ในขนาดต่ำกว่า LD₅₀ ในหนูขาว
- ในหลอดทดลอง สตีวิโอไซด์ลดการผลิตสารพลังงานสูง ATP ในไมโทคอนเดรีย แต่ในสัตว์ทดลอง ยังไม่มีการศึกษา และถ้าหากจะวิจัยในสัตว์ คงจะต้องใช้ปริมาณสารสูงมากและระยะเวลานานกว่ามาก จึงจะเห็นผล

2. ด้านความเป็นพิษในสัตว์ทดลอง

- ไม่มีความผิดปกติใด ๆ ทั้งพิษเรื้อรัง กึ่งเรื้อรัง และพิษกึ่งเฉียบพลัน ในเลือด ปัสสาวะและอวัยวะต่าง ๆ
- การได้รับอย่างเฉียบพลันในหนู ค่า LD₅₀ ของสตีวิโอไซด์สูงในขนาด 5-17 ก.ต่อกก.น.ตัวต่อวัน

-การฉีดสตีวิโอไซด์เข้าเส้นเลือดในปริมาณสูงมากจะทำให้หนูแฮมสเตอร์ตายเนื่องจากไตล้มเหลวอย่างเฉียบพลัน

3. ด้านการกลายพันธุ์และการเกิดมะเร็ง

-สตีวิโอไซด์ไม่เป็นสารก่อการกลายพันธุ์ต่อแบคทีเรียชนิดและสายพันธุ์ต่าง ๆ ที่นำมาทดสอบ

-การทดสอบด้านความเป็นพิษต่อยีนโดยวิธี micronucleus, chromosomal aberration และ sister chromatid exchange ไม่พบว่า สตีวิโอไซด์มีการผลเสียทางด้านพันธุกรรม หรือ การทำให้โครโมโซมแตกหัก

- สตีวิโอไซด์ไม่เป็นสารก่อมะเร็งหรือส่งเสริมการเกิดมะเร็ง

-สตีวียอลไม่มีฤทธิ์ก่อการกลายพันธุ์ต่อแบคทีเรียหลายชนิดและหลายสายพันธุ์ที่นำมาทดสอบ ยกเว้นในสายพันธุ์เดียว คือ *Salmonella typhimurium* TM677 ซึ่งใช้ทดสอบการกลายพันธุ์แบบไปข้างหน้า (forward mutation) เมื่อมีเอ็นไซม์(S-9)จากตับอยู่ด้วยเท่านั้น กลุ่มนักวิจัยอเมริกันกลุ่มหนึ่งรายงานว่า สตีวียอลแสดงฤทธิ์การกลายพันธุ์ต่อแบคทีเรียTM 677 แต่ฤทธิ์หรืออัตราแบคทีเรียที่กลายพันธุ์(mutant fraction)นั้นน้อยมาก ต่อมาได้มีกลุ่มนักวิจัยชาวอังกฤษคัดค้านว่า ข้อมูลวิจัยเกี่ยวกับแบคทีเรียTM 677 ดังกล่าวนั้นยังไม่สมบูรณ์ มีความบกพร่องในการคำนวณ mutant fraction เพราะการเพิ่มขนาดสตีวียอลที่ใช้ทดลอง ทำให้แบคทีเรียตายเพิ่มขึ้น จะต้องเอาเปอร์เซ็นต์การอยู่รอดมาคูณ mutant fraction ด้วย จึงจะได้ค่าแท้จริงซึ่งลดลงจากค่าที่รายงานเดิมมาก ค่า mutant fraction ที่ได้ไม่สัมพันธ์ตามปริมาณสารที่ใช้ ยังมีกลุ่มนักวิจัยญี่ปุ่นได้ทดลองวิจัยซ้ำและได้ยืนยันว่า การออกฤทธิ์กลายพันธุ์ดังกล่าวไม่ได้มีผลสำคัญต่อการเปลี่ยนแปลงทางเคมีของยีน ไม่ได้ทำลายดีเอ็นเออย่างที่สารก่อการกลายพันธุ์พึงจะมีแต่อย่างใด อนึ่ง สารเมตะบอไลต์ของสตีวียอลคือ15-oxosteviol ซึ่งนักวิจัยอเมริกันได้เสนอว่าเป็นสารก่อการกลายพันธุ์ใน TM 677 นั้น เมื่อมีการทดลองตรวจสอบอย่างละเอียดก็ไม่มีการตรวจพบสารเมตะบอไลต์ดังกล่าวได้

-หนูที่กินสารสกัดจากหญ้าหวานหรือสตีวิโอไซด์ในระยะเวลาานานพอ ไม่พบว่า มีก้อนมะเร็งหรือความผิดปกติที่อวัยวะใด ๆ แต่มีรายงานวิจัยว่า สตีวียอลมีฤทธิ์ต่อต้านสารทูเมอร์โปรโมเตอร์หรือยับยั้งการส่งเสริมเนื้องอก

4. ต่อระบบการสืบพันธุ์

- เมื่อให้หนูกินสตีวิโอไซด์ในขนาด 2.5 กรัมต่อนน.ตัวต่อวัน ทุกวัน ไม่มีผลกระทบต่อการคุมกำเนิด หรือการสืบพันธุ์ของหนูทั้งเพศผู้และเพศเมีย ในรุ่นพ่อแม่ และไม่มีความผิดปกติทางพันธุกรรมในรุ่นลูกและในรุ่นหลาน

สรุปได้ว่า จากข้อมูลวิจัยมากมายที่ได้รวบรวมจากภายในและต่างประเทศ การทบทวนและการวิเคราะห์ข้อมูลทั้งหมดสามารถประเมินได้ว่า หญ้าหวาน สารสกัดหญ้าหวาน และสตีวิโอไซด์ ไม่ได้แสดงฤทธิ์ก่อการกลายพันธุ์ในแบคทีเรีย ไม่มีฤทธิ์การก่อมะเร็ง และไม่เป็นพิษร้ายแรงต่อสัตว์ทดลอง ปริมาณสตีวิโอไซด์ที่แสดงพิษหรือทำให้สัตว์ตายนั้นก็เกิดจากการใช้ในปริมาณที่สูงมาก หากคิดในอัตราเฉลี่ยต่อกก.ต่อวันจะเท่ากับประมาณ 1000 เท่าของขนาดเฉลี่ยที่คนควรจะกินทุกวัน! จึงไม่มีแนวโน้มหรือน่าจะมีฤทธิ์อันตรายร้ายแรงต่อคนได้ สำหรับข้อมูลวิจัยเกี่ยวกับสตีวียอล พบว่าเป็นสารก่อการกลายพันธุ์ที่ไม่ร้ายแรงต่อแบคทีเรียบางชนิด ในขณะนี้ มีการวิจัยด้านพิษวิทยาของสตีวิโอไซด์และสตีวียอลที่มหาวิทยาลัยมหิดลอยู่ ผลวิจัยเบื้องต้นก็ไม่มีแนวโน้มที่จะแสดงว่าสตีวียอลเป็นสารพิษร้ายแรง

ดังนั้น ข้อมูลทั้งหมดที่ได้ศึกษามาเป็นพื้นฐานความรู้เบื้องต้นที่แสดงในด้านความปลอดภัยของหญ้าหวานและผลิตภัณฑ์ของหญ้าหวานค่อนข้างจะมีมากเพียงพอ แต่ข้อมูลที่แสดงในด้านความเป็นพิษเรื้อรังนั้นมียังค่อนข้างน้อยมาก

แม้การศึกษาทางพันธุพืชวิทยาของสตีวียาและสตีวียอลในสัตว์ทดลองยังไม่ครบถ้วน และเมตabolicism ของสารทั้งสองในคนก็ยังไม่ทราบ การศึกษาวิจัยด้านนี้ควรจะมีต่อไปอยู่ อย่างไรก็ตาม คณะทำงานเห็นว่า ในสถานการณ์ปัจจุบันนี้ สมควรที่จะให้มีการประเมินถึงขนาดความปลอดภัยของหญ้าหวานและผลิตภัณฑ์ของหญ้าหวานในรูปแบบสมุนไพร เพื่อการบริโภคทั่วไป หรืออย่างน้อยในกลุ่มผู้ที่เป็นโรคเบาหวาน โรคอ้วน และโรคอื่นๆ ซึ่งไม่สามารถบริโภคน้ำตาลในชีวิตประจำวันได้

ABSTRACT

SAFETY OF STEVIA AND ITS PRODUCTS

State-of-the-Art-Review of Research Data

Reported to the Research Promotion Fund Committee, Thailand

Maitree Suttajit, Ph.D., Amphawan Apissariyakul, Ph.D. and Rawiwan Puathanachokechai, M.S.

Faculty of Medicine, Chiang Mai University

Stevia rebaudiana Bertoni has been long recognized and originally used as a sweetener in tea, drinks and foods by the natives in South America. The principle sweetening compound is Stevia is stevioside which has a sweetness of 300 times compared with sucrose. Stevioside is non-caloric, and has been used as a sugar substitute in some countries. Stevia has been grown in Japan, China and Thailand. In 1992, the Food and Drug Administration of Thailand issued the regulation that stevia and its products are not allowed to be produced, sold or consumed due to the insufficiency of their safety data. The announced statement has made Thai consumers confused and doubted the safety and toxicity of stevia. The Research Promotion Fund Committee realized the importance of this plant and the problem, therefore initiated and supported the authors to collect, review, analyze and synthesize research data from scientific journals and other available publications.

All the available data involving stevia and its products are state-of-the-art reviewed and presented. The assessment of toxicity and other biological activities were based on the validity and fact of the experimental results. The action and toxicity of stevia and/or its product(s) can be summarized as the followings:

1. Pharmacological, physiological and biochemical activities.

- Stevioside can be hydrolysed by bacterial enzyme to steviol in rat intestine but not known in human.
- No effect on biosynthesis and secretion of insulin and glucagon in pancreas.
- No effect on cardiovascular function, blood pressure, lung and respiration by doses which are less than LD₅₀ of stevioside.
- Stevioside decreases ATP production in mitochondria *in vitro*, the *in vivo* effect has not been yet studied.

2. Toxicology

- No chronic, subchronic and subacute toxicity could be seen in both sexes of rats, guinea pigs, chicken, rabbits and hamster.
- The acute toxicity of stevioside in mice and rats was indicated by LD₅₀ which ranged 5-17 g/Kg body wt./day.
- Acute renal failure and death could be observed in hamsters by using excessive intravenous doses.

3. Mutagenicity and carcinogenicity

- No mutagenicity of stevioside in bacterial system both in the presence and absence of liver microsomal enzymes. The weak mutagenicity of steviol was shown only in *Salmonella typhimurium* TM 677 in the presence of S-9 mix. The mutation of steviol had been rejustified and criticised. Multiplying with corresponding survival percentage, the mutant fraction of steviol-treated culture was not dose-response increased. The reported mutant fractions were later found to be insignificant. There was no any chemical DNA change in the steviol-treated TM 677 bacteria either.

- The chromosomal aberration, micronucleus, sister chromatid exchange was absent in mammalian cells treated with stevioside. No carcinogenicity was found in experimental animals and never been reported in humans after long-term consumption of stevia and stevioside. Steviol was found to be an anti-tumor promoter.

4. Reproduction

- Stevioside at a dose of 2.5 g/Kg b.w./day had no effect on contraception, reproduction and teratogenicity in male and female rats and no abnormality their F1 and F2 offsprings.

It is concluded that the research data concerning safety of stevia and stevioside are quite adequate, but the data concerning toxicity including mutagenicity of stevia, stevioside and its metabolite(s) in experimental animals are not sufficient. The analysis of obtained data revealed that stevia and stevioside at doses by stevia human consumers are not toxic, however at higher doses over 1000 times, stevioside are toxic to vital organs and systems in experimental animals. The toxicity of steviol has being now studied at Mahidol University. Although the genotoxicity of stevia and its products have not been completed and their metabolism in men is still unknown, and the research in these areas should be continued. However, according to the present situation, the authors would like to suggest that the evaluation of the safety doses of stevioside present in stevia used as medicinal herb should be set up for general consumption or at least for patients with diabetes mellitus, obesity and other diseases who cannot take sugar in their daily life.

สารบัญ

บทที่

เรื่อง

หน้า

คำนำ	ก
บทคัดย่อ	ข
ABSTRACT	ง
1 บทนำ	1
ประวัติการค้นพบสารสำคัญจากเห็ดหลินจือ	2
ประวัติการปลูกและการใช้ประโยชน์เห็ดหลินจือในประเทศไทย	4
คุณสมบัติของสตีวียา	6
การใช้สารสกัดจากเห็ดหลินจือเพื่อการบริโภค	6
ความปลอดภัยของการบริโภคสตีวียา	7
สถานการณ์ของเห็ดหลินจือในปัจจุบัน	8
2 วัตถุประสงค์และวิธีการดำเนินงาน	10
ความเป็นมาและเหตุผล	10
วัตถุประสงค์	11
วิธีการดำเนินงาน	12
แหล่งข้อมูล	12
การเก็บข้อมูล	12
การประมวลและการวิเคราะห์	12

3	ผลของการทบทวนและการวิเคราะห์	13
3.1	การศึกษาด้านเภสัชวิทยา สรีรวิทยา และชีวเคมี	13
3.1.1	ผลต่อระบบการสืบพันธุ์และการเจริญเติบโต	13
3.1.2	ผลต่อ ผลต่อระดับน้ำตาลในเลือด	15ก
3.1.3	ผลต่อการทำงานของลำไส้เล็ก	15ข
3.1.4	ผลต่อระบบหัวใจและเลือด	15ข
3.1.5	ผลต่อการทำงานของไต	15ค
3.1.6	ผลต่อการเจริญของเชื้อจุลินทรีย์	15ค
3.1.7	การย่อยสลาย คิวติม และเมตะบอลิซึมของสติวไอโซด์	16
3.2	การศึกษาด้านพิษวิทยาต่อสัตว์ทดลอง	17
3.2.1	พิษเฉียบพลัน	18
3.2.2	พิษกึ่งเรื้อรัง	19
3.2.3	พิษเรื้อรัง	20
3.2.4	การทดสอบพันธุ์พิษวิทยา	21
3.2.4.1	ฤทธิ์ก่อการกลายพันธุ์	21
	พื่นความรู้เกี่ยวกับการกลายพันธุ์	21
	การทดสอบฤทธิ์การกลายพันธุ์	21
3.2.4.2	การศึกษาฤทธิ์การกลายพันธุ์ของหนูขาว	23
	การศึกษาฤทธิ์การกลายพันธุ์ในประเทศไทย	27
3.2.4.3	การทดสอบพันธุ์พิษวิทยาโดยวิธีอื่น	29
	การใช้หนูขาวด้านรักษาโรคและบำรุงสุขภาพ	29
	ความปลอดภัยในการใช้สติวไอโซด์และสารสกัดจากหนูขาว	30
4	วิจารณ์และสรุป	31
5	เอกสารอ้างอิง	34

บทที่ 1

บทนำ

นักวิทยาศาสตร์ได้พยายามแสวงหาสารรสหวานสังเคราะห์และสารที่มีอยู่ในธรรมชาติเพื่อนำมาทดแทนน้ำตาล สารนั้นควรให้พลังงานหรือแคลอรีต่ำ ปลอดภัยต่อการบริโภค และสามารถนำมาใช้ในผู้ป่วยโรคเบาหวานและผู้ที่ไม่ต้องการแคลอรีได้ แต่สารรสหวานสังเคราะห์หลายชนิด เช่น dulcin, cyclamate และ saccharin เป็นต้น เป็นสารก่อมะเร็งและสารส่งเสริมการเกิดมะเร็ง สารเหล่านี้จึงถูกห้ามมิให้ใช้เพื่อบริโภค ในบรรดาพืชหลายชนิดที่ให้สารรสหวานนั้น พืชที่น่าสนใจมากที่สุด คือ หญ้าหวาน ซึ่งมีการปลูกและการนำมาใช้ในหลายประเทศ ในระยะ 20 กว่าปีที่ผ่านมา ได้มีการนำมาเผยแพร่และส่งเสริมการปลูกหญ้าหวานในประเทศไทย มีการจำหน่ายใบหญ้าหวานและส่งออกต่างประเทศ มีการวิจัยหลายด้านเกี่ยวกับการเตรียมสารสำคัญ พืชวิทยา และประโยชน์ต่อสุขภาพของหญ้าหวาน มีรายงานวิจัยในวารสารวิชาการไว้มากมาย และมีการประชุมสัมมนาวิชาการหลายครั้งในประเทศ แสดงว่าหญ้าหวานและสารสำคัญของพืชชนิดนี้เป็นที่สนใจมากของนักวิทยาศาสตร์ แพทย์ นักเกษตร นักธุรกิจ และประชาชนผู้บริโภค หญ้าหวานมีความสำคัญทั้งในด้านสุขภาพ การเกษตร และในด้านเศรษฐกิจ

ต้นหญ้าหวาน มีชื่อทางวิทยาศาสตร์ว่า *สตีเวีย รีบาudeviana* เบอริโทนี (*Stevia rebaudiana* Bertoni) หรือเรียกสั้น ๆ ว่า สตีเวีย เป็นพืชอยู่ในวงศ์ Compositae (รูปที่ 1) เป็นพืชล้มลุกเดิมเป็นพืชพื้นเมืองที่ขึ้นและปลูกในตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศปารากวัยและบราซิล ทวีปอเมริกาใต้ มีชื่อเดิมว่า *Kar-he-e* (ภาษาปารากวัย), หรือ *Yerba dulce* ภาษาสเปน ซึ่งแปลว่า 'สมุนไพรหวาน' โดยชาวพื้นเมืองใช้ผสมเพิ่มรสหวานในอาหาร เครื่องดื่ม และชงเป็นชา 'มะเตะ' ดื่มมานานมากกว่า 400 ปีแล้ว (1)



รูปที่ 1 ต้นหญ้าหวาน (*Stevia rebaudiana* Bertoni)

(ถ่ายจากไร่หญ้าหวานราชวดี แม่แดง เชียงใหม่)

ประวัติการค้นพบสารสำคัญจากหญ้าหวาน

จากประวัติและความนิยมของการใช้พืชสตีเวียในรูปชา 'มะเตะ' ในทางเหนือของปารากวัย ในปี ค.ศ. 1887 Bertoni (1) นักวิทยาศาสตร์ชาวปารากวัยจึงได้ศึกษา และในปี 1905 เขาได้ตั้งชื่อพืชนี้ว่า *Stevia rebaudiana* Bertoni แล้วได้นำสตีเวียออกเผยแพร่ ต่อมาในปี ค.ศ. 1899 ชาวอังกฤษได้นำเอาพันธุ์สตีเวียจากประเทศปารากวัยไปทดลองปลูก และขยายพันธุ์ ในประเทศอังกฤษ แต่ไม่ประสบความสำเร็จ

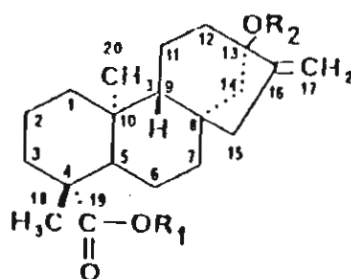
ในปี ค.ศ. 1908 Dr. Rebaudi และ Rasenack (2) นักเคมีชาวปารากวัย ได้ศึกษาวิจัยหาสารสำคัญในใบสตีเวีย หรือหญ้าหวานนี้ และประสบความสำเร็จ จนถึงปี ค.ศ. 1921 ได้มีการยอมรับและตั้งชื่อสารที่ค้นพบอย่างเป็นทางการ โดย The Union Internationale de Chimie (Copenhagen 1921) โดยตั้งชื่อสารที่ค้นพบนี้ว่า สตีวิโอไซด์ (stevioside) ในปี ค.ศ. 1931 Bridel และ Leveille (3-7) สามารถแยกสกัดสารสตีวิโอไซด์ จากใบ *Stevia rebaudiana* ได้ เป็นสารที่มีรสหวานจัดมาก สารที่ได้มีปริมาณ 6-10% ในปี ค.ศ. 1941 Dr. Meluieille ได้เสนอต่อผู้อำนวยการของ Royal Botanical Garden ในกรุงลอนดอน ให้พิจารณาถึงประโยชน์ของสารสตีวิโอไซด์ และความต้องการที่จะนำพืชสมุนไพรสตีเวีย มาเพาะขยายพันธุ์ ปลูกในสหราชอาณาจักร

ในปี ค.ศ. 1945, Gattoni แห่งศูนย์วิจัยการเกษตร ประเทศปารากวัย มีความมุ่งมั่นที่จะก่อตั้งอุตสาหกรรมสตีเวีย แต่ไม่ประสบความสำเร็จในการปลูก ในปี 1958 ได้มีการแยกสกัดสารจาก *Stevia rebaudiana* พบว่า มีไกลโคไซด์ 88 ชนิด และพบว่าสารที่มีรสหวาน 8 ชนิดด้วยกันคือ Rebaudiosides A ถึง E, Dulcoside A และ สตีวิโอไซด์ ดังตารางที่ 1 และพบว่า มีสตีวิโอไซด์ในใบหญ้าหวานแห้ง ปริมาณสูงสุดอาจถึง 7.7-10% (8)

ในปี 1955 Wood และคณะ (47) ได้แยกสกัดสารสำคัญจากใบหญ้าหวานแห้ง ได้สารรสหวาน 65 ก.ต่อหนึ่งกก และนำไปศึกษาโครงสร้างทางเคมี และในปี 1955 Fletcher (9) ได้ศึกษาโครงสร้างเพิ่มเติมของสารสตีวิโอไซด์

เมื่อปี ค.ศ. 1958 Nieman ได้ศึกษาเกี่ยวกับสารสตีวิโอไซด์ และเสนอว่าเป็นสารที่สามารถนำไปบริโภคได้ ในปี 1963, Masseting และคณะ (10) สามารถหาสูตรโครงสร้างของสตีวิโอไซด์เป็นครั้งแรก พบว่า สตีวิโอไซด์เป็น diterpene glycoside ประกอบด้วย สตีวียอล (steviol) และกลูโคส 3 หน่วย สารสตีวิโอไซด์ไม่มีกลิ่น มีรสหวาน สีขาว รวมตัวกับน้ำได้ง่าย

สารสำคัญรสหวานและสกัดได้จากใบหญ้าหวาน ที่มีปริมาณมากที่สุด คือ สตีวิโอไซด์ ซึ่งมีน้ำหนักโมเลกุล 804.9 สูตรเคมี $C_{35}H_{60}O_{18}$ ตามโครงสร้างทางเคมี (รูปที่ 2) มีคุณสมบัติเป็นไกลโคไซด์ของสตีวียอล (Steviol หรือ *ent*-13-hydroxykaur-16-en-19-noic acid) โดยมีน้ำตาลกลูโคสหนึ่งหน่วยต่อเชื่อมแบบเอสเทอร์กับหมู่คาร์บอกซิลิกที่คาร์บอนตัวที่ 16 และกลูโคสอีกสองหน่วยต่อเชื่อมแบบไกลโคไซด์กับหมู่ไฮดรอกซีของคาร์บอนตัวที่ 13 ส่วนสารรสหวานอื่นๆ มีชนิดของน้ำตาลและพันธะไกลโคไซด์ที่แตกต่างกันออกไป การวิจัยพบว่า จำนวนหน่วยน้ำตาลกลูโคสที่เติมลงบนตำแหน่งคาร์บอนตัวที่ 13 ของสตีวิโอไซด์จนครบ 4 หน่วยจะทำให้ความหวานเพิ่มขึ้น แต่การเติมกลูโคสมากกว่านั้น ความหวานกลับลดลงจากเดิม (11-14)



รูปที่ 2 โครงสร้างทางเคมีของสตีวิโอไซด์และสตีวียอล

ตารางที่ 1 รายชื่อ โครงสร้างทางเคมี และความหวานของสารรสหวานไดเทอร์ปีนน้อยชนิดในใบหญ้าหวาน

สารรสหวาน	Functional group ที่มีพันธะติดกับ steviol (รูปที่ 2)		ความหวานเปรียบเทียบ (จำนวนเท่าของซูโครส)
	R ₁ (ester)	R ₂ (glycoside)	
Steviol	-H	-H	—
Stevioside (สตีวิโอไซด์)	-β-Glu	-β-Glu-(2→1)-β-Glu	250-300
Steviolbioside	-H	-β-Glu-(2→1)-β-Glu	100-125
Rebaudioside A	-β-Glu	-β-Glu-(2→1)-β-Glu I-(3-1)-β-Glu	350-450
Rebaudioside B (Dulcoside B)	-H	-β-Glu-(2-1)-β-Glu I-(3-1)-β-Glu	300-350
Rebaudioside C	-β-Glu	-β-Glu-(2-1)-Rha I-(3-1)-β-Glu	0-120
Rebaudioside D	-β-Glu-(2-1)-β-Glu	-β-Glu-(2-1)-β-Glu I-(3-1)-β-Glu	200-300
Rebaudioside E	-β-Glu-(2-1)-β-Glu	-β-Glu-(2-1)-β-Glu	250-300
Dulcoside A	-β-Glu	-β-Glu-(2-1)-Rha	50-120

หมายเหตุ - ชื่อน้ำตาลในโมเลกุล Glu = glucose; Rha = Rhamnose; (ตัวเลข) = ตำแหน่งของ glycosidic bonds

ในราวปี พ.ศ. 2513 นักธุรกิจชาวญี่ปุ่นได้นำหญ้าหวานหรือสตีเวียไปเผยแพร่ปลูกที่ญี่ปุ่น และกระจายไปที่เกาหลี จีน ไต้หวัน ไทย และประเทศอื่นๆ ในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ พบว่า ทั่วโลกมีพืชจีนัสสตีเวียถึง 150-300 พันธุ์ สายพันธุ์ที่นิยมปลูกและให้ผลดีที่สุด คือ *Stevia rebaudiana*, Bertoni (15)

ในปี 1971 Sumida (16) จากศูนย์วิจัยการเกษตร Hokkaido แห่งกระทรวงเกษตรและป่าไม้ประเทศญี่ปุ่น ได้นำเมล็ดพันธุ์หญ้าหวานจากศูนย์วิจัยกระทรวงเกษตรประเทศบราซิล เข้ามาทดลองปลูกและขยายพันธุ์ ในญี่ปุ่น และในปี พ.ศ. 2520 บริษัท Maruzen Kasei จำกัด โตเกียว (17) ได้เริ่มทำการสกัดสารจากใบหญ้าหวานในเชิงพาณิชย์

ประวัติการปลูกหญ้าหวานและการใช้ประโยชน์ในประเทศไทย

หญ้าหวานได้ถูกนำมาปลูกในประเทศไทย ทดลองครั้งแรกในปี 2518 ที่นิคมเทพา สงขลา แต่ผลไม่ค่อยจะดี ในปี 2521 พบว่าหญ้าหวานเจริญเติบโตได้ดีในที่สูงกว่าระดับน้ำทะเลประมาณ 600-700 เมตร โดยเฉพาะในภาคเหนือของประเทศไทย ได้มีการปลูกและขยายพันธุ์กันมากใน 4 จังหวัด คือ เชียงใหม่ เชียงราย (อำเภอแม่สาย) พะเยา และ ลำพูน ที่เชียงใหม่มีการทำไร่หญ้าหวานกันมากในตำบลสบเปิง อำเภอแม่แตง และ ตำบลห้วยแก้ว อำเภอสันกำแพง ขยายพันธุ์โดยเมล็ดและการปักชำ สามารถเก็บเกี่ยวได้นานถึง 3 ปี มีบริษัทหลายบริษัทที่เชียงรายและเชียงใหม่รับซื้อใบหญ้าหวาน ตากให้แห้ง และส่งจำหน่าย จนเป็นที่เศรษฐกิจและเป็นพืชส่งออกไปยังต่างประเทศญี่ปุ่นและประเทศอื่น แม้ว่าในช่วงปี 2528-2529 ประเทศญี่ปุ่นหันไปซื้อหญ้าหวานที่จีนแดงมากขึ้น เพราะราคาถูกกว่า ทำให้มีการงดรับซื้อจากไทยและรายได้ตกไปบ้าง มีการชุมนุมประท้วงบริษัทญี่ปุ่นและการแพร่ข่าวทางสื่อมวลชน แต่ในที่สุดในปี 2530 รัฐบาลและเอกชนก็ได้แก้ไขเหตุการณ์ โดยส่งเสริมให้มีการลงทุนในการแปรรูปหญ้าหวานในรูปชาใบสมุนไพรหญ้าหวานและมีการสกัดหญ้าหวานออกจำหน่ายแทนที่จะเป็นใบแห้งเท่านั้น เกษตรกรที่ปลูกหญ้าหวานได้มีความหวังขึ้นมาอีกครั้งหนึ่ง นับว่า หญ้าหวานทำรายได้ให้เกษตรกร และประเทศชาติมหาศาลมาตลอด

ในปี พ.ศ. 2520 ได้มีบริษัทศิลปอุตสาหกรรม จำกัด ซึ่งมีคนไทยเป็นเจ้าของ ได้นำเมล็ดพันธุ์สวีตวีย์หรือหญ้าหวานจากญี่ปุ่น มาทดลองปลูกเพื่อขยายพันธุ์ในพื้นที่บริเวณภาคเหนือของประเทศไทย ที่บ้านถ้ำ ต. โป่งผา อำเภอแม่สาย จังหวัดเชียงราย และพบว่าหญ้าหวาน สามารถเจริญเติบโตได้อย่างดีมีคุณภาพสูง และยังสามารถพัฒนาปรับปรุงเทคนิคในการปลูก ขั้นตอนการเจริญเติบโตของพืชหญ้าหวาน ใช้เวลานานถึงสามปี จนได้ผลสำเร็จเป็นที่น่าพอใจ ในปี 2533 บริษัทดังกล่าวนี้ได้เข้าร่วมในโครงการพัฒนาพืชเศรษฐกิจ เพื่อเกษตรกรของศูนย์อาสาพัฒนาป้องกันตนเอง โดยรับนโยบายจากรัฐบาลที่จะส่งเสริมราษฎรในชนบทที่อยู่ในเขตพื้นที่ลุ่มทางยุทธศาสตร์ หันมาปลูกพืชเศรษฐกิจและแปรรูปเพื่อการส่งออก ประสบความสำเร็จเป็นเวลา 4-5 ปี มาแล้ว หลังจากนั้น ได้มีการปลูกขยายพืชหญ้าหวานมาเรื่อย ๆ ไปยังพื้นที่อีกหลายแห่ง มีบริษัทเอกชนหลายบริษัท และหน่วยงานรัฐบาลได้ให้ความสนใจส่งเสริมการปลูกหญ้าหวานเพื่อนำไปสู่การอุตสาหกรรมการเกษตรหญ้าหวานในประเทศไทยอย่างเห็นได้ชัด

ในปี พ.ศ. 2524 - 2527 ได้มีการสกัดแยกสารให้บริสุทธิ์ และได้มีการศึกษาค้นคว้าวิจัยตลอดมาจนถึงปัจจุบัน โดยคณาจารย์ในมหาวิทยาลัยต่าง ๆ ในประเทศไทย คือ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ มหาวิทยาลัยมหิดล จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และสถาบันวิชาการอื่น ๆ อีก ในประเทศไทยในช่วงนั้น มีการเขียนบทความ เผยแพร่ความรู้และข่าววิชาการเกี่ยวกับหญ้าหวาน ตีพิมพ์ในวารสาร หนังสือพิมพ์ และวิทยานิพนธ์ ไม่ต่ำกว่า 50 เรื่อง (18) จนหญ้าหวาน

เป็นที่รู้จักเลื่องลือกันทั่วไปและยอมรับว่าบริโภคเป็นสารหวานแทนน้ำตาลได้ในหมู่ประชาชนไทยอย่างกว้างขวาง และนักวิชาการในสถาบันชั้นสูงและมหาวิทยาลัยก็ได้ร่วมกันศึกษาวิจัยถึงความเป็นไปได้ในการนำมาใช้ประยุกต์ให้เป็นสารหวาน แทนน้ำตาลในการบริโภค และช่วยในงานเภสัชกรรม อุตสาหกรรมอาหาร และด้านอื่น ๆ

นอกจากนี้ โดยทุนวิจัยสนับสนุนของสำนักคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ มหาวิทยาลัยและบริษัทเอกชน นักวิจัยไทยยังได้ร่วมกันศึกษาด้านความปลอดภัยในการบริโภคน้ำตาลหวานและสารรสหวานที่สกัดออกมา โดยอาศัยหลักเกณฑ์ตามหลักการวิทยาศาสตร์ และหลักเกณฑ์การศึกษาความปลอดภัยของสารเคมีตามคำแนะนำของ กองอาหาร และยา กระทรวงสาธารณสุข และ FDA (Food Drug Administration) ของสหรัฐอเมริกา และประเทศแคนาดา

ด้วย พุทธศุภและคณะ นักเคมีในคณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ได้ทำการศึกษาค้นคว้า หาวิธีการ และเทคนิคในการสกัดแยกสารสำคัญจากพืชนี้ได้สำเร็จและทำให้เป็นสารหวานบริสุทธิ์ สารสำคัญนี้ คือ สตีวิโอไซด์ ซึ่งเป็นสารที่ได้จากการตกผลึก อยู่ในลักษณะเกรดดีนั้นมีความบริสุทธิ์ถึงมากกว่า 93 % เมื่อเทียบกับสารมาตรฐาน จากบริษัทต่างประเทศ (19)

ในวันที่ 9-10 พฤษภาคม พ.ศ. 2533 ได้มีการสัมมนาทางวิชาการเรื่อง “การวิจัยน้ำตาลหวาน” ที่เชียงใหม่ จัดโดยสถาบันวิจัยและพัฒนาวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ร่วมกับสมาคมพืชวิทยาแห่งประเทศไทย ชมรมพันธุ์พืชในสิ่งแวดล้อม และสำนักงานค้นคว้าวิจัยไทย มีผู้เข้าร่วมประชุมที่เป็นนักวิทยาศาสตร์ แพทย์ พยาบาล เกษตรกร นักธุรกิจ และผู้สนใจจากมหาวิทยาลัย สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา สาธารณสุข และสถาบันต่าง ๆ ทั่วประเทศประมาณ 100 คน มีหัวข้อต่าง ๆ ในทุกด้านที่เป็นประโยชน์ทั้งทางกว้างและลึก ได้มีการพิมพ์หนังสือรวบรวมบทความวิชาการเกี่ยวกับการวิจัยน้ำตาลหวานที่ได้จากการประชุมสัมมนานี้ออกเผยแพร่ (20) ทำให้มีการตื่นตัวในการบริโภค การวิจัย และธุรกิจเกี่ยวกับน้ำตาลหวานกันมากขึ้น

นอกจากนี้ คณะนักวิจัยในคณะวิทยาศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ คณะทันตแพทยศาสตร์ และคณะเกษตรศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ โดยการผ่านทางสถาบันวิจัยและพัฒนาวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีของมหาวิทยาลัย ยังได้ร่วมกันศึกษาร่วมกับนักวิจัยทั้งในและต่างประเทศ ในโครงการค้นคว้าวิจัยเกี่ยวกับประโยชน์ของสารหวานจากน้ำตาลหวานเป็นเวลานานกว่า 10 ปี และในช่วงปี พ.ศ. 2534 - 2535 นักวิจัยหลายคนในกลุ่มนี้ก็ได้รับเชิญจากรัฐบาลแคนาดาให้ไปศึกษาและนำน้ำตาลหวานจากประเทศไทยไปทำการวิจัยและศึกษาร่วมกับนักวิจัยในประเทศแคนาดา ที่สถาบัน Food Research and Development Center ณ Saint Hyacinth รัฐ Quebec ประเทศแคนาดา นับว่าเป็นความร่วมมือนานาชาติ ในด้านการแลกเปลี่ยนเทคโนโลยีและข้อมูลระหว่างสองสถาบัน ที่ผ่านมาประสบความสำเร็จเป็นอย่างดี และจึงได้มีการวางแผนที่จะศึกษาวิจัยเพื่อประโยชน์ในด้านอุตสาหกรรมที่เกี่ยวข้องกับน้ำตาลหวานต่อไป

คุณสมบัติของสตีวิโอไซด์

สตีวิโอไซด์ให้รสหวานและชุ่มคอคล้ายน้ำตาลทราย แต่หวานมากกว่าน้ำตาลซูโครสถึงประมาณ 200-300 เท่า โดยน้ำหนัก เป็นที่นิยมนำมาใช้ผสมอาหารและเครื่องดื่มมากมายหลายชนิดในญี่ปุ่น ค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่ลิ้นจะรับรู้รสสตีวิโอไซด์มีรสหวาน (threshold value) อยู่ในขนาด 0.002 % โดยน.น. (21) ดังนั้นความเข้มข้นที่เหมาะสมควรจะอยู่ในระหว่าง 0.005-0.06 % โดย น.น. ทั้งนี้ความหวานของสตีวิโอไซด์ขึ้นอยู่กับลักษณะการเป็นเอสเทอร์ และส่วนที่เป็นน้ำตาลกลูโคส ตัวสารสตีวียอลเองไม่รสหวาน ฉะนั้น การสลายตัวของเอสเทอร์ด้วยตัวที่ความร้อนสูงอาจจะทำให้ความหวานลดหายหรือหมดไป หากความเข้มข้นของสตีวิโอไซด์มากเกินไปจะมีรสขม และรสหวานและรสขมของสตีวิโอไซด์จะมากขึ้นหรือน้อยลงยังขึ้นอยู่กับสารอื่นที่เจือปนในอาหารและเครื่องดื่มนั้นอีกด้วย จึงได้มีการพัฒนาวิธีการเตรียมและปรับปรุงสารสกัดจากหญ้าหวานด้วยแลคโตส เด็กซ์ตริน ฟอสเฟตบัฟเฟอร์ (62) pullulan, alkali alginate, karaya gum, xanthan gum, tannin (63) เพื่อลดรสขม ทำให้มีรสกลมกล่อมชวนทาน และเพิ่มความหวานของสารสกัดจากหญ้าหวานให้มากขึ้น

สตีวิโอไซด์ทนต่อกรดและความร้อนที่ pH ต่ำกว่า 7 ได้ดีมาก เนื่องจากแม้ว่าสตีวิโอไซด์จะเป็นไกลโคไซด์ มีกลูโคสในโมเลกุล แต่ปริมาณที่ใช้น้อยมากเมื่อเทียบกับน้ำตาลทราย คือใช้สตีวิโอไซด์เพียงประมาณหนึ่งใน 200-300 เท่าของน้ำตาลเมื่อคิดอัตราต่อน้ำหนัก หรือประมาณหนึ่งใน 540-800 เท่าเมื่อคิดอัตราต่อโมล ก็สามารถให้ความหวานเท่ากันได้ และที่สำคัญเซลล์ไม่สามารถนำสตีวิโอไซด์ไปใช้ให้เป็นสารพลังงานได้ในสัตว์และคน สารนี้จึงไม่ทำให้อ้วน ไม่แสดงต่อโรคเบาหวานและโรคไขมันสูงเกินในเลือด ไม่ทำให้อาหารหรือเครื่องดื่มที่เก็บไว้นานเกิดการบูดเน่า ไม่ทำให้ฟันผุหรือเหงือกบวมอักเสบได้ง่าย จึงมีการนำไปใช้กับผู้ป่วยโรคเบาหวานและผู้ที่ต้องการลดความอ้วน ผสมในอาหารและเครื่องดื่ม และผสมยาสีฟันหรือยาบ้วนปาก ป้องกันโรคฟันผุ ในการปรุงอาหารเมื่อถูกความร้อน สตีวิโอไซด์ไม่ทำให้อาหารหรือสารผสมเปลี่ยนสีเป็นสีน้ำตาลคล้ำ และไม่ทำให้สารขุ่นอื่น ๆ เช่น ผงชูรส เกลือ น้ำตาลทราย น้ำส้ม และเมนฮอล เป็นต้นเปลี่ยนแปลงรสเดิมแต่กลับกลมกลืนกันได้ดี

การใช้สารสกัดจากหญ้าหวานเพื่อการบริโภค

มีการนำสารสกัดจากหญ้าหวานมาใช้บริโภคนานหลายหลายศตวรรษแล้วโดยชาวพื้นเมืองในประเทศปารากวัย ที่ใช้หญ้าหวานมาเป็นชาหรือผสมเครื่องดื่มที่เรียกว่า "มะเตะ" (Mate) เป็นที่รู้จักกันดีก่อนที่ชาวสเปนจะบุกยึดเอาประเทศเป็นอาณานิคมในศตวรรษที่ 16 เสียอีก ต่อมาเมื่อชาวญี่ปุ่นเริ่มรู้จักหญ้าหวาน ชาวญี่ปุ่นจึงได้นำสารสกัดจากหญ้าหวานไปผสมผลิตภัณฑ์อาหารมากมายหลายชนิด เช่น ผักดอง อาหารทะเลที่ถนอมแห้งไว้ เนื้อปลา ซิอิว เต้าเจี้ยว เป็นต้น ในเครื่องดื่ม เช่น น้ำผลไม้ น้ำอัดลม น้ำดื่มกระป๋อง อาหารว่าง เช่น ไอศกรีมและหมากฝรั่ง ตลอดจนกระทั้งยาสีฟันและน้ำยาบ้วนปาก จนบริษัทใหญ่ที่ผลิตอาหารสำเร็จรูปและยาได้ร่วมกันก่อตั้งในรูปของเครือข่ายว่า "สตีเวียคอนวากา" (Stevia Konwakai) เพื่อส่งเสริมการนำสารสกัดจากหญ้าหวานมาใช้เชิงพาณิชย์ ในประเทศญี่ปุ่น มีการใช้หญ้าหวานไม่ต่ำกว่า 750 ตันหรือสตีวิโอไซด์ไม่ต่ำกว่า 60 ตันต่อปี ในปี 1981 ในญี่ปุ่นมีการผลิตและจำหน่ายใบหญ้าหวานแห้ง 450-500 ตัน และสั่งเข้าญี่ปุ่นอีกประมาณ 200-250 ตัน จากเกาหลี จีน ไต้หวัน

และไทย ได้มีผู้สนใจปลูกและผลิตหนุ๋นหวานและสารสตีวิโอไซด์ในเชิงพาณิชย์และเชิงอุตสาหกรรม โดยปลูกหนุ๋นหวาน ได้ใบหนุ๋นหวานแห้งประมาณ 800 กก.ต่อไร่ต่อปี ในปัจจุบันสามารถจำหน่ายได้ในอัตรา กก.ละ 60-100 บาท ซึ่งทำรายได้ปีละ 48,000-80,000 บาทต่อไร่ต่อปี การสกัดสตีวิโอไซด์จากใบหนุ๋นหวานในห้องปฏิบัติการ หนุ๋นหวาน 1 กก. จะได้สตีวิโอไซด์ที่บริสุทธิ์ 70-80 % ในปริมาณ 80-100 ก. หรือ 8-10 % ของใบหนุ๋นหวานแห้ง ทั้งหนุ๋นหวานและสตีวิโอไซด์ถูกนำมาจำหน่ายเชิงการค้าในญี่ปุ่นและบางประเทศอย่างแพร่หลาย (22)

สาร Rebaudioside A, D และ E มีรสหวานน่ารับประทานกว่า แต่มีปริมาณในใบหนุ๋นหวานน้อยกว่าสตีวิโอไซด์ จากการศึกษาวิจัยตั้งแต่ ค.ศ.1899 พบว่า สตีวิโอไซด์ เป็นสารที่ไม่มีคุณค่าทางอาหารและไม่ให้แคลอรี และไม่เป็นอันตรายต่อร่างกายของมนุษย์หรือสัตว์ และไม่เปลี่ยนรสหวานของมันเมื่อใช้ปรุงรสผสมในอาหารและเครื่องดื่ม จึงเป็นที่น่าศึกษาวิจัยต่อไปอีกว่า สารสตีวิโอไซด์นี้สามารถนำไปใช้แก้ปัญหาสุขภาพของผู้ที่เป็นโรคอ้วน โรคเบาหวาน โรคหัวใจ โรคไขมันสูงในเลือด และโรคฟันผุ ซึ่งไม่สามารถบริโภคน้ำตาลทรายและน้ำตาลธรรมชาติอื่น ๆ ได้

ความปลอดภัยของการบริโภคสตีวิโอไซด์

ในราวคริสต์ศตวรรษที่ 16 ได้เริ่มมีการใช้ใบหนุ๋นหวานและขยายวงกว้างไปทั่วทวีปอเมริกาใต้ มีการนำเอาหนุ๋นหวานหรือสตีเวียมาใช้ในการปรุงรสอาหารและเครื่องดื่มของคนพื้นเมืองในทวีปอเมริกาใต้มานานมาก นับเวลา รวมถึงสัร้อยปีแล้ว ยังไม่พบว่ามียารายงานการเกิดโทษอันตรายต่อผู้บริโภคแต่ประการใด ตามข้อมูลหลักฐานที่ปรากฏ คนพื้นเมืองเผ่า Matto Grosso ประเทศปารากวัยได้นำเอาใบและก้านของต้นหนุ๋นหวานมาผสมในอาหาร เครื่องดื่ม และยาสมุนไพรรักษาโรคเพื่อให้การบริโภคมีรสชาติที่ดีขึ้น (9, 23)

ได้มีการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับหนุ๋นหวานและสารรสหวานมาตลอด รวมทั้งการทดลองที่เกี่ยวกับความปลอดภัย ในการที่จะนำสารนี้มาเป็นสารผสมอาหารเพื่อการบริโภค ได้มีการทดลองกันอย่างละเอียดจากหลายสถาบัน ผลการวิจัยปรากฏว่าไม่เคยมีรายงานฉบับไหนที่กล่าวว่าสารสตีวิโอไซด์ให้โทษแก่ร่างกายทั้งทางตรงและทางอ้อมใด ๆ

การใช้สารสตีวิโอไซด์ ในระยะแรก ๆ ไม่เป็นที่แพร่หลายนัก เพราะวัตถุดิบ (ใบหนุ๋นหวาน) ยังมีปริมาณไม่มากนัก จนกระทั่งถึง ปี พ.ศ. 2520 บริษัท Maruzen Kasei จำกัด ซึ่งเป็นบริษัทในโตเกียว ประเทศญี่ปุ่น ได้เริ่มทำการสกัดสารจากใบหนุ๋นหวานทั้งในญี่ปุ่น เกาหลี และจีนได้วัน จำนวนโรงงานเล็กและใหญ่รวมกันแล้วมากกว่า 30 โรงงาน ในประเทศไทยมีการส่งเสริมให้ปลูกหนุ๋นหวานถือว่าเป็นพืชเศรษฐกิจชนิดหนึ่งมานานตั้งแต่ปี พ.ศ. 2519 จนมีความสำเร็จในธุรกิจหลาย ๆ ด้าน ที่นิคมอุตสาหกรรมลำพูน มีบริษัทเอกชนตั้งโรงงานสกัด'สยามสตีเวีย' เพื่อผลิตสารสตีวิโอไซด์ มีการส่งใบหนุ๋นหวานและสารสกัดเป็นสินค้าออกไปนอกประเทศ ในประเทศญี่ปุ่นมีโรงงานใหญ่ที่ผลิตและสกัดหนุ๋นหวานในอัตราการผลิตสูง ไม่ต่ำกว่า 11 โรง ที่เกาหลีใต้มี 1 โรง ประเทศญี่ปุ่นมีความต้องการหนุ๋นหวานแห้งปีละไม่ต่ำกว่า 5,000-10,000 ตัน และในประเทศจีนก็มีการผลิตและสกัดหนุ๋นหวานเพื่อการบริโภคเช่นกัน

ก่อนปี 2527 การใช้สารสตีวิโอไซด์ในการผสมอาหารของในแต่ละประเทศไม่มีกฎหมายหรือกฎข้อบังคับใด ๆ ห้าม ต่อมาเมื่อวันที่ 20 มิถุนายน 2527 กระทรวงสาธารณสุขญี่ปุ่นได้เริ่มประกาศอย่างเป็นทางการ อนุญาตให้ใช้สารสตีวิโอไซด์เป็นครั้งแรก เพื่อใช้เป็นสารเจือปนในอาหาร (food additive) (24) ในปัจจุบัน ประเทศญี่ปุ่นได้ใช้หนุ๋น

หวานและสารสกัดน้ำตาลหวานเจือปนในอาหาร เครื่องดื่มและขนมหลายชนิด แพร่หลายมากขึ้น ประเทศอื่นที่ได้ อนุญาตให้ใช้น้ำหวานและสตีวิโอไซด์เพื่อการบริโภค ได้แก่ บราซิล จีน ไต้หวัน และเกาหลี ยังไม่เคยมีรายงาน ความเป็นพิษหรือผลเสียต่อสุขภาพของผู้บริโภคที่ติดต่อกันมานาน ๆ แต่อย่างไร

ตารางที่ 2 ตัวอย่างรายชื่อโรงงานที่ผลิตและสกัดน้ำตาลหวานในอัตราการผลิตสูงในประเทศญี่ปุ่นและเกาหลี

ชื่อบริษัท	เมืองและประเทศที่ตั้งโรงงาน
1 Ikeda Tooka Kogyo, Co., Ltd.	Hiroshima, Japan
2. Sanyo Kokusaku Pulp, Co., Ltd	Tokyo, Japan
3. Dic-Fine Chemical Co., Ltd.	Tokyo, Japan
4. Tama Sei Kagaku Co., Ltd.	Tokyo, Japan
5. Toyo Sugar Refine Co., Ltd.	Tokyo, Japan
6. Tokiwa Shokubutsu Kagaku Co., Ltd.	Sakura-shi, Japan
7. Nikken Chemicals Co., Ltd.	Tokyo, Japan
8. Fuji Chemical Industry Co., Ltd	Tokyo, Japan
9. Maruzen Kasei Co., Ltd.	Tokyo, Japan
10. Morita Chemical Industry Co., Ltd	Osaka, Japan
11. Sekisui Chemical Co., Ltd.	Osaka, Japan
12. Pacific Chemical Industty Co., Ltd	South Korea

สถานการณ์ของน้ำตาลหวานในปัจจุบัน

ในญี่ปุ่น มีการจำหน่ายผลิตภัณฑ์สองชนิดจากน้ำตาลหวานคือ “Stevosin” ซึ่งมีสตีวิโอไซด์ที่บริสุทธิ์มาก และ “Stevix” หรือ “Merumillon 50” (25) ซึ่งประกอบด้วยสารผสมของสารรสหวานหลายชนิดจากน้ำตาลหวาน ชนิดหลังมี ฤทธิ์หวานรับประทานมากกว่าชนิดแรก เพราะมีสารรีบาติโอไซด์-เอรวมอยู่ด้วย ทางสาธารณสุขประเทศญี่ปุ่น อนุญาตให้มีการจำหน่ายผลิตภัณฑ์ทั้งสองได้ เพราะยอมรับว่าเป็นสารผลิตภัณฑ์จากธรรมชาติที่ปลอดภัย ขณะนี้มี บริษัทญี่ปุ่นมากกว่า 12 บริษัทที่มีโรงงานผลิตและจำหน่ายสารนี้อยู่

ในประเทศไทย เนื่องจากในปี 2535 มีการประกาศของกระทรวงสาธารณสุขให้มีการควบคุมเห็ดหลินอู่ ห้ามผลิต ห้ามนำเข้า และห้ามจำหน่ายเห็ดหลินอู่และผลิตภัณฑ์เห็ดหลินอู่ภายในประเทศ ยกเว้นการผลิตเพื่อส่งออกไปจำหน่ายต่างประเทศ การปลูกเห็ดหลินอู่ การผลิต และการจำหน่ายในประเทศจึงค่อย ๆ ลดหายไปมากกว่าครึ่งหนึ่งจากเดิม จำนวนแปลงที่ดินซึ่งเคยเพาะปลูกเห็ดหลินอู่ก็ลดลงไปมากเปลี่ยนไปปลูกอย่างอื่นแทน และมีแนวโน้มจะลดลงไปเรื่อย ๆ ในปัจจุบัน ชาวไรเห็ดหลินอู่และผู้เกี่ยวข้องจึงเปลี่ยนอาชีพหันไปประกอบอาชีพอื่น บริษัทใหญ่ที่ทำธุรกิจเกี่ยวกับการผลิตเห็ดหลินอู่หรือชาสมุนไพรเห็ดหลินอู่หยุดกิจการไปเพราะรายได้ลดลง ยังคงมีนักธุรกิจของบางบริษัทที่ยังรับซื้อเห็ดหลินอู่ที่ค้างเหลือสต็อกเพื่อส่งไปจำหน่ายที่ประเทศญี่ปุ่นอยู่ การจัดตั้งโรงงานต้นแบบที่นักวิจัยของมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ซึ่งได้เคยวางแผนว่าจะทำการทดลองผลิตสตีวียาไฮโดรลิซิสจากเห็ดหลินอู่ นั้นก็ต้องหยุดชะงักลง นักวิจัยเรื่องการพัฒนาการแปรรูปเห็ดหลินอู่หันไปสนใจวิจัยเรื่องอื่นแทน และโครงการพัฒนาในการผลิตเห็ดหลินอู่และผลิตภัณฑ์ของเห็ดหลินอู่ต้องเลิกกันไป

อย่างไรก็ตาม มีองค์กรของรัฐบาล นักวิชาการทางด้านการแพทย์ ทันตแพทยศาสตร์ เภสัชศาสตร์ โภชนาการ พืชวิทยา และอุตสาหกรรมสมุนไพร ที่ยังให้ความสนใจการพัฒนาเห็ดหลินอู่อยู่ เพราะเห็ดหลินอู่เป็นพืชสมุนไพรที่มีศักยภาพสูงที่พัฒนาให้ไปเป็นประโยชน์ได้ในหลาย ๆ ด้าน ปัจจุบัน มีงานวิจัยที่เกี่ยวกับการศึกษาผลกระทบทางชีวภาพและความเป็นพิษของเห็ดหลินอู่และผลิตภัณฑ์ของเห็ดหลินอู่กำลังดำเนินการอยู่ในประเทศไทย ในระยะปี 2536-9 ชัยวัฒน์ ต๋อสกุลแก้ว แห่งภาควิชาสรีรวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ และคณะร่วมวิจัยได้รับทุนสนับสนุนจากสำนักงานคณะกรรมการพัฒนาวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี (สกวท.) ให้ทำการศึกษาความเป็นพิษในระดับต่าง ๆ ของสตีวียาไฮโดรลิซิสและสตีวียาไฮโดรลิซิสสกัด และเซลล์เพาะเลี้ยง คณะวิจัยดังกล่าวได้รายงานผลการวิจัยออกมาหลายรายงานแล้วดังที่ได้นำมาสรุปและอ้างอิงเอกสารไว้ในบทที่ 3 ของรายงานนี้

บทที่ 2

วัตถุประสงค์และวิธีการดำเนินงาน

ความเป็นมาและเหตุผล

เนื่องจากหญ้าหวานเป็นพืชเศรษฐกิจชนิดหนึ่งในประเทศหลายประเทศโดยเฉพาะในเอเชีย ในประเทศไทยเรา รัฐบาลได้เคยมีการสนับสนุนให้เกษตรกรปลูกหญ้าหวานอย่างแพร่หลาย มีการวิจัยและพัฒนาหญ้าหวานทั้งด้าน เกษตรกรรมและด้านอุตสาหกรรม มีการดัดแปลงใช้หญ้าหวานและผลิตภัณฑ์ของหญ้าหวานเพื่อการบริโภคและการ ส่งออกมาตลอด ในระยะปี พ.ศ. 2521-2535 ชาวไร่ได้ปลูกหญ้าหวานในภาคเหนือได้ผลผลิตและรายได้เป็นอย่างดี นอกจากการส่งออกแล้วยังมีการใช้หญ้าหวานในรูปของแบบพืชสมุนไพรทั่วไปบริโภคใบหญ้าหวานที่แห้งบดและผสม พืชชนิดอื่นเพื่อรสหวานและการลดการใช้น้ำตาล มีการจำหน่ายใบหญ้าหวานแห้งในรูปแบบต่าง ๆ เช่น ผสมพืช สมุนไพรอื่นหรือทำเป็นชาหญ้าหวานเพื่อสุขภาพแทนน้ำตาลทราย และใช้ในการดองผักผลไม้ให้มีรสหวาน ในขณะที่ เดียวกัน นักวิจัยในมหาวิทยาลัยได้วิจัยหาเทคนิคที่สกัดสารรสหวานสตีวิโอไซด์ให้บริสุทธิ์จนเป็นผลสำเร็จ และกำลัง จะศึกษาความเป็นไปได้ในการทำโรงงานต้นแบบเตรียมสตีวิโอไซด์

ต่อมา ในวันที่ 13 ตุลาคม พ.ศ.2535 ได้มีการประกาศกระทรวงสาธารณสุขฉบับที่ 145 เรื่อง กำหนดอาหาร ที่ห้ามผลิต นำเข้า หรือจำหน่าย มีข้อความว่า “ให้หญ้าหวาน(stevia) และผลิตภัณฑ์ที่ทำหรือได้จากหญ้าหวาน เช่น สารสตีวิโอไซด์(Stevioside) หรือ รีบาดีโอไซด์ (Rebaudioside) หรือ คัลโคไซด์ (Dulcoside) หรือ สตีวียอลโบโอไซด์ (Dulcoside) เป็นต้น เป็นอาหารที่ห้ามผลิต นำเข้า หรือจำหน่าย ยกเว้นการผลิตเพื่อจำหน่ายในการส่งออก” และมี ประกาศจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (อย.) เรื่องชี้แจงเกี่ยวกับการประกาศกระทรวงสาธารณสุข โดย ช่างเหตุผลว่า “เนื่องจากปัจจุบัน มีการใช้สารให้ความหวานจากหญ้าหวานเป็นวัตถุให้ความหวานแทนน้ำตาลในต่างประเทศมากขึ้น โดยเฉพาะในประเทศจีนและญี่ปุ่น ทำให้มีการตั้งโรงงานผลิตสารให้ความหวานขึ้นในประเทศไทย หลายราย เพื่อส่งไปจำหน่ายยังต่างประเทศทั้ง ๆ ที่ข้อมูลเกี่ยวกับความปลอดภัยในการบริโภคสารดังกล่าวยังมีไม่ เพียงพอ ดังนั้นกระทรวงสาธารณสุขจึงให้พิจารณามาตรการควบคุมหญ้าหวาน สารให้ความหวานจากหญ้าหวาน และอาหารที่มีสารให้ความหวานดังกล่าวผสมอยู่” โดยการออกประกาศกระทรวงสาธารณสุขดังกล่าว (ดูภาคผนวก) เป็นที่สังเกตว่า ประกาศดังกล่าวระบุว่า ข้อมูลหรือหลักฐานทางวิทยาศาสตร์ที่เกี่ยวกับความปลอดภัยของสารให้ ความหวานจากหญ้านั้นยังมีไม่เพียงพอ แต่ประกาศไม่ได้ระบุรายละเอียดให้แน่ชัดว่า มีข้อมูลใดที่แสดงว่าสาร ให้ความหวานจากหญ้าหวานไม่ปลอดภัยหรือเป็นพิษในด้านใดบ้าง?

เมื่อมีการประกาศกระทรวงสาธารณสุขและคำชี้แจงของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา(อย.) เรื่อง กำหนดหญ้าหวานและผลิตภัณฑ์ของมันเป็นสิ่งต้องห้ามในการบริโภค โดยอ้างว่าข้อมูลเกี่ยวกับความปลอดภัยใน การบริโภคสารดังกล่าวยังมีไม่เพียงพอออกมานั้น ปรากฏว่า หลังจากการประกาศข่าวทางสื่อมวลชน ชาวนี้ได้ก่อให้เกิด

เกิดความสับสนในบรรดานักวิทยาศาสตร์ แพทย์ ผู้ป่วย ผู้บริโภคหน้าหวาน ชาวไร่หน้าหวาน นักธุรกิจเกี่ยวกับหน้าหวาน และผู้สนใจในหน้าหวานในประเทศมานาน ทำให้บุคคลเหล่านี้ไม่เข้าใจว่าหน้าหวานเป็นพิษหรืออันตรายอย่างไร? มีกระแสจากกลุ่มนักวิชาการคัดค้านที่ไม่เห็นด้วยกับการประกาศดังกล่าว และมีการวิจารณ์ว่า นอกจากจะไม่มีงานที่ชี้แจงว่าหน้าหวานและผลิตภัณฑ์มีอันตรายหรือความเป็นพิษอย่างไรแล้ว ทำไมอย.จึงทำการประกาศกำหนดและห้ามการผลิตเพื่อการจำหน่าย และการบริโภคหน้าหวานในประเทศ แต่ส่งไปจำหน่ายและยังมีการบริโภคในต่างประเทศหลายประเทศได้? นอกจากนี้ การออกประกาศยังทำให้การปลูกหน้าหวานและธุรกิจหน้าหวานลดลง และซบเซาไป ทำให้เกษตรกรและนักธุรกิจเกี่ยวกับหน้าหวานต้องเปลี่ยนอาชีพ และประเทศลดรายได้จากการส่งหน้าหวานออกไปจำหน่ายนอกประเทศไปด้วย

สำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย(สกว.) ได้ทราบและติดตามเรื่องดังกล่าว ได้ตระหนักถึงความสำคัญของหน้าหวานและพิจารณาถึงปัญหาที่เกิดขึ้นพร้อมแนวทางการแก้ไข เพื่อให้เกิดความกระจ่างชัดในเรื่องนี้ จึงได้เห็นสมควรมอบให้คณะทำงาน ได้ไปทำการศึกษา ทบทวน รวบรวม วิเคราะห์ สังเคราะห์ข้อมูลวิจัย และประมวลองค์ความรู้เกี่ยวกับหน้าหวานและผลิตภัณฑ์ของหน้าหวาน และนำรายงานเสนอให้สกว. พิจารณาและดำเนินการอย่างเหมาะสมต่อไป

วัตถุประสงค์

การศึกษามีความมุ่งหมายดังต่อไปนี้

1. เพื่อรวบรวมเอกสารงานวิจัยเกี่ยวกับหน้าหวานและผลิตภัณฑ์จากหน้าหวานในเชิงพิษวิทยา เภสัชวิทยา ชีวเคมี ที่แสดงความปลอดภัยหรือความเป็นพิษต่อการนำมาใช้เพื่อการบริโภค โดยคาดว่า หลังจากการดำเนินงานแล้วจะสามารถตอบคำถามดังต่อไปนี้ได้

ก. หน้าหวาน สารสกัดหน้าหวาน สตีวียอไซด์ และสารรสหวานอื่น ๆ ที่ได้จากหน้าหวานมีความเป็นพิษต่อสัตว์ทดลองทั้งระยะเฉียบพลัน กึ่งเรื้อรัง และระยะเรื้อรัง และในระบบต่าง ๆ ของสรีระร่างกายหรือไม่?

ข. สารสตีวียอไซด์และสตีวียอลมีฤทธิ์ก่อการกลายพันธุ์ในแบคทีเรียหรือไม่? และสามารถทำความเข้าใจต่อสารพันธุกรรม ดีเอ็นเอ หรือ โครโมโซมในเซลล์จากสัตว์ทดลองได้หรือไม่?

ค. สารเมตาบอไลต์จากสตีวียอไซด์และสตีวียอลมีฤทธิ์ก่อการกลายพันธุ์หรือไม่?

ง. สารสำคัญจากหน้าหวาน และสารเมตาบอไลต์ของมัน มีฤทธิ์ก่อมะเร็งในสัตว์ทดลองหรือไม่?

จ. ทำไมจึงมีการยอมรับความปลอดภัยของหน้าหวานโดยกระทรวงสาธารณสุขในประเทศญี่ปุ่น จนมีการนำมาจำหน่ายในเชิงอุตสาหกรรมมากมาย?

2. เพื่อชักนำข้อมูลดังกล่าวมาเผยแพร่ โดยคาดว่าจะทำให้เกิดความกระจ่างชัด ลดความสงสัยในข้อมูล และบังเกิดผลดีและเป็นประโยชน์ต่อผู้บริโภค ผู้เกี่ยวข้องหน้าหวาน และประเทศชาติสืบไป

วิธีการดำเนินงาน

แหล่งข้อมูล

คณะทำงานได้ทำการค้นคว้า ทบทวน สืบหาข้อมูล และบทความวิจัยจากแหล่งต่าง ๆ ได้แก่ วารสาร หนังสือ รายงานทางวิชาการ การประชุมสัมมนา สิทธิบัตร ทั้งในประเทศและนอกประเทศ รวมทั้งได้จากแหล่งข้อมูลอื่น ๆ เท่าที่จะสามารถกระทำได้

มีแหล่งข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับหญ้าหวานและผลิตภัณฑ์ของมัน ในเอกสารวิจัยและวิชาการจำนวนทั้งหมด 708 ชิ้น ซึ่งประกอบด้วยข้อมูลจากเอกสาร เรื่อง ซึ่งได้จากวารสารจำนวน 421 เรื่อง จากหนังสือ 4 เล่ม วิทยานิพนธ์ 5 เรื่อง การประชุมสัมมนา 2 เล่ม จากสิทธิบัตร 69 เรื่อง และจาก CD-ROM Medline 36 ข้อมูล จากToxline 7 ข้อมูล จาก NAPRALERT Search 137 ข้อมูล และจากแหล่งอื่น ๆ 27 ข้อมูล

การเก็บข้อมูล

ในการเสาะหาข้อมูล ได้ใช้คำหลัก (key words) ว่า 'stevia, *Stvia rebaudiana*, stevioside, steviol, sweetener' ในภาษาไทย ใช้คำหลักว่า 'หญ้าหวาน สตีเวีย สารรสหวาน สตีวิโอไซด์ และสตีวียอล' เป็นแนวทางในการค้นคว้า และได้ค้นหาเอกสารจากวารสารที่ไม่ซ้ำกัน และศึกษาเน้นเฉพาะการวิจัยทางวิทยาศาสตร์การแพทย์ พืชวิทยา และเภสัชวิทยา การนำมาใช้ในการบริโภค และเชิงอุตสาหกรรม

การประมวลและการวิเคราะห์

คณะนักวิจัยได้นำข้อมูลที่ได้มาทั้งหมดนั้นมาถกด้วยเหตุผล พิจารณาความถูกต้องด้านหลักวิชาการ วิเคราะห์ตามเหตุผลเชิงวิทยาศาสตร์ และประมวลรวบยอด เพื่อให้ทราบถึงองค์ความรู้ที่แท้จริงเท่าที่ทราบเกี่ยวกับหญ้าหวาน ในเชิงพืชวิทยา เภสัชวิทยา การบริโภค และด้านอื่น ๆ ต่อไป

การวิเคราะห์อาศัยจากการสืบสวนจากการอ่านเพิ่มเติมเอกสารวิชาการของคนอื่น จากการซักถามปรึกษาผู้ที่เกี่ยวข้อง และจากความรู้และประสบการณ์เดิมที่คณะนักวิจัยมีอยู่มาก่อน แล้วนำความรู้เหล่านั้นที่ได้มาพิจารณาด้วยเหตุผลทางวิทยาศาสตร์พื้นฐาน วิทยาศาสตร์ทางการแพทย์ทุกสาขาที่เกี่ยวข้อง กลั่นกรองอย่างละเอียดรอบคอบอีกหลายครั้ง เพื่อหาข้อยุติและประมวลองค์ความรู้ให้ได้ถูกต้องมากที่สุดตามวัตถุประสงค์ที่ตั้งไว้

บทที่ 3

ผลการวิเคราะห์ข้อมูลวิจัย

คณะผู้ทำงาน ได้รวบรวมและนำข้อมูลดังกล่าวมาประมวล วิเคราะห์ และสรุปเป็นข้อ ๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่งเกี่ยวกับความปลอดภัยของนักร้องและผลิตภัณฑ์ของนักร้อง เช่น สารสกัด และสตีวียอไรด์ต่อการเจริญเติบโตและการสืบพันธุ์ และในด้านฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์ การทำลายโครโมโซมหรือสารพันธุกรรม และการก่อมะเร็ง ผลการวิเคราะห์ในแต่ละด้านมีดังรายละเอียดต่อไปนี้

3.1 การศึกษาด้านเภสัชวิทยา สรีรวิทยา และชีวเคมี

3.1.1 ผลต่อระบบการสืบพันธุ์และการเจริญเติบโต

ในปี พ.ศ. 2533 ประเสริฐ คำมูลทา และมรกต สุกโชติรัตน์ แห่งมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ (26) ได้ศึกษาผลของสตีวียอไรด์ต่อการสืบพันธุ์ของหนูพันธุ์วีสตาร์ตัวผู้ พบว่าการป้อนหนูด้วยสารสตีวียอไรด์ในความเข้มข้น 0.7 และ 2.1 กรัม ต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัวต่อวัน ติดต่อกันเป็นเวลา 27-30 วัน โดยการวัดขนาดและน้ำหนักอวัยวะและเซมินอลเวสซิเคิล ขนาดและจำนวนเชื้ออสุจิที่cauda epididymis การศึกษาทางเนื้อเยื่อของอวัยวะ ขนาดและจำนวนหลอดสร้างอสุจิและจำนวนเซลล์ในระยะต่าง ๆ ของกระบวนการสร้างอสุจิ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมซึ่งไม่ได้รับสารทดสอบเลย พบว่า ในกลุ่มหนูทดลอง น้ำหนักตัวลดลงเนื่องจากหนูกินอาหารน้อยลง แต่สตีวียอไรด์ทั้งสองความเข้มข้นไม่ได้ทำให้ระบบการสืบพันธุ์ของหนูตัวผู้ดังกล่าวนั้นมีการเปลี่ยนแปลงหรือมีความแตกต่างกับกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

นอกจากนี้ นักวิจัยกลุ่มดังกล่าวยังได้นำหนูวีสตาร์ที่เหลือนำไปผสมพันธุ์กับตัวเมียปกติ และได้ป้อนสตีวียอไรด์ให้ตัวผู้ในขนาดเดียวกันในขณะผสมพันธุ์ด้วย นำมาดูลูกจากหนูตัวเมียมาศึกษา หาอัตราเปอร์เซ็นต์การตั้งครรภ์โดยการวัดจำนวนแม่หนูที่มีตัวอ่อนฝังตัว วัดจำนวนตัวอ่อนที่ฝังตัวต่อแม่หนู และปล่อยตัวเมียที่เหลือคลอดเอง นับจำนวนแม่หนูที่คลอด จำนวน น้ำหนักตัวลูกหนู และดูลักษณะภายนอกของลูกหนูที่คลอด ปรากฏว่า พ่อหนูที่ได้รับสตีวียอไรด์ทั้งสองความเข้มข้นก็ไม่ได้ทำให้ลูกหนูที่คลอดมาของมันมีความแตกต่างกันทางสถิติกับกลุ่มควบคุมเลย

ในรายงานเพิ่มเติมของนักวิจัยกลุ่มเดียวกัน โดย มรกต สุกโชติรัตน์และคณะ (27) ได้ทำการศึกษานหนูตัวเมียพันธุ์วีสตาร์ให้ปริมาณสตีวียอไรด์ในขนาดเดียวกันกับการทดลองข้างบน พบว่า สตีวียอไรด์ไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักมดลูกและรังไข่ และ จำนวนหนูที่ตั้งครรภ์ของกลุ่มทดลองยังสามารถคลอดให้จำนวนลูก และลักษณะน้ำหนักตัวลูกหนูที่เกิดมาก็ไม่มีความแตกต่างอย่างสำคัญทางสถิติจากกลุ่มควบคุม ยกเว้นในกลุ่มหนูที่ได้รับสตีวียอไรด์ในปริมาณ 2.1 ก.ต่อกก.ต่อวัน มีขนาดมดลูกยาวกว่าปกติ

ในปี พ.ศ. 2534 วิทยา ยอดยิ่งยวด และสุปราณี บุญญวงศ์ (28) แห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ได้ศึกษาถึงผลของหญ้าหวานต่อการเจริญเติบโตและการสืบพันธุ์ในหนูแฮมสเตอร์ ทั้งในเพศผู้และเพศเมียอย่างละ 10 ตัว ตอณก่อนผสมพันธุ์ ระหว่างการตั้งท้อง การคลอด หลังคลอด และช่วงเจริญเติบโต ติดตามผลการทดลองถึง 3 รุ่น คือ จากรุ่นพ่อแม่ ถึงรุ่นลูก (F₁) และรุ่นหลาน (F₂) พบว่า การให้สตีวียอไซด์ผสมกับน้ำ ป้อนทางปากทุกวัน วันละ 0.5 - 2.5 ก.ต่อกก.น.น.ตัว เมื่อวัดดูการเจริญเติบโตเปรียบเทียบในแต่ละช่วงอายุ หน้าที่การทำงานของอวัยวะสืบพันธุ์ การเกิดอสุจิและการตกไข่ และจำนวนทารกที่ฝังตัวของหนูทุกรุ่น รวมทั้งการผ่าศพเพื่อตรวจดูอวัยวะภายใน แล้วเปรียบเทียบผลการทดลองทางด้านสถิติกับกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับสตีวียอไซด์เลย ปรากฏว่า สตีวียอไซด์ไม่มีผลเสียหายต่อระบบการเติบโต และการสืบพันธุ์ของหนูแฮมสเตอร์ทั้งสองเพศแต่อย่างใด

กล่าวโดยสรุปว่า การให้สตีวียอไซด์ ในปริมาณ 0.5 - 2.5 ก. ต่อกก.ต่อวัน ติดต่อกันถึง 3 ช่วงอายุของหนูแฮมสเตอร์ ไม่มีผลกระทบอย่างใดต่อระบบสืบพันธุ์ทั้งสองเพศ ไม่ทำให้เกิดความเป็นหมัน และไม่ทำให้หนูรุ่นลูกและรุ่นหลานมีความผิดปกติใด ๆ

งานวิจัยในด้านผลกระทบของหญ้าหวานที่ลดการสืบพันธุ์นั้น เท่าที่ค้นพบก็มี เพียงรายงานเดียว คืองานของ Planas กับ Kuc ในปี 1968 (29) ได้แสดงว่า หญ้าหวานทำให้ลดการกำเนิดลูกในหนูทดลอง แต่ในปี 1988 Persinos () ได้ทดลองตรวจสอบผลงานของ Planas และคณะ แต่เขาไม่สามารถพบผลกระทบทางด้านการคุมกำเนิดได้แต่อย่างใด อย่างไรก็ดี เมื่อมีข้อมูลการวิจัยออกมาเช่นนั้น ก็ทำให้เกิดความสนใจขึ้นในหมู่นักวิทยาศาสตร์หลายกลุ่มในสมัยนั้น หันมาศึกษากันอย่างจริงจังอีกทีเพื่อให้ทราบผลการทดลองที่แน่นอน

Whistler (1973) ได้ทำการทดลองซ้ำและได้ยืนยันว่าสตีวียอไซด์มีความปลอดภัยใช้ในการบริโภคได้ แต่ที่เกิดผลเสียบางอย่างในหนูที่Planasและพวกได้พบนั้น คงเนื่องมาจากสารปนเปื้อนในสารสกัดสตีวียอไซด์มากกว่า และในท่ามกลางของความไม่มั่นใจนั้น ทำให้ Farnsworth ในปี 1973 (60) ต้องทดลองซ้ำอีก แต่ปรากฏว่า ทั้งหญ้าหวาน หรือสตีวียอไซด์ไม่ได้ทำให้เกิดผลต่อการคุมกำเนิดแต่ประการใด ต่อมา Kuc ซึ่งเคยร่วมงานวิจัยกับ Planas ในอดีตมาก่อน (29) ได้พิสูจน์ซ้ำอีกที ก็ปรากฏว่า เขาเองก็ไม่สามารถแสดงผลเสียหายของหญ้าหวานและสตีวียอไซด์ต่อการคุมกำเนิดในหนูทดลองได้

บริษัท Schering A.G. แห่งเยอรมันตะวันตกก็สนใจทดลองผลของสตีวียอไซด์เช่นกัน ปรากฏผลการทดลองว่า สตีวียอไซด์ไม่ได้มีผลต่อการคุมกำเนิดในสัตว์ทดลองเลย (30) Mori และคณะ ในปี 1981 (31.) พบว่า สตีวียอไซด์ไม่มีผลต่อการผสมพันธุ์ การตั้งครรรภ์ และการพัฒนาของตัวอ่อนในหนูทดลอง

ในประเทศญี่ปุ่น นักวิจัยก็สนใจถึงผลการทดลองนี้ จึงทำการทดลองซ้ำแล้วซ้ำอีก โดยเฉพาะ บริษัทที่ผลิตและจำหน่ายหญ้าหวาน เช่น Tama Biochemical Co., Ltd. และบริษัทอื่น ๆ ได้ทำการทดลองซ้ำ แต่ก็ปรากฏผลออกมาอย่างเดียวกันกับผลงานวิจัยอื่นที่ได้รายงานไว้ทุกประการว่า สตีวียอไซด์ไม่มีผลต่อการทำให้เกิดหมันในการสืบพันธุ์ บริษัท Tama Biochemical Co., Ltd. ได้รวบรวมข้อมูลการวิจัยทางด้านนี้เกี่ยวกับหญ้าหวานไว้เป็นจำนวนมาก

ดังนั้น จึงทำให้นักวิจัยเกิดความสงสัยกันขึ้นมา ทำไมข้อมูลการวิจัยจริง ๆ ของ Planas กับ Kuc ในปี 1968 นั้น ระบุไว้ว่าอย่างไรแน่ ปรากฏว่า ข้อมูลเดิมอาจเป็นเพียงคำบอกเล่าของคนอินเดียเชื้อสายเดิมเผ่า Matto Grosso ในปารากวัย เคยกล่าวไว้เท่านั้นว่า ‘สภาพสตรีนาหน้าหวานนี้ไปต้มน้ำดื่ม เพื่อหวังผลทางด้านการคุมกำเนิด’ ด้วยเหตุนี้ทำให้มีการติดตามทางวิชาการของวัตถุประสงค์การใช้หน้าหวานในชาวพื้นบ้านของปารากวัย ต่อมาได้รับคำยืนยันว่า ชาวปารากวัยไม่เคยใช้หน้าหวานเพื่อผลประโยชน์ทางการคุมกำเนิดเลย หากแต่ใช้เพื่อเป็นสารให้รสหวาน และที่ได้อ่านหรือฟังตามกันมาและเข้าใจกันว่าหน้าหวานมีผลต่อการคุมกำเนิดนั้น คงเป็นความเข้าใจผิดและคำบอกเล่าของคนพื้นเมืองหรือคนอินเดียของปารากวัยมากกว่าจะเป็นอย่างอื่น ดังตารางสรุปข้างล่างนี้

ตารางที่ 3 ผลของหน้าหวาน สารสกัดต่อระบบสืบพันธุ์

ส่วนของหน้าหวาน	การสกัด	สัตว์ทดลอง	ทางที่ให้ และฤทธิ์ที่พบ	ความเข้มข้น	ผลการศึกษา	(เอกสาร อ้างอิง)
1. ใบ จากปารากวัย	น้ำร้อน	หนู rat เพศเมีย	ปาก	-	ลดอัตราการมีลูก แต่ไม่มีผลต่อ การคุมกำเนิด	(32)
2. ใบ จากปารากวัย	95 % เอทานอล	หนู rat เพศเมีย	ปาก	-	ไม่มีฤทธิ์ ต่อการฝังตัว ลูกอ่อนในมดลูก	(30)
3. ใบ	เมทานอล	หนู rat เพศเมีย	สอดใส่ลงกระ- เพาะอาหาร	-	ลดอัตราการมีลูก แต่ยังไม่ชัดเจน	(33)
4. ใบและ stem (จากอุรุกวัย)	น้ำ	rat เพศเมีย	ปาก	10 มล.	แสดงฤทธิ์	(36)
5. ใบ (จากอุรุกวัย)	น้ำร้อน	rat	ใส่ลงในกระเพาะ อาหาร	10 มก.	ไม่มีฤทธิ์ ต่อแอนโดรเจน ต่ออัตราการเกิดลูก	(35)

ดังนั้น ข้อสรุปเกี่ยวกับฤทธิ์ของหน้าหวานและสตีวียาต่อระบบการสืบพันธุ์นั้นจึงน่าจะยุติได้แล้ว สรุปได้
ว่า งานวิจัยหลายประเทศส่วนใหญ่แสดงให้เห็นว่า หน้าหวาน สารสกัดจากหน้าหวาน และสตีวียาไม่ได้
มีผลต่อการลดอัตราการกำเนิดลูกของสัตว์ทดลอง แม้งานวิจัยบางชิ้นที่เคยแสดงว่ามีผลกระทบต่อการ
กำเนิดลูกหนู แต่เมื่อผู้ทำการทดลองซ้ำก็ไม่สามารถได้ผลอย่างเดิมอีก ข้อมูลวิจัยจึงมีมากเพียงพอที่จะ
ยืนยันว่า หน้าหวานหรือสารสกัดและสตีวียาไม่มีผลการนำมาใช้เป็นยาคุมกำเนิด และไม่มีผลกระทบ
ต่อระบบสืบพันธุ์ ทั้งในตัวผู้ตัวเมีย รุ่นพ่อแม่ รุ่นลูก และรุ่นหลาน ในสัตว์ทดลอง

Dorfman กับ Nes ได้รายงานในปี 1960 ว่า สารอนุพันธ์ตัวหนึ่งที่มีโครงสร้างเคมีคล้ายคลึงกับสตีวียอไซด์ คือ Dihydroisosteviol สามารถทำให้เกิดผลต่อต้านฮอร์โมน androgen (anti-androgenic activity) ในลูกไก่ตัวผู้ แต่เมื่อฉีดสารดังกล่าวเข้าไปได้ผิวหนังในหนูเพศผู้ตัวผู้ทำให้เป็นหมันโดยผ่าตัดอัณฑะออก ไม่พบผลการต่อต้านเทสโทสเตอโรน สตีวียอลมีฤทธิ์ยับยั้งเล็กน้อยต่อการทำงานของฮอร์โมนเพศผู้เทสโทสเตอโรนในลูกไก่ โดยสตีวียอล 2-3 มก. จะทำให้ขนาดของลูกไก่อายุ 2 วันเล็กกว่ากลุ่มเปรียบเทียบเล็กน้อย แต่ไม่พบผลกระทบนี้ในหนู (54) ต่อมาในปี 1973 Farnsworth ได้ทำการศึกษาสารสำคัญในหญ้าหวาน และได้ผลสรุปว่า Steviol หรือ Dihydrosteviol นั้นไม่ได้พบในธรรมชาติของต้นหญ้าหวาน และเซลล์ของสัตว์หรือพืชไม่สามารถจะเปลี่ยนสตีวียอไซด์ทางเมตาบอลิซึมให้เป็นสารตัวกลางสตีวียอลหรืออนุพันธ์ดังกล่าวได้

3.1.2 ผลต่อระดับน้ำตาลในเลือด

งานวิจัยส่วนใหญ่ (54) พบว่า หญ้าหวานและสตีวียอไซด์มีผลต่อเมตาบอลิซึมของคาร์โบไฮเดรต ลดระดับน้ำตาล ทั้งที่อยู่ในระดับปกติ (hypoglycemic effect) หรือระดับที่สูงเกินในเลือด (antihyperglycemic effect) ของสัตว์ทดลอง เช่น หนู และกระต่ายได้ และในคนที่ดื่มชาหญ้าหวานเป็นประจำก็ได้ผลคล้ายคลึงกัน อาจมีบางรายงานที่ไม่ได้ผลลดน้ำตาลดังกล่าวได้ Gasperini (1960) สหรัฐอเมริกา ได้ทดลองนำสตีวียอไซด์บริสุทธิ์ฉีดเข้าเส้นโลหิตดำของสุนัขทดลอง แต่ไม่พบผลการลดน้ำตาลในเลือดแต่ประการใด สตีวียอไซด์ไม่กระตุ้นการสังเคราะห์อินซูลินและกลูคาγον ไม่กระตุ้นการทำงานของตับอ่อน ตัวอย่างการวิจัยผลของหญ้าหวานต่อระดับน้ำตาลในเลือด ดังตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ผลของหญ้าหวานและน้ำสกัดต่อระดับน้ำตาลในเลือด

ส่วนของ หญ้าหวาน	การสกัด	สัตว์ทดลอง และผู้ถูกทดลอง	ทางที่ให้ สารสกัด	ความเข้มข้น	ผลการศึกษา ในเลือด	(เอกสารอ้างอิง)
1. ส่วนลำต้น,ใบ	น้ำร้อน	คน	ปาก	-	ลดระดับน้ำตาล	(36)
2. ใบ	น้ำร้อน	คน	ปาก	-	ลดระดับน้ำตาล	(37)
3. ใบ	น้ำร้อน	คน	ปาก	-	ลดระดับน้ำตาล	(39)
4. ใบ	น้ำ	กระต่าย	ปาก	-	ไม่ลดระดับน้ำตาล	(40)
5. ส่วนลำต้น/ใบ	-	กระต่าย	กระเพาะอาหาร	-	ลดระดับน้ำตาลที่สูงเกิน	(38)
6. ใบสด	-	หนูเพศผู้	ปาก	10 % ในอาหาร	ลดระดับน้ำตาลที่สูงเกิน	(41)

3.1.3 ผลต่อการทำงานของลำไส้เล็ก

ในปี 2537 ชัยวัฒน์ ต๋อสกุลแก้ว และ มณฑาภรณ์ สุธีวัฒนานนท์ (42) ทำการศึกษาในผลของสตีวียอไซด์ ในปริมาณ 0.5 - 2.5 กรัม ต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัวต่อวัน ให้ติดต่อกัน 12 สัปดาห์ ต่อการเจริญเติบโตและการดูดซึมกลูโคสของลำไส้เล็กหนูแฮมสเตอร์ พบว่าการให้สตีวียอไซด์ ปริมาณ 2.5 กรัม ต่อกก. ต่อวัน มีผลลดการเจริญเติบโตของหนู เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม และนอกจากนี้ยังยับยั้งการดูดซึมกลูโคสโดยยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ Na^+ , K^+ ATPase ที่ mucosa ของลำไส้เล็ก และลดปริมาณ ATP ที่ mucosa และมีการเปลี่ยนแปลงลักษณะของเซลล์ทำหน้าที่ในการดูดซึมสารที่ลำไส้เล็ก

สตีวียอไซด์ทำให้ลำไส้ส่วนปลายของหนูหดตัวมากขึ้นหลังจากที่ได้รับสารโปตัสเซียม คลอไรด์และอะเซติลโคลีน และยับยั้งการเหนี่ยวนำของอะเซติลโคลีนต่อหัวใจข้างลง สตีวียอไซด์อาจมีผลต่อการนำพาสารอิเล็กโตรไลต์เข้าออกเยื่อหุ้มเซลล์

3.1.4 ผลต่อระบบหัวใจและเลือด

มีรายงาน (54) ว่า ขานัญหาวานทำให้ความดันโลหิตลดลงเล็กน้อย ราว 9.5 % และคลื่นไฟฟ้าของหัวใจเปลี่ยนแปลงเล็กน้อย ขานัญหาวานทำให้หัวใจเต้นช้าลงและลดความดันเลือดในสัตว์และคน ดังตารางข้างล่างนี้

ตารางที่ 5 ผลของขานัญหาวานและน้ำสกัดต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด

ส่วนของ หญ้าหวาน	การสกัด	สัตว์ทดลอง หรือคน	ทางที่ให้ สารสกัด	ความเข้มข้น	ผลการศึกษา (เอกสารอ้างอิง)	
1. ส่วนเหนือดิน (จากบราซิล)	น้ำร้อน น้ำร้อน	หนู rat คน	หลอดเลือดดำ ปาก	10 มก./กก. 3 ก./คน	หัวใจเต้นช้าลง และความดัน โลหิตลดลง	(45)
2. ใบ (จากปารากวัย)	น้ำร้อน	คน	ปาก	3 ก./คน	ความดันโลหิต ลดลงเล็กน้อย	(46)
3. ใบ (จากปารากวัย)	-	กบ	-	0.015 มก./กก.	เกิด inotropic effect ที่หัวใจ	(46)

3.1.5 ผลต่อการทำงานของไต

ในปี 1992 Melis (53) ได้รายงานว่าการให้สตีวียอไซด์ทางเส้นเลือดแก่หนูพันธุ์สตาร์ 4, 8, 12 และ 16 มก ต่อกก. ทำให้เพิ่มค่า p-aminohippuric acid clearance, fractional sodium excretion, urine flow/glomerular filtration rate และ glucose clearance อย่างมีนัยสำคัญ ในปี 1994 ชัยวัฒน์ ต๋อสกุลแก้วและคณะ (71, 101) ได้พบว่า สตีวียอไซด์ และสตีวียอลยับยั้งมิให้ p-aminohippuric acid ถูกเก็บสะสมไว้ในส่วนของ renal cortex สตีวียอลมีความสามารถยับยั้งได้มากกว่าสตีวียอไซด์ แต่สารทั้งสองไม่มีผลกระทบหรือสัมพันธ์ต่อ lipid peroxidation ของเนื้อเยื่อใน renal cortex

3.1.6ฤทธิ์ต่อต้านเชื้อจุลินทรีย์ (Antimicrobial activity)

ในปี 2529 ราณี บุรีรักษ์ และคณะ (48) พบว่า สารสกัดจากหน้าหวานในรูปสารสกัดอย่างหยาบและสตีวียอไซด์ไม่เป็นสารอาหารและส่งเสริมการเจริญเติบโตเชื้อแบคทีเรียที่ทำให้เกิดโรคฟันผุ เช่น *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sanguis* และ *Streptococcus mitis* แต่สามารถหยุดยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อดังกล่าวได้

ตารางที่ 6 ฤทธิ์ของสารสกัดจากหน้าหวานในการยับยั้งการเจริญของเชื้อราชนิดต่าง ๆ (49)

ส่วนของหน้าหวาน	การสกัด	ชนิดเชื้อราในโรคพืช	ผลการศึกษา
1. ใบ	95%เอทานอล	- <i>Sclerotinia trifolirum</i>	ยับยั้ง
		- <i>Alternaria tenuisima</i>	ไม่ยับยั้ง
		- <i>Aspergillus flavus</i>	ไม่ยับยั้ง
		- <i>Botryodiplodia theobromae</i>	ไม่ยับยั้ง
		- <i>Diplodia species</i>	ไม่ยับยั้ง
		- <i>Mucor spinescence</i>	ไม่ยับยั้ง
		- <i>Phytophthora palmivora</i>	ไม่ยับยั้ง
2. ใบ	น้ำ	- <i>Diplodia species</i>	ยับยั้ง
		- <i>Mucor spinescence</i>	ยับยั้ง
		- <i>Sclerotinia trifolirum</i>	ยับยั้ง
		- <i>Alternaria tenuissima</i>	ไม่ยับยั้ง
		- <i>Aspergillus flavus</i>	ไม่ยับยั้ง
		- <i>Botryodiplodia theobromae</i>	ไม่ยับยั้ง
		- <i>Phytophthora palmivora</i>	ไม่ยับยั้ง

3.1.7. การย่อยสลาย ดูดซึม และเมตะบอลิซึมของสตีวิโอไซด์

3.1.7.1 การย่อยสลาย

ในปี 1980 Wingard และคณะ (50) พบว่า ในหลอดทดลองภายใต้สภาวะที่ขาดออกซิเจน สตีวิโอไซด์และรีบาดีโอไซด์-เอ สามารถถูกแบคทีเรียจากลำไส้ใหญ่ส่วนซี่กัมของหนูพุกชนิดSprague-Dawley ย่อยสลายหมดภายใน 2 และ 6 วันตามลำดับ ได้สตีวียอลและกลูโคสและได้พบว่า การย่อยสตีวิโอไซด์เกิดขึ้นได้ในลำไส้หนูพุกขาวและแฮมสเตอร์ นอกจากนี้ ยังพบอีกว่า ส่วนสกัดจากแบคทีเรียดังกล่าวสามารถย่อยสลายสตีวิโอไซด์และรีบาดีโอไซด์-เอได้ในปริมาณ 50 และ 20 % ตามลำดับ

สำหรับในคนยังไม่มีกรทดลองว่า สตีวิโอไซด์จะถูกร่างกายเปลี่ยนแปลงให้เป็นสตีวียอลได้หรือไม่? เพราะการสลายตัวด้วยเอนไซม์ในสัตว์และคนอาจเหมือนกันหรือแตกต่างกันได้ ในปี 1988 ธีระยุทธ กลิ่นสุคนธ์และคณะ (43) พบว่า เอนไซม์หลายชนิด เช่น อะไมเลส(beta-amylase) จากน้ำลายในปากคน, เอนไซม์จากเยื่อผนังลำไส้เล็กของหนูถีบจักรไม่สามารถย่อยสตีวิโอไซด์ให้เป็นสตีวียอลและกลูโคสได้ และได้พบว่า การย่อยสตีวิโอไซด์เกิดขึ้นได้ในลำไส้หนูพุกขาว หากมีการสลายตัวของสตีวิโอไซด์ในร่างกายในคนได้ การย่อยสตีวิโอไซด์จะต้องเกิดจากเอนไซม์ของแบคทีเรียในลำไส้ใหญ่มากกว่า

3.1.7.2 การดูดซึม

การดูดซึมของสตีวิโอไซด์ในลำไส้สามารถเกิดได้โดยตรง เพราะว่า โมเลกุลมีขนาดใหญ่เกินและส่วนของน้ำตาลเป็นโอลิโกแซคคาไรด์ (oligosaccharide) จะต้องถูกย่อยให้เป็นสตีวียอลและกลูโคสก่อนซึ่งจะถูกดูดซึมเข้าสู่เซลล์ในลำไส้ได้ ในรายงานเดียวกันกับข้างบน Wingard และคณะ (50) ได้ทดลองให้เห็นว่า สารรังสีไอโซโทปของ steviol-17-[C14] สามารถจะถูกดูดซึมได้หมดในลำไส้ซี่กัมของหนูพุกขาวได้ Nakayama และคณะ (51) พบว่า หลังจากการให้สตีวิโอไซด์ที่ติดฉลากด้วยตรีเทียม (³H-stevioside) แก่หนูพุกขาวทางปาก แล้วทำการวิเคราะห์หาปริมาณสารรังสีไอโซโทปในกากอาหารจากลำไส้ใหญ่ส่วนซี่กัมและในเลือด ภายในเวลา 24 ชม. ระดับของสตีวิโอไซด์ในเลือด ต่ำ และอาจจะค่อยเพิ่มขึ้นช้า ๆ จะมีบางส่วนของสตีวียอล แสดงว่า สตีวิโอไซด์จะถูกสลายให้เป็นสตีวียอลและถูกดูดซึมเข้ากระแสเลือดในหนูพุกได้ ในปี 1988 ธีระยุทธ กลิ่นสุคนธ์และคณะ (43) ได้ทดลองให้เห็นว่า การให้สตีวิโอไซด์ทางกระเพาะอาหารแก่หนูแฮมสเตอร์และหนูพุกขาว จะทำให้ระดับน้ำตาลกลูโคสสูงเพิ่มขึ้นในกระแสเลือดชัดเจนภายใน 1- 5 ชม. การสลายตัวไม่ได้เกิดในกระเพาะอาหาร แต่เกิดใหญ่ในลำไส้ของหนูทั้งสองชนิด

3.1.7.3 เมตะบอลิซึม

อาศัยหลักฐานการวิจัยที่ผ่านมา พบว่าสตีวิโอไซด์ถูกเมตะบอลิซึมโดยแบคทีเรียในลำไส้ใหญ่เป็นสตีวียอลและกลูโคสได้ และมีรายงานว่า โดยการทดสอบการกลายพันธุ์ในแบคทีเรียซาลมอนเนลล่าชนิด TM 677 สตีวิโอไซด์จะ

มีฤทธิ์ได้ก็ต่อเมื่อมีเอ็นไซม์จากตับผสมอยู่ด้วย ในร่างกายสตีวียอลที่ถูกดูดซึมเข้าไป จะผ่านไปตับ และขับออกทางน้ำดี แสดงว่า ในหนูทดลองหลังจากได้รับสตีวียอลเข้าไปในร่างกาย 24 ชั่วโมง สตีวียอลและอนุพันธ์ของมันจะลดลงครึ่งหนึ่ง สตีวียอลอาจจะถูกเปลี่ยนแปลงไปเป็นสารอนุพันธ์หลายชนิดได้ อาจกลายเป็นสารอนุพันธ์ซึ่งสันนิษฐานตามสูตรโครงสร้างเคมีที่ทราบแล้ว เช่น isosteviol และ 15-oxosteviol ซึ่งถึงแม้จะยังไม่มีมีการแยกเตรียมสารอนุพันธ์ดังกล่าวให้บริสุทธิ์ได้ แต่ได้มีการสังเคราะห์อนุพันธ์บางตัว คือ 15-ออกโซสตีวียอล (15-oxosteviol) ซึ่งเป็นสารที่ Pezzeto (52) พบว่า เป็นสารก่อกลายพันธุ์ในแบคทีเรีย TM 677 ได้นั้น แต่ต่อมาก็มีผู้คัดค้านว่า ไม่พบสารชนิดนี้ในหนูทดลอง (50)

3.1.7.4 การกระจายตัวและการขับถ่ายของสตีวียอล

ในปี 1980 Wingard และคณะ(50) พบว่า การให้สตีวียอลที่ติดฉลากรังสีคาร์บอน-14 เข้าไปทางปากโดยตรง ในขนาด 0.7 มก. ปริมาณ 1 มล แก่หนูเพศชาย สารรังสีจะปรากฏในอุจจาระมากที่สุดถึง 96.36 % ของสารที่ให้เข้าไป แสดงว่า การดูดซึมได้น้อยมาก แต่การให้ทางปากและการให้ทางลำไส้ใหญ่ส่วนซีก็้มแล้วผูกลำไส้ไว้ (ligation) สตีวียอลจะถูกดูดซึม และถูกกำจัดออกจากร่างกาย โดยการขับออกทางปัสสาวะมากที่สุด คือ 96.0 % และ 94.3% ตามลำดับ บางส่วนเล็กน้อยเพียง 0.02-0.1% ที่ถูกเมตะบอไลซ์ให้กลายเป็นคาร์บอนไดออกไซด์ออกมาทางลมหายใจ

ในปี 1986 Nakayama และคณะ(51) พบว่า ภายใน 24 ชม. สตีวียอลที่ติดฉลากด้วยตรีเทียมสามารถถูกขับออกทางอุจจาระมากที่สุดถึง 39.2% สตีวียอลส่วนที่เหลือจะเพิ่มขึ้นในเลือดอย่างช้า ๆ จนอยู่ในระดับสูงสุดที่ 8 ชม. สตีวียอลจะถูกขับอย่างช้า ๆ มากออกจากร่างกายจนเกือบหมดภายใน 96-120 ชม. สตีวียอลถูกขับออกทางน้ำดีในรูปของกลูคูโรไนด์ (glucuronide) สตีวียอลที่ตกค้างพบกระจายตัวไปตามอวัยวะต่าง ๆ มากที่สุดที่ต่อมหมวกไต รองลงมาคือ ไขมัน ตับ ม้าม และไต

สรุปว่า สตีวียอไซด์ถูกย่อยสลายได้ด้วยเอ็นไซม์จากแบคทีเรียในลำไส้ของสัตว์ทดลอง ประมาณ 50 % กลายเป็นสตีวียอลและกลูโคไซด์สตีวียอลและกลูโคไซด์จะถูกดูดซึมผ่านลำไส้เข้าสู่กระแสเลือด ความเข้มข้นของสตีวียอลและอนุพันธ์ที่อยู่ในเลือดจะลดลงครึ่งหนึ่งในช่วงเวลา 24 ชม. ส่วนใหญ่ของสตีวียอลถูกขับออกโดยตรงทางอุจจาระ ส่วนน้อยที่ดูดซึมจะถูกขับผ่านออกมากที่สุดทางน้ำดี สตีวียอลที่เหลืออาจจะกลายเป็นอนุพันธ์ และกระจายเข้าไปอยู่มากที่สุดที่ ต่อมหมวกไต รองลงมาคือ ไขมัน ตับ ม้าม ไต แต่ในคน ยังไม่มีการวิจัยในด้านการย่อยสลาย การดูดซึม และเมตะบอไลสม์ของสตีวียอไซด์และสตีวียอลเลย

3.2 การศึกษาทางด้านพิษวิทยาต่อสัตว์ทดลอง

ตามความหมาย ของ Organization for Economic Cooperation and Development (OECD) **ความเป็นพิษ (Toxicity)** คือผลกระทบของสารเคมีใด ๆ ที่เป็นอันตรายต่อชีวิตหรือต่อเซลล์เป้าหมาย สารพิษจะเข้าทำปฏิกิริยาทางเคมีกับสารชีวโมเลกุล และก่อให้เกิดความเสียหายทางชีวภาพ ความเป็นพิษในสัตว์ทดลองแบ่งออกเป็น 3 อย่าง ขึ้นอยู่กับระยะเวลาและขนาดของสารพิษที่ได้รับ คือ

พิษเฉียบพลัน (Acute toxicity) คือผลเสียหายเป็นพิษใด ๆ ที่เกิดขึ้นในเวลาสั้นหรือทันที หลังจากการให้สารพิษทางปาก อาจให้สารเพียงครั้งเดียวหรือหลายครั้งก็ได้ แต่ต้องกระทำภายใน 24 ชม.

พิษกึ่งเรื้อรัง (Subchronic toxicity) บางทีเรียกว่า **กึ่งเฉียบพลัน (Subacute toxicity)** คือ ผลเสียหายเป็นพิษใด ๆ ที่เกิดขึ้นหลังจากการให้สารพิษทางปากทุก ๆ วันในช่วงเวลา 1-3 เดือน หรือไม่เกิน 10 เปอร์เซ็นต์ของอายุขัยสัตว์ทดลอง

พิษเรื้อรัง (Chronic toxicity) คือ ผลเสียหายเป็นพิษใด ๆ ที่เกิดขึ้นในเวลายาวนานมากกว่า 90 วันหลังจากการให้สารพิษ การให้สารพิษอาจกระทำอย่างต่อเนื่องหรือเป็นช่วง ๆ ก็ได้

3.2.1 พิษเฉียบพลัน (Acute Toxicity)

Akashi และคณะ ประเทศญี่ปุ่น (44) พบว่า การให้สารละลายของผลิตภัณฑ์จากหญ้าหวานที่จำหน่ายคือ Stevix และ Steviosin ซึ่งมีสารหลักคือสตีวิโอไซด์แก่หนูสายพันธุ์ CR-SLC ทั้งสองเพศ โดยการใช้ท่อที่สอดเข้าถึงกระเพาะอาหาร แล้วตรวจดูอัตราการตายของหนู เขาสามารถวัดค่า LD₅₀ ซึ่งสูงมากกว่า 42 ก. (น้ำหนักของวัสดุที่ใช้) ต่อกก. น้ำหนักตัว (สำหรับ Stevix) และเท่ากับ 15 ก. ต่อกก. น้ำหนักตัว (สำหรับ Steviosin)

ในปี 1976 Mitsuhashi แห่ง มหาวิทยาลัยฮอกไกโด ญี่ปุ่น (53) รายงานว่า การทดสอบความเป็นพิษของสตีวิโอไซด์ซึ่งละลาย 10 % ในน้ำ ในหนูถีบจักรสายพันธุ์ ICR ทั้งสองเพศ โดยการป้อนทางปาก การฉีดเข้าทางผิวหนัง และเข้าทางช่องท้อง สามารถวัดค่า LD₅₀ ของสตีวิโอไซด์เท่ากับ 8.2, 2.43 และ 2.99 ก.ต่อกก. น.น.ตัว ตามลำดับ และในหนูทุกขาวสายพันธุ์ Wistar ทั้งสองเพศโดยการป้อนทางปาก การฉีดเข้าทางผิวหนัง และเข้าทางช่องท้อง เช่นเดียวกันกับหนูถีบจักร สามารถวัดค่า LD₅₀ ของสตีวิโอไซด์เท่ากับ 8.2, 1.59 และ 1.91 ก.ต่อกก. น.น.ตัว ตามลำดับ เป็นที่น่าสังเกตว่า การป้อนทางปากไม่ทำให้ท้องเดิน แต่จะทำให้อุจจาระของหนูมีสีเทาเหมือนขี้เถ้า ผู้รายงานเข้าใจว่า เป็นสีของสตีวิโอไซด์ที่ถูกขับถ่ายออกมาพร้อมอุจจาระด้วย

อัมพวัน อภิสริยะกุลและคณะ (55) พบว่า เมื่อให้น้ำสกัดจากหญ้าหวานทางช่องท้องเข้าไปในหนูขาวพบว่า ปริมาณที่ทำให้จำนวนของหนูตายครั้งหนึ่ง (คือ ค่า LD₅₀) เท่ากับ 3 - 4 ก.ต่อกก.น.น.ตัว และได้พบอีกว่า เมื่อป้อนสารสตีวิโอไซด์ให้ทางปากเข้าสู่กระเพาะ (gastric oral tube) นั้น ค่า LD₅₀ จะเท่ากับ 17.1 ก.ต่อกก. น.น.ตัว ในหนูถีบจักร และค่า LD₅₀ จะเท่ากับ 8.2 ก.ต่อกก. น.น.ตัว ในหนูทุกขาว หลังจากการทดลอง ได้ผ่าตัวสัตว์ดูอวัยวะภายในซึ่งพบว่ามีสภาพปกติทุกอย่าง

จากรายงาน (56,61,65) พบว่า สารสกัดที่มีสตีวิโอไซด์ 20 และ 40 % ไม่มีความเป็นพิษอย่างเฉียบพลันต่อกระต่าย หนูตะเภา และลูกไก่โดยการฉีดเข้าทางช่องท้อง และพบว่าปริมาณของสตีวิโอไซด์ที่ทำให้จำนวนของหนูถีบจักรตายครั้งหนึ่ง (ค่าLD₅₀) คือ 17 และ 42 กรัมต่อกก.น้ำหนักตัว การตรวจศพหนูที่ตายหลังจากการได้รับสตีวิโอ

โซด์ 2 กรัมต่อน้ำหนักตัวหนึ่งก.ก.ติดต่อกัน 2 สัปดาห์ ไม่พบความผิดปกติของอวัยวะภายในแต่อย่างใด มีรายงานวิจัยอื่น ๆ อีกหลายรายงาน (57,58) แสดงความปลอดภัยของสตีวไอโซด์โดยได้ผลคล้ายคลึงกันกับในรายงานนี้

3.2.2 พิษกึ่งเรื้อรัง (Subchronic Toxicity)

ในปี พ.ศ. 2518 Akashi และคณะ (44) ในญี่ปุ่น ได้ศึกษาถึงพิษของน้ำสกัดจากหญ้าหวานที่มีสตีวไอโซด์ 53.1 % นำมาผสมในอาหารให้มีสตีวไอโซด์ในความเข้มข้นต่าง ๆ ตั้งแต่ 0.28 , 1.4 , 7.0 % นำอาหารไปเลี้ยงหนูทุกตัว ทั้งสองเพศ กลุ่มละ 15 ตัว หนูอายุ 5 สัปดาห์ กินติดต่อกันนาน 3 เดือน ผลการทดลองพบว่า เมื่อเปรียบเทียบกับอาหารปกติ อาหารที่ผสมด้วยสตีวไอโซด์ไม่ทำให้หนูตาย หนูมีสุขภาพทั่วไปดี การเจริญเติบโตปกติ การทำงานของระบบประสาทและกล้ามเนื้อปกติ ระบบโลหิตวิทยา ระบบขับถ่าย และส่วนประกอบของเลือดปกติ ยกเว้นกลุ่มตัวผู้ที่ได้รับสตีวไอโซด์ในความเข้มข้น 7 % จะมีน้ำหนักลดลงในสัปดาห์ที่ 5 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนกลุ่มตัวเมียที่ได้รับสตีวไอโซด์ในความเข้มข้น 0.28 % น้ำหนักเพิ่มขึ้น

ในปีถัดมา Lee และคณะ (57) ในเกาหลี ได้ศึกษาเช่นเดียวกัน โดยใช้สารสกัดจากหญ้าหวานที่มีสตีวไอโซด์ประมาณ 50 % ผสมในอาหาร โดยให้หนูได้รับสตีวไอโซด์ในอัตรา 1.67 - 3.03 กรัม ต่อกก.น.ตัวต่อวัน แก่หนูทุกตัวทั้งสองเพศ ติดต่อกันนาน 56 วัน พบว่าหนูทุกตัวปกติดี ไม่มีผลกระทบส่วนประกอบของเลือดทางชีวเคมี เช่น total protein, albumin, globulin, glucose, triglycerides, total cholesterol, creatinine, urea, inorganic phosphate, calcium, GOT, และ GDH และไม่มีพยาธิสภาพอันเกิดจากความเป็นพิษใด ๆ

ในปี 1976 Mitsuhashi แห่ง มหาวิทยาลัยฮอกไกโด ญี่ปุ่น (53) ได้รายงานว่าการทดสอบความเป็นพิษกึ่งเรื้อรังของสตีวไอโซด์ในขนาด 0.1 0.5 และ 2.5 มก.ต่อกก.ต่อวัน แก่หนูทุกตัวสายพันธุ์ Wistar ทั้งสองเพศโดยการป้อนทางสายสะดือถึงกระเพาะ เวลานานหนึ่งเดือน ผลปรากฏว่า ในระยะเวลาการทดสอบ น้ำหนักตัวและปริมาณอาหารที่กินลดลงเล็กน้อยแต่ไม่เด่นชัด ช่วงเวลาการแข็งตัวของเลือดสั้นลงแต่ไม่สัมพันธ์กับขนาดของสารทดสอบ มีการเพิ่มขึ้นและการลดลงของเม็ดเลือดขาวชนิดต่าง ๆ เป็นแบบกระจายตัวและไม่ขึ้นอยู่กับขนาดของสารที่ทดสอบ ไม่มีการตายของหนู ไม่มีอาการท้องเดิน ปัสสาวะปกติ เมื่อตรวจดูทางเซลล์วิทยา พบว่า ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของอวัยวะภายใน หรือไม่มีความแตกต่างอย่างสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม

อัมพวัน อภิสิริยะกุลและคณะ (55) ได้ศึกษาทางเภสัชวิทยาของสตีวไอโซด์ และรายงานว่าการป้อนสารละลายที่มีสตีวไอโซด์ 0.1 % , 0.5 % และ 1 % ครั้งละ 1 มล. ลงไปในกระเพาะอาหาร แก่หนูทุกตัว และหนูตะเภา ทุกวันติดต่อกันนาน 60 วัน ปรากฏว่า ไม่มีหนูทดลองตัวใดมีน้ำหนักตัวลดลงหรือมีความผิดปกติ โดยการเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม หลังจากได้รับสตีวไอโซด์แต่อย่างใด การตรวจอวัยวะภายใน คือ ตับ ไต หัวใจ และปอด ทางพยาธิวิทยา ผลปรากฏว่า ไม่มีความผิดปกติอย่างเด่นชัด

ในปี 1982 Medon และคณะ (58) พบว่าการให้สตีวไอโซด์ขนาด 2 ก.ต่อกก.โดยทางปากแก่หนูถีบจักรนาน 2 สัปดาห์ ไม่พบอาการพิษแต่อย่างใด ไม่มีการเปลี่ยนแปลงน้ำหนักตัวและอวัยวะภายใน

จากรายงาน (59) แสดงว่า สารละลายที่มีสตีวิโอไซด์ 7 % ผสมในอาหาร ให้หนูเพศผู้และเมียกินทุกวันนาน 3 เดือน ผลปรากฏว่า ไม่มีหนูตัวใดแสดงอาการผิดปกติเนื่องจากสารสตีวิโอไซด์แต่อย่างใด การตรวจจ้องวัยวะภายในทางพยาธิวิทยาและส่วนประกอบเคมีของเลือด ก็ไม่ปรากฏมีการเปลี่ยนแปลงใด ๆ นับได้ว่า สารสกัดจากหญ้าหวาน และสตีวิโอไซด์ไม่มีพิษกึ่งเรื้อรังต่อสัตว์ทดลอง

3.2.3 พิษเรื้อรัง (Chronic Toxicity)

ในปี 1985 Yamada และคณะ (98) ได้ทดสอบให้หนูเพศผู้ กินอาหารที่อัดเป็นเม็ดประกอบด้วยสตีวิโอไซด์ และรีบาติโอไซด์ เอ (14.54:16.27 ก.ซึ่งมีความบริสุทธิ์ 95.2%) ในอัตราปริมาณสูง กลาง และต่ำ นาน 22 เดือน สำหรับหนูเพศผู้ 24 เดือนสำหรับหนูเพศเมีย ได้ทำการฆ่าในระยะ 6, 12 และสิ้นสุดการทดลอง พบว่า สารหวานทั้งสองไม่มีผลทางพยาธิวิทยาที่สำคัญแต่ประการใด

ในปี 1987 อีระยุทธ กลิ่นสุคนธ์ และคณะ (43) ได้ทดลองพิษเรื้อรังของสตีวิโอไซด์ที่บริสุทธิ์ 94 % ในหนูแฮมสเตอร์ทั้งสองเพศ โดยผ่านทางกระเพาะ ในปริมาณ 1.05, 0.5 และ 0.25 ก.ต่อกก. โดยการเปรียบเทียบกับซูโครสنان ทั้งสิ้น 6 เดือน และให้กินอาหารปกติต่อไปอีก 12 เดือนเพื่อศึกษาผลกระทบอย่างเรื้อรังต่อหนูทดลอง ผลปรากฏว่า มีการเปลี่ยนแปลงอัตราการเจริญและน้ำหนักตัวลดลงบ้างทั้งกลุ่มที่ได้รับสตีวิโอไซด์และกลุ่มที่ได้รับซูโครส สัตว์ทดลองไม่เป็นมะเร็งหรือมีพยาธิสภาพแต่ประการใด

นอกจากนี้ มีเอกสารอื่น ๆ อีกมากที่ได้รับรองความปลอดภัยหรือความไม่เป็นพิษของสตีวิโอไซด์ไว้ ได้แก่

Pomare กับ Laviele (1931) (94) ได้รายงานไว้ว่า สตีวิโอไซด์ จะไม่ถูกเมตาบอลิซึมในร่างกายของมนุษย์เลย เพราะมันละลายน้ำได้ดี จะถูกระบบเลือดและไต ขับออกนอกร่างกายทั้งหมด โดยไม่มีส่วนใดสะสมหรือตกค้างอยู่นอกจากนี้ยังได้ทดลองกับหนูตะเภา กระต่าย และลูกไก่ด้วย ก็พบเช่นเดียวกัน คือ สตีวิโอไซด์ที่กินเข้าไปปริมาณเท่าใด จะขับถ่ายออกมาเท่านั้น Bridel กับ Lavielle ได้ศึกษาผลทางด้าน Physiological activity (95) ของสารสตีวิโอไซด์กับหนูตะเภา กระต่าย และไก่ เขาพบว่า สตีวิโอไซด์ไม่มีพิษต่อสัตว์ทดลอง

Morris J. A. แห่งสหรัฐอเมริกาได้รายงานไว้ว่า สตีวิโอไซด์ไม่เป็นพิษต่อร่างกาย เพราะมันไม่ถูกเปลี่ยนแปลงทางเมตาบอลิซึม (metabolized) แต่อย่างใด (66) ในปี 1955 (67) ได้มีการศึกษาสูตรโครงสร้างและทดสอบทางเคมีโดยละเอียด พบว่า สตีวิโอไซด์ เป็นสารที่ไม่มีพิษ (non-toxic) อย่างแน่นอน และไม่ให้คุณค่าทางอาหาร และในสิทธิบัตร US_3723410 (68) ได้ระบุไว้ว่า ผลึกบริสุทธิ์ของสตีวิโอไซด์บริสุทธิ์เป็นกลูโคไซด์ที่ไม่เป็นพิษ (non-toxic glucoside) และสามารถใช้น้ำตาลได้

สรุปด้านพิษวิทยาทั้งหมดได้ว่า การให้สตีวิโอไซด์แก่หนูทดลอง แบบกึ่งเจียบพลัน 7 % ในอาหาร นาน 3 เดือน หรือให้มากถึง 3 ก.ต่อกก. น.น.ตัว ต่อวัน ติดต่อกัน 2-3 เดือน ไม่แสดงความเป็นพิษร้ายแรงแต่อย่างใด การทดลองแบบเจียบพลัน โดยค่า LD₅₀ ของสตีวิโอไซด์ที่วัดได้สูงมาก รายงานในหลาย ๆ การวิจัยทั้งในไทยและต่างประเทศ มีค่าตั้งแต่ 3-4 (ทางช่องท้อง) , 8.2, 17 จนถึง 42 (ทางปาก) ก.ต่อกก. นน.

ตัวต่อวันตามชนิดของหนู ผลที่ได้จากการวิจัยพิษเรื้อรังและกึ่งเรื้อรังของสตีวียาไซต์ พบว่าหนูทดลองมีความปกติต่ออยู่ทุกอย่าง ถ้าถือตามหลักการพิษวิทยา สารที่ไม่มีพิษใด ๆ โดยการให้ทางปาก ควรจะมีค่า LD_{50} เกิน 5 ก.ต่อกก. น.น.ตัว (69) ดังนั้น แสดงว่าสตีวียาไซต์มีความปลอดภัยต่อการบริโภค อนึ่ง ผลการทดสอบพิษเรื้อรังของสตีวียาไซต์นานถึง 2 ปี ก็ไม่ทำให้หนูเพศชายเป็นมะเร็งหรือมีพยาธิสภาพผิดปกติร้ายแรงแต่ประการใด

3.2.4 การทดสอบพันธุพิษวิทยา (genotoxicity)

ความเป็นพิษต่อพันธุกรรม (genotoxicity) คือ พิษที่มีผลกระทบต่อโครงสร้างเคมีและหน้าที่ของ DNA ในเซลล์ ความเป็นพิษทางพันธุกรรมแบ่งออกออกเป็น 2 อย่าง คือ ฤทธิ์ก่อการกลายพันธุ์ (mutagenicity) ซึ่งกระทำในระดับยีน และฤทธิ์ทำลายพันธุกรรมในระดับโครโมโซม (clastogenicity)

3.2.4.1 ฤทธิ์ก่อการกลายพันธุ์

พื้นความรู้เกี่ยวกับการก่อการกลายพันธุ์ (Mutation)

ตามคำนิยาม การกลายพันธุ์ (Mutation) หมายถึง ปฏิกริยาทางชีวเคมีที่ทำให้ดีเอ็นเอผิดปกติทั้งโครงสร้างและหน้าที่ทางชีวภาพ และเซลล์จะถ่ายทอดความผิดปกติทางพันธุกรรมในการแบ่งเซลล์ ทำให้ลักษณะเซลล์เปลี่ยนแปลงไปด้วย สารใดที่มีฤทธิ์ดังกล่าวเรียกว่า สารก่อการกลายพันธุ์ (mutagen) คุณสมบัติดังกล่าวเรียกว่า ฤทธิ์ก่อการกลายพันธุ์ (mutagenicity) สำหรับฤทธิ์การก่อการกลายพันธุ์มักถูกวัดในระดับขั้นต้นในแบคทีเรียก่อนเสมอก่อนที่จะศึกษาในเซลล์ชั้นสูงต่อไป ตามรายงานที่ผ่านมา สารก่อการกลายพันธุ์แสดงถึงการทำปฏิกริยาเฉพาะกับยีนหรือดีเอ็นเอ มีจำเป็นจะต้องเป็นสารทำลายโครโมโซมในสัตว์และคน หรือสารก่อการกลายพันธุ์ทุกชนิดไม่จำเป็นสารก่อมะเร็งเสมอไป มีสารที่มีฤทธิ์ก่อการกลายพันธุ์ชัดเจนจำนวน 50-70 % ที่จะมีโอกาสจะเป็นสารทำลายโครโมโซมหรือจะเป็นสารก่อมะเร็งได้ (70)

การทดสอบฤทธิ์การกลายพันธุ์

Bacterial mutation assays เป็นวิธีทดสอบสารก่อการกลายพันธุ์ในสิ่งแวดลอมวิธีหนึ่งที่ยอมรับกันมากในปัจจุบัน ซึ่งวิธีนี้นอกจากใช้เวลาสั้นในการทดสอบ ทั้งสะดวก ง่าย และยังให้ผลที่ค่อนข้างแม่นยำ และใช้เป็นแนวทางในการหาสารก่อมะเร็งต่อไป การทดสอบการกลายพันธุ์มี 3 กลุ่มใหญ่

1. ดูการกลายพันธุ์ระดับยีน
2. ดูการกลายพันธุ์ในระดับโครโมโซม
3. ดูว่าสารชนิดใดมีศักยภาพในการเข้าทำปฏิกริยากับ DNA และทำให้เกิด lesion ที่โครงสร้างและหน้าที่ของ DNA ได้

การทดสอบมีทั้งแบบในหลอดทดลอง (in vitro) และในร่างกาย (in vivo) มีการใช้แบคทีเรีย ยีสต์ เซลล์ แมลงหวี่ และสัตว์ทดลอง การทดสอบการกลายพันธุ์ในระดับยีน มักทำในแบคทีเรียซึ่งมีสองรูปแบบ คือ การกลายพันธุ์แบบไปข้างหน้า (Forward mutation) ซึ่งศึกษาโดยตรงจากแบคทีเรียแบบ wild type และการกลายพันธุ์แบบย้อนกลับ (Reverse mutation) ซึ่งศึกษาโดยทางอ้อมและใช้เซลล์ของ mutated bacteria สองวิธีนี้มีทั้งข้อดีและข้อเสีย การทดสอบแบบแรกจะไวในการตรวจสอบว่าแบบหลัง ใช้เพียงหนึ่งสายพันธุ์ก็บอกได้ว่าสารนั้นมีฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์หรือไม่ และไม่คำนึงถึงชนิดของ DNA lesion ส่วนแบบที่สองจะมีความจำเพาะเจาะจงต่อ DNA lesion มากกว่าแบบแรก แต่ต้องใช้เซลล์หลายสายพันธุ์ จึงจะมีความมั่นใจมากขึ้น (71)

นักวิจัยส่วนมากจะศึกษาจากการกลายพันธุ์ในแบคทีเรียแบบย้อนกลับ (Reverse mutation) ซึ่ง Ames. B.N. และคณะ (72) ได้ประดิษฐ์คิดค้นขึ้นในปี ค.ศ. 1975 โดยใช้แบคทีเรีย *Salmonella typhimurium* สายพันธุ์ที่ปรับปรุงใหม่ ได้แก่ TA 98, TA 100, TA 1537, TA 1538, TA 102, TA 106 นอกจากนี้ยังมีนักวิจัยกลุ่มอื่นได้ใช้หลักการเดียวกัน แต่ทำการทดสอบในแบคทีเรียชนิดอื่น เช่น *Bacillus subtilis* และ *E. Coli* การทดสอบชนิดนี้ ใช้ตรวจสอบได้เฉพาะสารเคมีที่ก่อให้เกิด point mutation ในยีนของแบคทีเรีย ซึ่งการกลายพันธุ์มี 2 ชนิด ได้แก่ base-pair substitution และ frameshift mutation

หลักการของวิธีทดสอบสารก่อกลายพันธุ์แบบย้อนกลับ คือ การใช้แบคทีเรียเริ่มต้นที่ไม่สามารถสร้างกรดอะมิโนที่จำเป็น เช่น histidine ในการเจริญเติบโตได้ ดังนั้น แบคทีเรียจึงไม่มีความสามารถเจริญในอาหารเลี้ยงเชื้อที่ไม่มีกรดอะมิโนชนิดนั้น แต่ถ้าแบคทีเรียนี้ถูกเหนี่ยวนำให้กลายพันธุ์จากสารเคมีที่ทดสอบ แบคทีเรียจะสามารถเจริญหรือแบ่งตัวได้ในอาหารเลี้ยงเชื้อที่ขาดกรดอะมิโนนั้น การกลายพันธุ์นี้ จะทำให้มีผลเปลี่ยนแปลงต่อยีนเฉพาะที่ควบคุมการสร้างเอนไซม์ที่สร้างกรดอะมิโนชนิดนั้น นั่นคือ จากที่แบคทีเรียดั้งเดิมซึ่งมีการกลายพันธุ์ของยีนที่สร้างกรดอะมิโนที่จำเป็นไม่ได้ กลับกลายมาเป็นสายพันธุ์ที่มียีนที่สร้างเอนไซม์และสร้างกรดอะมิโนได้อีก ในจานเลี้ยงเชื้อที่ใส่สารก่อการกลายพันธุ์ จะเห็นโคโลนีของแบคทีเรียที่กลายพันธุ์เพิ่มขึ้นมากมาย ทั้งนี้จำนวนโคโลนีจะขึ้นอยู่กับความเข้มข้นและความรุนแรงของสารที่ใช้ แต่เนื่องจากแบคทีเรียเหล่านี้ไม่มีเอนไซม์ที่ช่วยในการเปลี่ยนแปลงทางเมตาบอลิซึมของสารพิษ โดยเฉพาะสารพิษที่อยู่ในรูป procarcinogen จะเป็นสารพิษได้จะต้องเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมีให้เป็น ultimate carcinogen ก่อน ดังนั้น ในการทดสอบสารก่อการกลายพันธุ์ นักวิจัยจึงต้องใช้เอนไซม์จากตับของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม เอนไซม์นี้อยู่ในรูปสารผสมหลายอย่างเรียกว่า "S-9 mix" มาจากส่วนของซีโตพลาสซึมหรือส่วนของไมโทโครโซมในตับ โดยทั่วไปนิยมใช้จากตับหนูที่ถูกกระตุ้นด้วยสารเคมีบางชนิด ที่นิยมใช้ เช่น Aroclor 1254, phenobarbital เป็นต้น เอนไซม์นี้ใช้เป็นตัวกระตุ้นทางเมตาบอลิซึมใน indirect mutagen หรือ indirect carcinogen วิธีทดสอบแบบการกลายพันธุ์ย้อนกลับ หรือ Ames test นี้ นิยมใช้กันอย่างแพร่หลายทั่วโลก เราสามารถทราบหลักการทดลองวิธีทดสอบการทดลองได้จากตำราต่าง ๆ ทั้งทางด้านพิษวิทยา จุลชีววิทยา ชีวเคมี เป็นต้น

แต่อย่างไรก็ตาม การทดสอบฤทธิ์ก่อการกลายของสารเคมีในแบคทีเรีย ก็สามารถศึกษาจากการกลายพันธุ์แบบไปข้างหน้า (Forward mutation assay) ซึ่ง Shopek T.R. และคณะในปี ค.ศ. 1978 (73) ได้นำเอาแบคทีเรีย *Salmonella typhimurium* สายพันธุ์ TM 677 มาดัดแปลงให้เป็นแบคทีเรียเริ่มต้น หลักการมีดังนี้ คือ เชื้อแบคทีเรีย TM

677 จะไม่สามารถเจริญในอาหารเลี้ยงเชื้อที่มีสาร 8-azaguanine (8-AG) ผสมอยู่ได้ เพราะสาร 8-AG เป็นพิษทำให้แบคทีเรียธรรมชาติตาย เนื่องจากมีเอนไซม์ชนิดหนึ่ง ที่เป็นตัวนำ 8-AG เข้าเซลล์และทำให้ 8-AG เกิดความเป็นพิษในเซลล์ได้ แต่ถ้าแบคทีเรีนี้นี้ถูกเหนี่ยวนำโดยสารก่อกลายพันธุ์ที่ใช้ทดสอบ แบคทีเรียจะมีความสามารถเจริญในอาหารเลี้ยงเชื้อที่มี 8-AG ผสมได้ เพราะยีนดังกล่าวนั้นถูกเปลี่ยนแปลงหรือกลายพันธุ์ไป ไม่ยอมทำงานพาสาร 8-AG เข้าสู่เซลล์ ดังนั้น เมื่อแบคทีเรียที่กลายพันธุ์และขาดเอนไซม์นี้ จะสามารถทนทานต่อสาร 8-AG ได้ จำนวนแบคทีเรียที่กลายพันธุ์และอุปราคาได้แสดงถึงฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์ของสารที่นำมาทดสอบนั้น

3.2.4.2 การศึกษาฤทธิ์การกลายพันธุ์ (mutagenicity) ของหนุ้าหวาน

จากงานวิจัยหนุ้าหวานและผลิตภัณฑ์ของหนุ้าหวานในห้องปฏิบัติการหลายแห่ง (56, 58, 65, 67, 74) ได้มีการทดสอบฤทธิ์ก่อการกลายพันธุ์แบบ reverse mutation assays โดยศึกษาในแบคทีเรียหลายชนิด เช่น *S. typhimurium*, TA-98, TA-100, TA-1535, TA-1538 และ *E. coli*-WP2 พบว่า สติวิโอไซด์ไม่มีฤทธิ์ก่อการกลายพันธุ์ทั้งในสภาวะที่มีหรือไม่มีเอนไซม์ S-9 ที่สกัดจากตับหนูกระต่าย คือสารเมตะบอไลต์ของสติวิโอไซด์ไม่มีฤทธิ์ก่อการกลายพันธุ์ด้วย ก่อนข้างจะยืนยันได้ว่าสติวิโอไซด์ไม่มีฤทธิ์ก่อการกลายพันธุ์ต่อแบคทีเรีย มีรายงานจากเพียงห้องปฏิบัติการเพียงแห่งเดียว (65) ว่า สารสกัดที่ไม่บริสุทธิ์จากหนุ้าหวานหลังจากถูกเปลี่ยนแปลงด้วย S-9 แล้วจะมีฤทธิ์ก่อการกลายพันธุ์ต่อเชื้อ TA-100 ได้

สติวิโอไซด์ไม่มีฤทธิ์ก่อการกลายพันธุ์ในแบคทีเรียชนิดแบคทีเรีย *rec⁻*, H-17, M 45) ในไซของหนอนตัวใหม่ (74) ไม่ทำให้เกิด sister chromatid exchange ในไฟโบรบลาสต์จากทารกคน และ ไม่ทำให้เกิดความผิดปกติของโครโมโซมของเซลล์จากต่อมเมดูลลาของหนูแต่อย่างใด (65)

Nanayakara และคณะ ในปี 1987 (75) รายงานว่า สติวิโอไซด์ไม่มีฤทธิ์ก่อการกลายพันธุ์ แต่เมื่อถูกย่อยด้วยเอนไซม์ตัดส่วนที่เป็นน้ำตาลออกไปจะได้สติวียอลซึ่งพบว่าสามารถก่อการกลายพันธุ์ ใน *Salmonella typhimurium* strain TM 677 ในสภาวะที่มี S-9 mix ผสมอยู่ด้วย

Pezetto และคณะ (78) ได้รายงานไว้ว่า เมื่อทดสอบในสภาวะมีเอนไซม์กระตุ้น ในระบบ Forward mutation assay โดย Pezzuto และคณะในปี ค.ศ. 1985 (78) ซึ่งได้รายงานไว้ว่า สาร aglycone ของสติวิโอไซด์ คือ สติวียอล แสดงฤทธิ์ก่อการกลายใน *S. typhimurium* strain TM 677 นั่นคือ สารสติวียอลไม่ได้เป็นสารก่อการกลายพันธุ์โดยตรง ต้องถูกกระตุ้นทางเมตะบอไลต์ด้วยเอนไซม์ก่อน เขาจึงเสนอว่า สารเมตะบอไลต์ของสติวียอลในระดับที่มีฤทธิ์ก่อการกลายพันธุ์ได้ รายงานผลวิจัยดังกล่าว เป็นรายงานที่มักถูกนำไปอ้างอิงว่า สติวิโอไซด์เป็นสารก่อการกลายพันธุ์ อาจไม่ปลอดภัยต่อการบริโภค เนื่องจากคาดคะเนว่า สติวิโอไซด์อาจสลายตัวได้ให้สารสติวียอลหรืออนุพันธ์ของสติวียอลซึ่งมีความเป็นพิษต่อพันธุกรรม อาจทำให้เกิดมะเร็งได้

มีข้อสังเกตจากรายงาน (77) ซึ่ง Pezzuto และคณะได้รายงานว่า Benzopyrene-4, 5-oxide ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของเบนโซพิยรีน แสดงฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์โดยมีค่า mutant fraction เท่ากับ $10^5 \times 10^6$ ที่ความเข้มข้น 2.5 และ 5.0 มก./มล. ตามลำดับ ส่วน สตีวียอล มีค่า mutant fraction = 38.3×10^5 รายงานดังกล่าวนี้ให้ความเห็นว่า สตีวียอลจะมีฤทธิ์ก่อการกลายพันธุ์เมื่อใช้ปริมาณ 5 มก./มล. จากข้อมูลนี้แสดงให้เห็นว่า เมื่อเปรียบเทียบโดยน้ำหนัก สารอนุพันธ์ของเบนโซพิยรีนจะมีฤทธิ์ก่อการกลายพันธุ์มากกว่าสตีวียอลหรืออนุพันธ์ของสตีวียอล ถึงประมาณ 1,500-2,000 เท่า ! แสดงให้เห็นชัดเจนว่า ถ้าสตีวียอลจะมีฤทธิ์ก่อการกลายพันธุ์ เมื่อเทียบกับสารก่อกลายพันธุ์ที่รู้จักและยอมรับดีแล้ว สตีวียอลจะต้องเป็นสารก่อกลายพันธุ์อย่างอ่อนมากทีเดียว

ในปี ค.ศ. 1989 Matsui (79) และคณะได้ตั้งคำถามสงสัยว่า ทำไมสตีวียอลจึงแสดงฤทธิ์ก่อการกลายพันธุ์ต่อเฉพาะแบคทีเรียชนิด TM 677 เท่านั้น? โดยตั้งข้อสังเกตว่า การทดสอบแบบ reverse mutation assays จะทดสอบได้เฉพาะสารที่สามารถก่อการกลายต่อเบสคู่เดียว ซึ่งอาจเป็นแบบ deletion หรือ insertion เท่านั้น ดังนั้นเขาจึงทดสอบซ้ำและเพิ่มเติมอย่างละเอียด โดย จากที่ทราบว่ายีนที่ควบคุม 8-AG resistance ของ TM 677 อยู่ในส่วนยีน gpt เขาจึงได้นำยีน gpt ส่วนนี้ของ TM 677 ที่มีกลายพันธุ์แล้วกับของยีนที่ยังไม่กลายพันธุ์ มาย่อยด้วย restriction enzymes ชนิดต่าง ๆ ที่มีความจำเพาะเจาะจงต่อลำดับเบสมาก และวิเคราะห์หาลักษณะท่อน DNA ที่ถูกย่อย โดยวิธี Southern blot hybridization ผลปรากฏว่า ลักษณะท่อน DNA ของแบคทีเรียดั้งเดิมกับของแบคทีเรียที่ถูกเหนี่ยวนำด้วยสตีวียอลนั้นไม่มีความแตกต่างกันในด้าน base sequence เลย ดังนั้น การทดสอบผลต่อยีนครั้งนี้ ได้ยืนยันว่าสตีวียอลไม่ควรจะมีฤทธิ์ทำลายยีนหรือก่อการกลายพันธุ์แต่อย่างใด

นอกจากนี้ ในปี ค.ศ. 1991 Procinska และคณะ (80) ได้รายงานถึงความบกพร่องในการแปลผลงานวิจัยของ Pezzuto และคณะ ที่ทำไว้ในช่วงต้น จากสาเหตุที่ ทำไม สตีวียอล จึงไม่มีฤทธิ์ก่อการกลายพันธุ์ โดยวิธีการทดสอบในแบคทีเรียหลายชนิดที่ได้ยอมรับกันทั่วโลก แต่มีนักวิทยาศาสตร์เพียงกลุ่มเดียวในสหรัฐอเมริกา คือ Pezzuto และคณะเท่านั้นที่รายงาน ว่า สตีวียอลมีฤทธิ์ก่อการกลายพันธุ์ ในการคำนวณค่าอัตราส่วนของแบคทีเรียที่กลายพันธุ์ (Mutant fraction) โดย Pezzuto และคณะ ซึ่งได้พัฒนาดัดแปลงมาจากวิธีการของ Shopek และคณะ (81,82) โดยใช้สมการดังนี้

$$\text{Mutant fraction} = \frac{M}{V}$$

โดยที่ M คือ จำนวนโคโลนีของแบคทีเรียที่กลายพันธุ์ (งานเลี้ยงเชื้อที่มีการเติมสารที่ทดสอบ + สาร 8-AG)

V คือ จำนวนโคโลนีของแบคทีเรียที่รอดชีวิตหรือที่ไม่มีการกลายพันธุ์ (งานเลี้ยงเชื้อที่เติมสารที่ทดสอบ แต่ไม่มีการเติมสาร 8-AG ด้วย)

D คือ Dilution factor ซึ่งเป็นค่าคงที่แสดงถึงสัดส่วนของจำนวนแบคทีเรียที่ใส่ในจานเลี้ยงเชื้อ (Toxic plate) ว่าเจือจางลงมาจาก mutant plate ที่เท่า การนำมาคูณในสูตรเพื่อทำให้จำนวนแบคทีเรียใน M plate และ V plate อยู่ในหน่วยเดียวกัน

Procinska และคณะ ได้วิจารณ์และเสนอว่า สูตรคำนวณข้างต้นนี้ไม่ค่อยถูกต้อง การใช้สูตรนี้ ถ้าสารที่ทดสอบมีความเป็นพิษต่อแบคทีเรีย หรือฆ่าแบคทีเรียได้ คือทำให้จำนวนโคโลนีที่รอดชีวิตหรือค่า V จะลดลง ในขณะที่จำนวนโคโลนีที่กลายพันธุ์หรือค่า M ยังเท่าเดิมอยู่ ดังนั้น จากการคำนวณ ค่า $M/V = \text{mutant fraction}$ นั้น ตัวหารมีค่าลดลงแต่ตัวตั้งมีค่าคงที่ ทำให้ได้ผลลัพธ์ที่มีค่าเพิ่มขึ้น จากสมการและในการคำนวณแบบนี้ Green และ Murriel ในปี ค.ศ. 1976 (83) พบว่าแม้กระทั่งน้ำกลั่น ก็แสดงฤทธิ์ก่อการกลายพันธุ์ได้

Procinska และคณะ จึงเสนอสมการใหม่ที่ใช้ในการคำนวณหาค่า mutant fraction ดังนี้

$$\text{Mutant fraction} = \frac{(M_t - M_u) \times D}{V_t}$$

M_t และ M_u แทนค่า M (โคโลนีที่กลายพันธุ์) และ V (โคโลนีที่รอดชีวิต) ในสมการเดิม ส่วนค่า V_t คือ จำนวนโคโลนีที่สามารถนับได้ในจานเลี้ยงเชื้อที่เติมสารที่ทดสอบเท่านั้น แต่ไม่มีการเติม 8-AG ค่า D คือ Dilution factor อย่างเดิม

ดังนั้น จากผลงานของ Pezzutto และคณะตามที่คัดลอกมาจากเอกสารอ้างอิง (คอลัมน์ที่ 1-3 จาก (52)) ในคอลัมน์ที่ 2 ซึ่งแสดง % survival หรือ % การอยู่รอดของแบคทีเรียนั้น จะพบว่าสาร 15-ออกโซสเตียวียอล มีฤทธิ์แรงในการฆ่าแบคทีเรีย อำนาจในการฆ่าสัมพันธ์ผกผันกับความเข้มข้นของสารที่เพิ่มขึ้น ดังนั้นถ้าพิจารณาอัตราส่วนกันจริง ๆ แล้ว จำนวน mutant colonies ควรจะต้องลดลงไปตาม % การอยู่รอดด้วย การคำนวณใหม่โดยการคูณด้วย % อัตราการอยู่รอด เพื่อหาค่า mutant colonies ต่อจานเลี้ยงเชื้อ จะพบว่า ค่าที่ได้จริง ๆ (ในคอลัมน์ที่ 4) แล้ว ไม่มีแตกต่างทางสถิติอย่างสำคัญระหว่างกลุ่มจานทดลองกับจานควบคุม และค่า mutant fraction per plate ไม่มีความสัมพันธ์กับความเข้มข้นของ 15-oxosteviol แสดงว่า 15-oxosteviol ไม่มีฤทธิ์ก่อการกลายพันธุ์ต่อแบคทีเรีย TM 677

จากตารางข้างล่างนี้ ถ้าสังเกตค่าตัวเลขใน 2 คอลัมน์แรก จะเห็นว่า ค่า mutant fraction เพิ่มขึ้นจากความเข้มข้นของสาร แต่ค่าตัวเลข mutant fraction นี้เกิดจากการคูณด้วยแฟคเตอร์ 10^5 ตลอด มิใช่ค่าที่แท้จริง แสดงว่าค่าที่วัดได้แท้จริงนั้นน้อยมาก คือจะต้องหารค่าด้วย 10^5 ก่อน ตัวอย่างเช่น ค่าที่รายงานไว้ “11.2” ค่าที่แท้จริง คือ “0.00000112” นับว่าเป็นอัตราส่วนที่น้อยมากเมื่อเทียบกับเลข 1 หากอัตราส่วนนี้หมายถึงฤทธิ์ก่อการกลายพันธุ์ นั่นคือการกลายพันธุ์จะเกิดขึ้นในแบคทีเรียเพียงประมาณหนึ่งเซลล์ในล้านเซลล์เท่านั้นเอง ! ดูเหมือนว่าวิธีการมีความไวและละเอียดมาก แต่ตัวเลขที่ได้น้อยมากเกินไป ไม่น่าจะเชื่อถือได้ทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบระหว่างหลอดทดลอง

Pezzuto และคณะ ปี 1985 (77) ได้รายงานว่า 19-O-8-D-glucopyranosyl steviol แสดงฤทธิ์ก่อการกลายพันธุ์ แต่ถ้าคำนวณหา mutant colonies per plate ตามวิธีข้างบนก็จะพบว่าสารนี้ไม่แสดงฤทธิ์ก่อการกลายพันธุ์เช่นกัน

และ (จากตารางที่ 2 จากเอกสารเลขที่ 78) พบว่า ค่า mutant fraction ของ สตีวียอล เพิ่มขึ้น ตามความเข้มข้น จึง
 รายงานว่า สตีวียอลแสดงฤทธิ์ก่อการกลายพันธุ์ แต่ถ้าคำนวณหา mutant colonies per plate ตารางที่ 10 จะพบว่า

ตารางที่ 10 ฤทธิ์ก่อการกลายพันธุ์ของ 15-oxosteviol ในแบคทีเรีย *S. typhimurium* TM 677 คัดแปลงมาจาก (52)

15-oxosteviol (mg/ml)	Mutant fraction ($\times 10^5$)	Survival (%)	Mutant colonies per plate (จากผลคูณ mutant fraction $\times$ % survival)
0	8.1	100	81
0.025	11.2	87	97
0.05	12.7	82	104
0.1	16.9	58	92
0.125	19.4	47	91.2
0.15	23.7	48	114
0.175	27.5	38	104
0.2	28.1	36	101

หมายเหตุ- แบคทีเรียที่ใช้ = 10^6 ตัวในแต่ละจานเลี้ยงเชื้อ (culture plate)

จะพบว่า mutant colonies เพิ่มขึ้น แต่ไม่มีความสัมพันธ์แบบ dose-response น่าจะเป็นไปได้ที่ผลฤทธิ์การกลายพันธุ์
 ในการทดสอบของ Pezzuto ดังกล่าวเกิดเนื่องจากการที่สารซึ่งมีพิษต่อแบคทีเรีย ในรายงานของ Pezzuto และคณะไม่
 ได้ชี้แจงเหตุผลในข้อมูลดังกล่าวไว้

นอกจากนี้ Procinška และคณะ (80) ยังได้ทำการทดลองอีก พบว่า จำนวนแบคทีเรียเริ่มต้นนั้น มีผลต่อ
 จำนวน mutant colonies ที่เกิดขึ้น แต่ถ้าจำนวนแบคทีเรียน้อยกว่า 10^6 ตัวต่อจานเลี้ยงเชื้อ พบว่า ค่าที่ได้จะไม่เป็นสัดส่วน
 กันไม่คงที่ และ sensitivity ของการทดสอบจะลดลง ดังเช่นการทดลองของ Pezzuto ที่ใช้แบคทีเรียประมาณ 10^6

ตัว Procinska จึงได้เสนอว่า ฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์ที่ได้จากการทดลองนี้อาจเกิดจากการปนเปื้อนของสารอื่น มากกว่าจากสตีวอล

อนึ่ง มีข้อสังเกตว่า ในการตัดสินใจว่า สารเคมีใด ๆ จะมีฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์โดยวิธีของ Ames เราจะพิจารณาว่า โคโลนีสุทธิต่อแบคทีเรียที่กลายพันธุ์ไป ควรจะมีจำนวนมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างน้อย 2 เท่าตัว (99) จึงจะเป็นที่ยอมรับและมีความเชื่อมั่นในทางสถิติว่า จำนวนโคโลนีนี้จะเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญและสัมพันธ์กับความเข้มข้นของสารก่อกลายพันธุ์ที่นำมาทดสอบ อนึ่ง การหาจำนวนโคโลนีสุทธิต่อแบคทีเรียที่กลายพันธุ์จะมีค่าเท่ากับจำนวนโคโลนีที่กลายพันธุ์ทั้งหมดในจานเลี้ยง(มีสารทดสอบ) ลบด้วย จำนวนโคโลนีที่กลายพันธุ์ด้วยตัวมันเองได้ (ไม่มีสารทดสอบ = spontaneous mutation colonies) และเป็นที่น่าสนใจว่า การตัดสินใจและการคำนวณดังกล่าว ไม่ได้ถูกนำมาพิจารณาเลยในวิธี forward mutation ที่ Pezzetto และคณะได้ใช้อยู่

สารสกัดหน่อกุหลาบมีฤทธิ์ยับยั้งเล็กน้อยต่อการเจริญของเซลล์ และต่อโครงสร้างของโครโมโซมของไฟโบรบลาสต์จากหนูแฮมสเตอร์ (65) Dr. Omasu Tanaka แห่งมหาวิทยาลัย Hiroshima, ญี่ปุ่น ได้ยืนยันว่าสารสกัดจากหน่อกุหลาบ สามารถใช้เป็นสารให้ความหวานได้โดยไม่ก่อให้เกิดมะเร็งต่อร่างกายเลย (84)

จากประวัติวิทยาและการใช้หน่อกุหลาบในคนในประเทศไทยมานานมากกว่า 10 ปี ยังไม่เคยมีรายงานความเป็นพิษและการเกิดโรคมะเร็งเนื่องจากการบริโภคหน่อกุหลาบเลย (85)

การศึกษาฤทธิ์การกลายพันธุ์ในประเทศไทย

จากงานวิทยานิพนธ์ของจิตติมา พิมพ์ มหาวิทยาลัยมหิดล ปี พ.ศ.2532 (86) ได้เสนอว่า สตีวอล มีฤทธิ์ก่อการกลายพันธุ์ เมื่อทดสอบในแบคทีเรียชัลโมเนลลา รัยฟิมีวเรียม สายพันธุ์ TM 677 เมื่อทดสอบการกลายพันธุ์แบบ forward mutation ในสภาวะที่มีเอนไซม์จากตับกระต่าย เราจึงได้ลองวิเคราะห์ใหม่ โดยได้ใช้หลักการของ Procinska ในการคำนวณค่าอัตราการกลายพันธุ์ต่อจานเลี้ยง (Mutant colonies per plate) จากตัวเลขดิบจากงานวิทยานิพนธ์ดังกล่าว และพิจารณาทั้งฤทธิ์ก่อการกลายพันธุ์และฤทธิ์ฆ่าแบคทีเรียของสตีวโอไซด์และสตีวอลด้วย เราได้ทำการหาค่าอัตราการกลายพันธุ์(mutant fraction) โดยใช้สูตรคำนวณที่ปรับปรุงใหม่ดังนี้

อัตราการกลายพันธุ์ = $\frac{\text{จำนวนโคโลนีในจานเลี้ยงเชื้อที่มีสารทดสอบและ 8-AG X dilution factor}}{\text{จำนวนโคโลนีในจานเลี้ยงเชื้อที่มีสารทดสอบแต่ไม่มี 8-AG}}$

จำนวนโคโลนีในจานเลี้ยงเชื้อที่มีสารทดสอบแต่ไม่มี 8-AG

และ อัตราการกลายพันธุ์ต่อจานเลี้ยง = อัตราการกลายพันธุ์ x อัตราการยู่รอด

ในตารางที่ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม อัตราการกลายพันธุ์ต่อจานเลี้ยงที่ได้จากคำนวณใหม่ไม่มีความสัมพันธ์กับความเข้มข้นที่เพิ่มขึ้น แสดงชัดเจนว่า สตีวโอไซด์ ที่ความเข้มข้น 0.1-20 มก./มล. และสตีวอลที่ความเข้มข้น 0.1-2.5 มก./มล. ไม่มีฤทธิ์ก่อการกลายพันธุ์ ทั้งในภาวะที่มีหรือไม่มี S-9 mix แต่ความเข้มข้นของสตีวอลที่ 5 มก./มล. สตีวอลในสภาวะที่มี S-9 mix มีแนวโน้มจะทำท่าจะแสดงฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์ได้บ้าง (ตารางที่ 3) แต่

ค่า mutant fraction ในงานทดลองซึ่งคำนวณใหม่นั้น มีค่าไม่เกินสองเท่าของค่าในงานควบคุม จึงไม่ควรจะสามารถสรุปได้ว่า สติวียอลเป็นสารก่อกลายพันธุ์

ตารางที่ 11 แสดงฤทธิ์ของการก่อการกลายพันธุ์และการฆ่าแบคทีเรียโดยสติวียอลและสติวียอล โดยการทดสอบแบบ forward mutation assay และใช้แบคทีเรีย *Salmonella typhimurium* TM677

สารที่ทดสอบ ความเข้มข้น	- S-9 mix			+ S-9 mix		
	Mutant fraction	Relative survival	Mutant fraction	Mutant fraction	Relative survival	Mutant fraction
	x10 ⁵	colonies	per plate	x10 ⁵	colonies	per plate
- มก./มล						
สติวียอล 0 (กลุ่มควบคุม)	15.40	1.00	15.40	18.00	1.00	18.00
0.1	18.33	1.00	18.33	22.50	1.00	22.50
1.0	20.51	0.84	19.23	22.20	1.00	22.00
5.0	18.14	0.70	12.70	20.18	1.00	20.18
10.0	19.43	0.62	12.05	24.56	0.86	21.12
20.0	22.39	0.52	11.64	29.13	0.70	20.39
สติวียอล 0 (กลุ่มควบคุม)	19.22	1.00	19.22	18.00	1.00	18.00
0.5	20.37	0.65	13.24	31.66	0.54	17.10
1.0	22.40	0.53	12.32	42.46	0.50	21.23
2.5	23.78	0.59	14.03	49.40	0.45	22.23
5.0	ไม่ทดสอบ	-	-	142.25	0.24	34.14

ไมตรี สุทธิจิตต์ และคณะ (87) รายงานว่าสติวียอลที่ความเข้มข้น 1.0-20 มก.ต่อจาน ไม่มีฤทธิ์ก่อการกลายพันธุ์ต่อ *Salmonella typhimurium* TA 98 และ TA100 ทั้งที่มีและไม่มี S-9 mix และได้พบว่าสติวียอล 0.1-0.2 มก.ต่อจานเลี้ยงไม่ได้ทำให้เกิดความผิดปกติของโครโมโซมจากลิมโฟซัยท์จากคนปกติ

สรุปได้ว่า สตีวิโอไซด์ไม่แสดงฤทธิ์ก่อการกลายพันธุ์ในแบคทีเรียทั้งสองแบบ อย่างไรก็ตาม ข้อมูลเกี่ยวกับการกลายพันธุ์ในแบคทีเรียแบบไปข้างหน้าของสตีวียอลนั้น ยังไม่ค่อยแน่ชัด การทดสอบการกลายพันธุ์ในระดับโครโมโซมของสัตว์และคนของสตีวิโอไซด์และสตีวียอลยังมีน้อย

3.2.4.2 การทดสอบพันธุพิษวิทยา (genotoxicity) โดยวิธีอื่น

Flores และคณะในปี 1987 (88) ได้ทดสอบสตีวิโอไซด์โดยวิธี micronuclei test, chromosomal aberration และ sister chromatid exchange ในหนูพุกขาว พบว่า ในการทดสอบทั้ง 3 วิธี สตีวิโอไซด์ ไม่มีฤทธิ์ก่อการกลายพันธุ์หรือมีพิษต่อยีนเลยเช่นเดียวกับ Hohn และคณะ (89) ทำการศึกษาโดยทั้ง 3 วิธีเช่นเดียวกัน แต่ทดสอบใน lymphocyte ของคน พบว่า ไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลง sister chromatid และไม่มีการแตกหักของโครโมโซม เช่นเดียวกับในรายงานของไมตรี สุทธิจิตต์และคณะในปี 1993 (87) แต่ Hohn และคณะ พบว่ามี micronucleus เพิ่มขึ้นบ้าง

Okamoto และคณะ ปี 1983 (90,91) พบว่า สตีวียอลมีฤทธิ์ต่อต้านสาร tetradecanoyl phorbol acetate (TPA) ซึ่งเป็นสารส่งเสริมมะเร็ง(tumor promotor)ที่ร้ายแรงได้ โดยการทดลองหาสารสตีวียอลลงบนผิวหนังก่อนการทา สาร TPA นาน 1 ชั่วโมง สตีวียอลจะลดการทำงานของเอนไซม์ ornithine decarboxylase ซึ่งปกติจะถูกเหนี่ยวนำด้วยสารส่งเสริมมะเร็งให้มีปริมาณมากขึ้นเมื่อเซลล์ได้รับสารส่งเสริมการเกิดมะเร็ง และได้พบว่าสตีวียอลยับยั้งการเหนี่ยวนำไวรัสชนิด Epstein-Barr ในการผลิต associated early antigen หลังจากการกระตุ้นด้วยสารส่งเสริมมะเร็ง (TPA) ดังนั้น แสดงว่า สตีวียอล จึงมีฤทธิ์ที่จะต่อต้านผลทางชีวภาพของสารส่งเสริมมะเร็งทั้งในหลอดทดลองและในหนู มากกว่าที่จะส่งเสริมการเกิดมะเร็ง

การใช้หญ้าหวานด้านรักษาโรคและบำรุงสุขภาพ

จากการทดลองการลดน้ำตาลในกระต่ายที่ทำให้เป็นเบาหวานด้วย พบว่า alloxanสามารถลดน้ำตาลได้เพียงชั่วคราวเท่านั้น และข้อมูลที่ได้ยังไม่เพียงพอทางสถิติ ส่วนการทดลองผลของสตีวิโอไซด์ต่อแบคทีเรียที่เป็นสาเหตุของโรคฟันผุ พบว่าสารนี้มีฤทธิ์เป็นกรดมากกว่าน้ำตาล สามารถยับยั้งแบคทีเรีย *Streptococcus mutans* และ *Lactobacillus plantarum* จึงเหมาะที่จะใช้สตีวิโอไซด์แทนน้ำตาลทราย โดยการผสมในขนมหวาน ยาสีฟัน และน้ำยาบ้วนปาก และยังพบว่าสารนี้ไม่มีผลต่อระบบความดันโลหิตและหัวใจ แต่ช่วยเพิ่มการบีบตัวของลำไส้ส่วน Ileum ลดการเกิด bradycardia รวมทั้งไม่มีผลต่อฮอร์โมนเพศด้วย

นักวิจัยส่วนใหญ่มีรายงานว่า สารสกัดหญ้าหวาน สตีวิโอไซด์ และสตีวียอลไม่มีฤทธิ์ก่อการกลายพันธุ์ในแบคทีเรีย มีรายงานจากห้องปฏิบัติการเพียงแห่งเดียวที่แสดงถึงผลของสารสตีวียอลมีฤทธิ์ก่อการกลายพันธุ์อย่างอ่อนต่อแบคทีเรียบางสายพันธุ์ได้ แต่ยังไม่เห็นหลักฐานจากรายงานหรือวิธีการศึกษาอื่นใดเลยที่จะสนับสนุนหรือยืนยันว่า สตีวิโอไซด์และหรือสตีวียอล มีความเป็นพิษต่อพันธุกรรมหรือเป็นสารก่อมะเร็งหรือเป็นสารเร่งการเกิดมะเร็ง

มีแพทย์ผู้ทดลองใช้ชาสมุนไพรหน่วหวาน (92) ได้รายงานว่าหน่วหวานเป็นพืชที่สามารถนำมาผลิตสารหวานเพื่อใช้ทดแทนน้ำตาลในคนป่วยโรคเบาหวานหรือโรคอื่นได้ดี

ความปลอดภัยในการใช้สตีวิโอไซด์ และสารสกัดจากหน่วหวาน

สำหรับหลักฐานที่ได้จากการวิจัยและความปลอดภัยของการใช้สารหน่วหวานในประเทศอเมริกาได้ตั้งแต่อดิมนั้น เราพอจะสรุปรวบรวมได้ว่า หน่วหวานเป็นพืชที่มีสารรสหวานสูงมาก หวานชุ่มคอ และไม่ให้พลังงาน ตามธรรมชาติของหน่วหวานสมุนไพรที่ใช้ลดอาการหรือป้องกันความรุนแรงโรคเบาหวานและโรคบางอย่างได้ จึงเป็นที่ยอมรับของผู้บริโภค และการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับสตีวิโอไซด์บริสุทธิ์ ก็ไม่พบว่ามีโทษต่อสัตว์ทดลองแต่อย่างใด โดยเฉพาะอย่างยิ่งรายงานการศึกษาวินิจฉัยของสถาบันต่าง ๆ สหรัฐอเมริกาและญี่ปุ่น (93) ที่ยืนยันว่าเป็นสารที่ไม่มีพิษ และอันตรายต่อผู้บริโภค และสามารถนำไปใช้แทนน้ำตาลในเชิงธุรกิจได้ ในประเทศญี่ปุ่น ได้มีการใช้สารหวานจากหน่วหวาน เพื่อการทำอุตสาหกรรมต่าง ๆ เช่น ผสมทำขนมต่าง ๆ เครื่องดื่ม อาหารหมักดอง ฯลฯ นักวิจัยในประเทศญี่ปุ่นได้ทำการศึกษาความปลอดภัยของสารสกัดหน่วหวาน และสตีวิโอไซด์เรียบร้อยแล้ว โดยสถาบันวิจัยหลายแห่ง

จากรายงานการสัมมนาของกลุ่มนักวิชาการเกษตรร่วมกับนักวิทยาศาสตร์การแพทย์และสาธารณสุข ได้รวบรวมข้อมูลเกี่ยวกับการทดสอบความปลอดภัยเกี่ยวกับใช้หน่วหวาน พอสรุปได้ว่า สารหวาน จากหน่วหวาน มีความปลอดภัย โดยทดสอบจากสถาบันวิจัยและหน่วยงานรัฐบาลหลายแห่ง จึงเป็นที่ยอมรับความปลอดภัยในไต้หวัน ญี่ปุ่น เกาหลี และได้ตั้งโรงงานอุตสาหกรรมรวม ประมาณ 30 แห่ง และมีรายงานเกี่ยวกับการศึกษาความปลอดภัยของสตีวิโอไซด์ไว้อย่างมากมาย

รายงานการทดสอบความปลอดภัยของหน่วหวาน โดยใช้ความเข้มข้นของตัวอย่างที่เป็นสารสกัดหน่วหวาน = 20 % ของอาหาร และสารรสหวานสตีวิโอไซด์ที่ทำให้บริสุทธิ์ (refined product) = 50% และได้ผ่านการทดสอบความปลอดภัยตามกำหนดของกระทรวงสาธารณสุข ประเทศญี่ปุ่น ดังตัวอย่างบริษัท ต่อไปนี้

บริษัทที่จำหน่ายผลิตภัณฑ์หน่วหวาน	บริษัทและหน่วยงานที่ทำทดสอบความปลอดภัยของหน่วหวาน
Tama Biochem Co.Ltd	Tama Biochemical Co. Ltd.
Hokkaido Univ., Dept. of Pharmacy	Safety Research Institute for Chemical Compounds
Stevia Industry Group	Food + Drug Safety Administration and Tama Biochemical Center Co. Ltd.
Nikken Chemicals Co. Ltd.	Nikken Chemical Co.Ltd
National Cancer Center	National Cancer Center
Stevia Safety Committee	Safety Research Institute (Stevia Industry Group)

บทที่ 4

วิจารณ์ และสรุป

การศึกษาจากเอกสารที่รวบรวมมา มีนักวิจัยหลายสถาบันการศึกษาและสถาบันวิจัยหลายแห่งทั้งในประเทศและนอกประเทศที่ได้ศึกษาความปลอดภัยของหญ้าหวาน สารสตีวียอไซด์ และสารรสหวานอื่นจากหญ้าหวาน ได้มีการทดสอบในสัตว์ทดลองหลายชนิด เช่น หนูขาว หนูตะเภา หนูถีบจักร กระต่าย สุนัข การวิจัยทำตามหลักการทางวิทยาศาสตร์

ด้านพิษวิทยาในสัตว์ทดลอง ตามหลักการพิษวิทยา (69) ในการศึกษาพิษแบบเฉียบพลัน ค่า LD₅₀ ซึ่งเป็นค่าที่กำหนดมาตรฐานไว้แล้วมีความหมายในการตัดสินใจว่าสารนั้นจะเป็นสารพิษมากหรือน้อย หรือไม่เป็นสารพิษเลยได้ ค่า LD₅₀ ที่วัดได้โดยการให้ทางปาก(oral) หรือฉีดทางช่องท้อง (IP) หรือทางผิวหนัง (SC) หรือการฉีดเข้าทางเส้นเลือด (IV) แล้วแต่จะระบุไว้ สามารถแบ่งสารที่ทดสอบออกเป็นหมวดหมู่ได้ดังนี้

- ถ้าค่า LD₅₀ น้อยกว่า 1 มก.ต่อน.น.ตัวหนึ่งกก. สารนั้นมีความเป็นพิษร้ายแรงมาก (extremely toxic) เช่น อะฟลาทอกซิน (aflatoxin) ไดออกซิน (dioxin) เตโตรโดทอกซิน (tetrodotoxin) และ โบ툴ิน (botulin) เป็นต้น
- ถ้าสารมีค่า LD₅₀ อยู่ระหว่าง 1 - 50 มก.ต่อน.น.ตัวหนึ่งกก. สารนั้นมีความเป็นพิษมาก (highly toxic) เช่น นิโคติน, strychnine sulfate เป็นต้น
- ถ้าสารมีค่า LD₅₀ ระหว่าง 0.05 - 0.5 กรัมตอกก. ถือว่าสารนั้นเป็นสารพิษที่ร้ายแรงระดับปานกลาง (moderately toxic) เช่น ดีดีที (DDT) สารหนู พาราไธออน (parathion) และไซยาไนด์ เป็นต้น
- ถ้าสารมีค่า LD₅₀ ระหว่าง 0.5 - 5 กรัมตอกก. ถือว่าสารนั้นเป็นสารพิษเล็กน้อย (slightly toxic) เช่น ดีดีที sodium phenobarbital, ferrous sulfate เป็นต้น
- ถ้าสารมีค่า LD₅₀ อยู่ระหว่าง 5-15 ก.ตอกก. สารนั้นถือว่าไม่เป็นสารพิษ (practically nontoxic) เช่น ทองแดงซัลเฟต ดินประสิว ethyl alcohol เป็นต้น
- ถ้าสารพิษมีระดับค่า LD₅₀ ที่สูงเกินกว่า 15 กรัมต่อน.น.ตัวหนึ่งก.ก. จะถือว่าสารนั้นไม่เป็นพิษเลย หรือปลอดภัย (relatively harmless) เช่น ควินิน และเกลือไอโอไดด์ เป็นต้น

มาตรฐานบางแห่งได้กำหนดค่าที่มีพิษต่ำสุดของสารเคมีที่ใช้ทดสอบในสัตว์ทดลอง คือ ค่า LD₅₀ ที่ต่ำสุดควรจะเป็น 5 กรัม ต่อน.น.ตอกก. จากรายงานวิจัย พบว่า ขนาดของสตีวียอไซด์ที่ใช้ทดสอบพิษเฉียบพลัน (acute toxicity test) ในหนูถีบจักรโดยทางช่องท้อง 3-4 ก. ตอกก. และโดยทางปาก ได้ค่า LD₅₀ มากกว่า 5 ก. หรือ 15 ก. ต่อ

นนตัว 1 กก.นน.ตัว ตามชนิดของหนูทดลอง เมื่อพิจารณาตามหลักการพิษวิทยาดังกล่าวแล้ว แสดงว่า ในทางปฏิบัติแล้ว สติวไอโซด์ไม่มีความเป็นพิษเลย

การทดสอบด้านเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetic) นั้น ไม่พบว่า สติวไอโซด์ถูกเมตาบอลิซึมไปเป็นสารที่มีอันตรายต่อร่างกายสัตว์ทดลอง และมีการขับบางส่วนออกจากร่างกายได้ การหา clearance ของสารสติวไอโซด์ พบว่า สารสติวไอโซด์เพิ่มอัตราการกรองผ่านหน่วยกรองย่อยของไต (glomerular filtration rate, GFR) (96,97)

ตามที่คณะทำงานได้รวบรวมข้อมูลเกี่ยวกับหญ้าหวานและผลิตภัณฑ์จากหญ้าหวานในเชิงพิษวิทยา เภสัชวิทยา และความปลอดภัยในการนำมาบริโภค จากการประมวลองค์ความรู้ที่ได้รวบรวม ค้นคว้ามาจากรายงานการวิจัยและเอกสารต่าง ๆ ที่สามารถจะหาได้มาจากในและต่างประเทศทั้งหมดนั้น คณะผู้ทำงานสามารถตอบคำถามที่ตั้งไว้ในวัตถุประสงค์และประมวลองค์ความรู้ได้ดังต่อไปนี้

ก. ตามขนาดและระยะเวลาที่กำหนดตามมาตรฐานทางพิษวิทยา ได้มีผลการวิจัยชัดเจนได้ว่า หญ้าหวาน สารสกัดหญ้าหวาน สติวไอโซด์ และสารรสหวานอื่น ๆ ที่สกัดได้จากหญ้าหวาน ไม่มีความเป็นพิษต่อสัตว์ทดลองทั้งระยะเฉียบพลัน กึ่งเฉียบพลันหรือกึ่งเรื้อรัง และระยะเรื้อรัง และไม่มีผลกระทบร้ายแรงในระบบอวัยวะต่าง ๆ ของสัตว์ทดลอง ค่า LD₅₀ ที่วัดได้ก็มีค่าสูงมากกว่าค่า LD₅₀ ที่จะแสดงว่าเป็นสารพิษปานกลางหรือร้ายแรง

ข. การทดสอบฤทธิ์การก่อการกลายพันธุ์ (mutagenicity) มีรายงานจากคณะนักวิจัยของ Pezzuto เพียงกลุ่มเดียวที่พบว่า สารเมตาบอลิซึมของสติวไอโซด์ คือ สติวอีอลหรือเมตาบอลิซึมของสติวอีอล มีฤทธิ์การก่อการกลายพันธุ์ forward mutation test ต่อเชื้อซาลมอนเนลล่า TM 677 ซึ่งมีเพียงชนิดเดียวเท่านั้น และนักวิจัยส่วนใหญ่ไม่สามารถตรวจพบในแบบ reverse mutation test ในแบคทีเรียหลายชนิดและหลายสายพันธุ์ได้ จึงพอจะยืนยันได้ว่า สารจากหญ้าหวานดังกล่าวไม่ทำลายโครงสร้างและหน้าที่ของโครโมโซม หรือ เป็นสารพิษเชิงพันธุกรรมในเซลล์จากสัตว์ทดลองได้

ค. ยังไม่เคยมีการรายงานวิจัยใดๆ ที่ระบุว่า หญ้าหวาน สารรสหวานจากหญ้าหวาน และสารที่ถูกเมตาบอลิซึมในร่างกายมีฤทธิ์การก่อหรือการกระตุ้นการเกิดโรคมะเร็งในสัตว์ทดลองหลายชนิดและในคนที่ดื่มชาสมุนไพรหญ้าหวานเป็นประจำมานาน พอจะสรุปได้ว่า สารสกัดจากหญ้าหวานและสติวไอโซด์ไม่เป็นสารก่อหรือส่งเสริมการเกิดมะเร็ง

ง. มีการยอมรับความปลอดภัยของหญ้าหวานและสติวไอโซด์อย่างเป็นทางการ โดยกระทรวงสาธารณสุขประเทศญี่ปุ่น เนื่องจากผลงานการวิจัยระดับมาตรฐานที่ได้ห้องปฏิบัติการหลายแห่งและมีการยอมรับกันในประเทศญี่ปุ่น จนมีโรงงานสกัดสติวไอโซด์และสารหวานอื่นจากหญ้าหวาน ออกมาจำหน่ายในเชิงอุตสาหกรรม มีสินค้าหลายจากผลิตภัณฑ์หญ้าหวานหลายรูปแบบ สินค้าพวกอาหารหมักดอง ขนมหวาน และเครื่องดื่มซึ่งมีสติวไอโซด์ได้แพร่หลายทั่วไปในประเทศญี่ปุ่น

ในขณะที่ความต้องการสารที่ให้รสหวานเพื่อทดแทนน้ำตาลมีสูงมากขึ้น สารรสหวานดังกล่าวจำเป็นสำหรับผู้ป่วยโรคเบาหวาน โรคอ้วน โรคหัวใจ และโรคไขมันมากในเลือด รวมทั้งผู้ที่ต้องการลดน้ำหนักและรักษาสุขภาพของตัวเองนั้น มีการผลิตสารรสหวานสังเคราะห์และสารธรรมชาติหลายชนิดในเชิงอุตสาหกรรมและออกจำหน่าย สารรสหวานสังเคราะห์บางชนิดก็เป็นพิษ เช่น ซัยคลาเมต (cyclamate) เป็นสารก่อมะเร็งจึงต้องถูกสั่งห้ามผลิตและจำหน่าย ซัคคาริน (saccharin) เป็นสารทูเมอร์โปรโมเตอร์อย่างอ่อนที่หลายประเทศสั่งห้ามบริโภค ยกเว้นแพทย์สั่งและในการควบคุมของแพทย์ สารรสหวานสังเคราะห์ที่ยอมรับว่าปลอดภัย เช่น แอสปาร์แตม (Aspartame) เป็นต้น ก็เป็นสารที่ราคาค่อนข้างแพงและต้องสั่งซื้อเข้ามาจากต่างประเทศ เมื่อเร็ว ๆ นี้ มีรายงานการวิจัย (100) ว่า ในหลอดทดลอง แอสปาร์แตมที่ถูกทำปฏิกิริยา nitrosation จะได้สารก่อกลายพันธุ์ต่อแบคทีเรียแบบ reverse mutation test

สรุปได้ว่า ข้อมูลมาจากการวิจัยของนักวิทยาศาสตร์ทั้งชาวญี่ปุ่นและที่อื่น ๆ เท่าที่ค้นหาได้จำนวนมากเพียงพอที่จะประมวลให้เห็นว่า มีข้อมูลในสัตว์ทดลอง ที่เกี่ยวกับความปลอดภัยของหญ้าหวานและสารสกัดของหญ้าหวานอย่างค่อนข้างจะเพียงพอ และยังไม่มียางานใดหรือข้อมูลใดที่ชัดเจนว่า หญ้าหวาน สารผลิตภัณฑ์หรือสารสกัดของหญ้าหวานจะมีความเป็นสารก่อมะเร็งและเป็นพิษร้ายแรงในด้านต่าง ๆ ต่อผู้บริโภค ข้อมูลที่เกี่ยวกับความเป็นพิษค่อนข้างจะมีน้อยมาก ส่วนที่มีรายงานวิจัยว่า หญ้าหวาน และสารสกัดของหญ้าหวานเป็นพิษในระบบต่าง ๆ เช่น มีผลทำให้สัตว์ตาย ผลต่อการทำงานของเซลล์ไต และอื่น ๆ นั้น ก็ต้องใช้สารทดสอบขนาดสูงมากเกินกว่าขนาดบริโภคในคนค่อนข้างสูงมากกว่าหนึ่งร้อยเท่า ในด้านฤทธิ์การก่อการกลายพันธุ์ในแบคทีเรียเฉพาะชนิดนั้น ก็ไม่มีความชัดเจนว่าเป็นสารก่อกลายพันธุ์ได้หรือไม่ ถ้ามี คงจะมีฤทธิ์ก่อการกลายพันธุ์อย่างอ่อนมาก รายงานนี้จึงเสนอว่า หญ้าหวานและผลิตภัณฑ์หญ้าหวานในขนาดที่เหมาะสมน่าจะมีความปลอดภัยต่อการบริโภค ในขณะนี้เห็นสมควรที่จะกำหนดมาตรฐานความปลอดภัยของหญ้าหวานได้ อย่างไรก็ตามเพื่อให้ข้อมูลที่จะนำมาใช้ในคนมีความสมบูรณ์มากขึ้น ควรมีการศึกษาต่อในด้าน cytogenetics, chromosomal aberration, micronucleus test, Drosophila SMART test และอื่น ๆ ที่ใช้ mammalian cell ให้มากขึ้น

ในประเทศไทย หญ้าหวานเป็นพืชที่ปลูกได้ง่าย มีการนำใบแห้งมาใช้แทนน้ำตาลได้ในบุคคลบางกลุ่ม และได้มีการวิจัยวิธีการสกัดสารรสหวานสตีวิโอไซด์ให้บริสุทธิ์ในระดับอุตสาหกรรมได้สำเร็จแล้ว หากข้อมูลหลักฐานทางวิทยาศาสตร์และระบาดวิทยาเพื่อยืนยันถึงความปลอดภัยของการบริโภคหญ้าหวานและสารสตีวิโอไซด์มีมากเพียงพอ และหากข้อดีมีมากกว่าข้อเสียอย่างแน่ชัด จึงขอเสนอว่า ผู้เกี่ยวข้องทั้งหลายสมควรจะร่วมกันพิจารณาและสนับสนุนให้มีการปลูกหญ้าหวานและการใช้ใบหญ้าหวานและสตีวิโอไซด์มากขึ้น จักเป็นประโยชน์ต่อประเทศชาติในแง่เศรษฐกิจและสังคมอย่างมหาศาล

บทที่ 5

เอกสารอ้างอิง

- 1 Crammer, B. and Ikan R.(1986) Sweet glycosides from the stevia plant. Chem. Br. Oct : 915 - 917. .
- 2 Ishii, E.L. and Bracht, A. (1986) Stevioside, the sweet glycoside of *Stevia rebaudiana*, inhibits the action of atratyloside in the isolated perfused rat liver. Res. Com. Chem. Path. Pharm. 53(1):79-91.
- 3 Bridel, M. and Lavielle, R. (1931) The rebaudine of dieterich is impure stevioside. J. Pharm. Chim. 14:161
- 4 Bridel, M. and Lavielle, R. (1931) The sweet principle of Kaa-He-E (*Stevia rebaudiana*). II. products of diastatic hydrolysis of stevioside and steviol. C R Acad Sci. 193 : 72.
- 5 Bridel, M. and Lavielle, R. (1931) The sweet principle of Kaa-He-E (*Stevia rebaudiana*). J. Pharm. Chim. 14 : 99.
- 6 Bridel, M. and Lavielle, R. (1931) The rebaudine of dieterich is impure stevioside. Bull. Soc. Chim. Biol. 13 : 656.
- 7 Bridel, M. and Lavielle, R. (1931) The sweet principle of the leaves of Kaa-He-E (*Stevia rebaudiana* Bertoni). C R Acad. Sci. 192 : 1123.
- 8 ดั่ง พุทธศักร์ และยุทธศักดิ์ วณีสอน (2533) การพัฒนาและผลิตภัณฑ์จากหญ้าหวานของกลุ่มเคมี การสัมมนาเรื่อง การวิจัยหญ้าหวาน ครั้งที่ 1 9-10 พฤษภาคม 2533 หน้า 23-38
- 9 Flecher Jr. HG., (1955) The sweet herb of Paraguay. (Review). Chemugic Digest 144: 7-18
- 10 Moseetting, E., Beglinger, U., Dolder, F., Lichti H., Quilt, P., and Water, SA, (1963) Absolute configuraton of steviol and isosterviol. J. Am. Chem. Soc. 85 : 2305.
- 11 Birch, G.G., Lee, C.K. and Rolfe, E.J. (1970) J.Sci.Fd.Agr. 21:650.
- 12 Birch, G.G. and Lee, C.K. (1971) In "Sweetness and sweeteners" Birch,G.G., Green,F.L.F. and Coulson, C.B. eds. Applied Science.Publisher, Ltd., London.

- 13 Shallenberger, R S. and Acree, T F. (1971) In **"Taste"** Beidler, L.M. ed. Springer-Verlag, New York.
- 14 Dzendolet, E. (1968) *Percept and Psychophys.* 3:65.
- 15 Soejarto, D.D., Kinghorn, A.D. and Farnsworth, N.R. (1982) *J. Nat. Prod.* 45:590.
- 16 Maruzen Pharmaceutical Utilization of stevia extracts to food industry. 1977-1980. p.1.
- 17 OGAWA,S (1979) STEVIOSIDE PURIFICATION PATENT-JAPAN KOKAI
TOKYO KOHO-79 73,158 (MARUZEN CHEM CO LTD TOKYO JAPAN)
- 18 ไชยวัฒน์ ไชยสุต และศิริวรรณ สุทธจิตต์ เอกสารอ้างอิงภาษาไทยที่เกี่ยวกับหญ้าหวาน และสตีวียอไซด์ การสัมมนาเรื่อง การวิจัยหญ้าหวาน ครั้งที่ 1 9-10 พฤษภาคม 2533 หน้า 181-184
- 19 จอห์น แออุชิ คัง พุศุกรณ์ บิลลา เทอร์น่าย การแยกและการทำให้บริสุทธิ์ของสตีวียอไซด์ การสัมมนาเรื่อง การวิจัยหญ้าหวาน ครั้งที่ 1 9-10 พฤษภาคม 2533 หน้า 34-38
- 20 ไมตรี สุทธจิตต์ และคณะ (บรรณาธิการ) การวิจัยหญ้าหวาน การสัมมนาเรื่อง การวิจัยหญ้าหวาน ครั้งที่ 1 9-10 พฤษภาคม 2533
- 21 Van Hook A (1949) *Sugar, its production, technology and uses.* New York: Ronald.
- 22 อุดุลย์ ศรีเทพ ประสบการณ์ในการปลูกหญ้าหวาน การสัมมนาเรื่อง การวิจัยหญ้าหวาน ครั้งที่ 1 9-10 พฤษภาคม 2533 หน้า 17-22
- 23 Klages, . A. (1951) *Stevia rebaudiana, a Paraguayanian sweet-tasting plant.* *Pharm. Zentralhalle Dtschl.* 90 : 257
- 24 คัดลอกจาก ข้อมูลของบริษัท Fujita Chemical Industrial Co, Ltd. ที่ทำการยื่นขอใบอนุญาตการผลิต Stevia extract เพื่อนำมาใช้ในการผสมอาหารต่อกระทรวงสาธารณสุขญี่ปุ่น
- 25 Crammer, B. and Ikan, R.(1977) *Chem. Soc. Rev.* 6:431.
- 26 ประเสริฐ คำมูลทา และ มรกต สุกโชติรัตน์ (2533) ผลของสตีวียอไซด์จากหญ้าหวาน (*Stevia rebaudiana* Bertani) ต่อการสืบพันธุ์ ของหนูตัวผู้พันธุ์วิสตาร์.
การสัมมนาเรื่อง การวิจัยหญ้าหวาน ครั้งที่ 1, 9-10 พฤษภาคม 2533 หน้า 87-93.

- 27 จาตุรันต์ ชำนิวิทย์พงศ์ ยุทธนา สมิตะสิริ และมรกต สุกโชติรัตน์ (2533) ผลของสตีวียอไซด์จาก
หญ้าหวาน (*Stevia rebaudiana* Bertoni) ต่อการสืบพันธุ์ของหนูตัวเมียพันธุ์วิสตาร์ การสัมมนา
เรื่องการวิจัยหญ้าหวาน ครั้งที่ 1, 9-10 พฤษภาคม 2533 หน้า 94-100.
- 28 Yuadyingyard, V and Bunyawong S. (1991) Effect of stevioside on growth and reproduction.
Human Reproduction. 6(1):158-165.
- 29 Planas, G.M. and Kuc, J. (1968) Contraceptive properties of *Stevia rebaudiana*. Science.
162:1107.
- 30 Von Czepanski, C (1977) Testing of selected plant for antifertility activity. Pesrsonal
communication (Schering AG Berlin Germany)
- 31 Mori,N., Sakanove,M , Takeuchi, M., Shimpo, K. and Tanabet,T. (1981) Effect of stevioside on
fertility in rats. J. Food Hyg. Soc. Jpn 22:409-414
- 32 FELIPPE,G M (1977) *STEVIA REBAUDIANA*. A REVIEW. CIENC CULT(SAO PAULO) 29 : 1240.
- 33 Sakaguchi, M. and Kan, T.(1948)JAPANESE RESEARCHES ON *STEVIA REBAUDIANA* (BERT)
BERTONI AND STEVOSIDE. CIENC CULT 34 : 235-248
- 34 PLANAS,GM: KUC,J (1968) CONTRACEPTIVE PROPERTIES OF *STEVIA REBAUDIANA*.
SCIENCE 162 : 1007.
- 35 SINCHOLLE,D: MARCORELLES,P. (1989) STUDY OF THE ANTIANDROGENIC ACTIVITY OF AN
EXTRACT OF *STEVIA REBAUDIANA* BERTONI PLANT MED. PHYTOTHER. 234: 282-287.
- 36 ALVARES, M., BAZZONE,RB: GODOY,GL: CURY,R: BOTION,LM. (1981)
HYPOGLYCEMIC EFFECT OF *STEVIA REBAUDIANA* BERTONI. 1ST BRAZILIAN SEMINAR
ON *STEVIA REBAUDIANA* INST TECNOL ALIMENT (CAMPINAS) BRAZIL JUNE 25-26 1981
1981 : 13.1.
- 37 OVIEDO,CA: FRONCIANI,G: MORENO,R: MAAS,LC. (1970) HYPOGLYCEMIC ACTION OF
STEVIA REBAUDIANA EXCERPTA MEDICA 209 :92.
- 38 ALVARES,M: BAZZONE,RB: GODOY,GL: CURY,R: BOTION,LM (1981) HYPOGLYCEMIC
EFFECT OF *STEVIA REBAUDIANA* BERTONI. FIRST BRAZILIAN SEMINAR ON *STEVIA*
REBAUDIANA BERTONI CAMPINAS BRAZIL 25-26 JUNE 1981 1981 : 13.1.

- 39 VON SCHMELING,GA: VARELA DE CARVALHO,F. (1977) DOMINGOS ESPINOSA,
A EVALUATION OF THE HYPOGLYCEMIC EFFECT IN ALLOXANIZED RABBITS. CIENC
CULT (SAO PAULO) 29 : 599.
- 40 HARMAINI,MJD. (1986) HYPOGLYCEMIC EFFECT OF *STEVIA REBAUDIANA* BERTONI ON
BBIT. THESIS-MS-DEPT CHEM-FAC MATH & SCI-INST TECH BANDUNG-INDONESIA
EPT CHEM FAC MATH & SCI INST TECHNOL BANDUNG BANDUNG WEST JAVA
DONESIA)
- 41 SUZUKI,H: KASAI,T: SUMIHARA,M: SUGINAWA,H. (1977) INFLUENCE OF THE ORAL
ADMINISTRATION OF STEVIOSIDE ON THE LEVELS OF BLOOD GLUCOSE AND LIVER
GLYCOGEN IN INTACT RATS. NOGYO KAGAKU ZASSHI 51 3: 45.
- 42 Tosulkao, C. and Sutheerawatananon, M. (1994) Effect of Stevioside, a natural sweetener, on
intestinal glucose absorption in hamsters. Nutrition Res (in press)
- 43 Glinsukon, T., Pimbua, J. and Panichkul, T. (1988) Thai J. Toxicol. 4;1-22.
- 44 Akashi, M. (1975) Security of Dried-leaves and Extracts of Stevia Food Industry 18 (20):44-49.
- 45 BOECKH,EMA. (1981) *STEVIA REBAUDIANA* BERTONI - CARDIO-CIRCULATORY
EFFECTS OF TOTAL AQUEOUS EXTRACT IN NORMAL PERSON AND OF STEVIOSIDE IN
RATS AND FROG. 1ST BRAZILIAN SEMINAR ON *STEVIA REBAUDIANA* INST TECNOL
ALIMENT (CAMPINAS) BRAZIL JUNE 25-26 1981: XI.I-XI.2.
- 46 BOECKH,EMA. (1981) *STEVIA REBAUDIANA* BERTONI: CARDIO-CIRCULATORY
EFFECTS OF TOTAL WATER EXTRACT IN NORMAL PERSONS AND OF STEVIOSIDE IN
RATS AND FROGS FIRST BRAZILIAN SEMINAR ON *STEVIA REBAUDIANA* BERTONI
CAMPINAS BRAZIL 25-26 JUNE 1981. 1 : 11.1-11.2.
- 47 Wood, H.B., Allerton, R. Dichi, H.W. and Fletcher, H.G.(1955) Stevioside I. The structure of
glucose moieties. J. Org. Chem. 20:875-879.
- 48 ราณี บุรีรักษ์ การค้นคว้าแบบอิสระเชิงวิทยา เรื่อง ผลของสารสกัดจากหญ้าหวาน
(*Stevia rebaudiana* Bertoni) ต่อแบคทีเรีย ที่ทำให้เกิดโรคฟันผุ วิทยาศาสตร์
มหบัณฑิต มหาวิทยาลัยเชียงใหม่, 2529

- 49 TAKAKI,M: DE CAMPOS TAKAKI,GM: DE SANTANA DIU,MB: DE ANDRADE,MSS:
DA SILVA,EC. (1985) ANTIMICROBIAL ACTIVITY IN LEAVES EXTRACTS OF *STEVIA*
REBAUDIANA BERT REV INST ANTIBIOT UNIV FED PERNAMBUCO RECIFE 22 1/2: 33-39.
- 50 Wingard, R., Brown, J., Enderlin, F., Dale, J., Hale, R. and Seitz, C. (1980) Intestinal degradation
and absorption of the glycosidic sweeteners stevioside and rebaudioside.
Experientia, 36 : 519-520.
- 51 Nakayama, K., Kasahara, D. and Yamamoto, F. (1986) Absorption, Distribution, Metabolism and
Excretion of Stevioside in rats. *J. Food Hyg. Soc. Jap.* 27(1):1-8.
- 52 Pezzuto, J. (1986) Chemistry, metabolism and biological activity of steviol (ent-13-hydroxykaur-
16-en-19-oic acid), the aglycone of stevioside. In Attarur-Rahman and Le Quesne, P.W.
(eds), *New Trends in Natural Products Chemistry*. Elsevier, Amsterdam, pp. 371-385.
- 53 Mitsuhashi, H. (1976) Acute toxicity test and subacute toxicity test. คัดลอกจาก "On practical
use of stevia, and data on research development there of" published by the Isu, K.K. in
Tokyo October, 1976.
- 54 Kinghorn, A.D. and Soejarto. (1985) Current status of stevioside as a sweetening agent
for human use. *Economic and medicinal plant research*. vol.1, 1-49.
- 55 อัมพวัน อภิสริยะกุล และคณะ การศึกษาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของสารสตีวิโอไซด์จากหญ้าหวาน
การสัมมนาเรื่อง การวิจัยหญ้าหวาน ครั้งที่ 1 9-10 พฤษภาคม 2533 หน้า 72-76.
- 56 Fujita, H. and Edahiro, T.(1979) Safety and Utilization of Stevia Sweetener. *Shokuhin Kogyo*. 22
(22):65-72.
- 57 Lee, J.J., Lee, K.R., Park, J.R., Kim, K.S. and Tahai, B.S. (1979) Safety of stevioside as a new
sweetening source. *Korean J. Food Sci. Technol.* 11:224-231.
- 58 HOVANEK-BROWN,JM: MAKAPUGAY,HC: NANAYAKKARA,NPD: SOEJARTO,DD:
PEZZUTO,JM: MEDON,PJ: KINGHORN, AD. (1982) SWEET ENT-KAURANE GLYCOSIDES
FROM STEVIA HERBARIUM LEAF SAMPLES AND THEIR BIOLOGICAL EVALUATION.
ABSTR 23RD ANNUAL MEETING AMERICAN SOCIETY OF PHARMACOGNOSY AUGUST
1-5 1982 PITTSBURGH PA 23 : ABSTR-56 (1982) 8.

- 59 Akashi H. (1975) Security of dried-leaves extracts of stevia, Report of Toxicological Test, Tama Biochemical Co., Ltd. Tokyo, Japan
- 60 Farnsworth, N.R.(1973) Current of status of sugar substitutes. *Cosmetics and Perfumary*, 88: 27-35. .
- 61 Akashi, H. and Yokoyama, Y. (1975) *Shokuhin Kogyo*. 18(20) 34.
- 62 Ishikawa, H., Kitahata, S., Ohtani, K. and Tanaka, O.(1991) Transfructosylation of Rebaudioside A. (A Sweet Glycoside of Stevia Leaves) with Microbacterium Fructofuranosidase. *Chem. Pharm. Bull.* 39(8):2043-2045.
- 63 Ougontou, K.K. and Morioka, K. (1979) Refining method of taste for natural sweetener. Patent Number 54-20140. Japan.
- 64 Ougontou, K.K. and Morioka, K. (1979) . Method for improving taste of natural sweetening agent. Patent Number 56-55724, Japan
- 65 Anonymous. (1981) "Safety of Stevia" . Tama Biochemical Co., Ltd. Tokyo, Japan.
- 66 Morris, J.A. (1955). Sweetening agents from natural source. *Am. Soc. Pharm.*
- 67 *Industrial Engineering Chemistry* (1955) 4(5) : 79
- 68 PERSINOS,GJ METHOD OF PRODUCING STEVIOSIDE. PATENT-US-3,723,410 : 4PP- (1973)(AMAZON NATURAL DRUG CO SOMERVILLE NJ USA)
- 69 Loomis, T.A. (1978) Chapter 2, Number in Toxicology in **Essentials of Toxicology**, 3rd edition,, Lea & Febiger, Philadelphia: p. 18
- 70 Zeiger, E., (1987) Carcinogenicity of mutagens, predictive capability of the *Salmonella* mutagenesis assay for rodent carcinogenicity, *Cancer Res.*, 47:1287-96.
- 71 Toskulkao, C., Deechankawan, W., Temcharoen, P., Buddhasukh, D. and Glinsukon, T. (1994) Nephrotoxic effects of stevioside and steviol in rat renal cortical slices. *J. Clin. Biochem. Nutr.* 16 : 123-131.
- 72 Maron, D.M, Ames, B.N. (1983) Revised methods for the *Salmonella* mutagenicity test. *Mutationa Res.*, 113:173-215.

- 73 Skopek, T., Liber, H., Kaden, D. and Thilly, W. (1978) Relative sensitivities of forward and reverse mutation assays in *Salmonella tyhimurium*. Proc. Natl. Acad. Sci USA. 75 : 4465-4469.
- 74 Okumura, M., Fujita, T. Fujita, Y., Imamura, M. and Arkawa, K. (1978) Shokukin Eiseigaku Zasshi 19, 486
- 75 Nanayakkara, N.P.D., Klocke, J.A., Compadre, CM, Hussain, R.A., Pezzuto, J.M. and Kinghorn, A.D. (1987) Characterization and feeding deterrent effects on the sphid, *Schizaphis graminum*, of some derivatives of the sweet compounds, stevioside and rebaudioside A. J. Nat. Prod. 50 (3) : 434-441.
- 76 Neiman, C. (1958) Zucker Suesswaren Wirtsch. 11,124.
- 77 Pezzuto, J.M, Nanayakkara, N.P.D., Compadre, C.M., Swanson, S.M., Kinghorn, A.D., Guenther, T.M., Sparrins, V.L. and Luke, K.T. (1986) Charaterization of bacterial mutagenicity mediated by 13-hydroxy-ent-kaurenoic acid (steviol) and several structurally-related derivatives and evaluation of potential to induced glutathione S-transferase in mice. Mutation Res. 169 : 93-103.
- 78 Pezzuto, J.M., Compadre, C.M. Swanson, S.M. Nanayakkara, N.P.D. and Kinghorn. A.D. (1985) Metabolically activated steviol, the aglycone of stevioside, is mutagenic. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 82 : 2478 - 2482.
- 79 Matsui, M., Maitsu, K., Nohmi, T. Mizusawa, H., and Ishidate, M. (1989) Mutagenicity of steviol : An analytical approach using the Southern blotting system. Bull. Hyg. Sci. 107 : 83 - 87.
- 80 Procinska, E., Bridges, B.A. and Hanson, J. R. (1991). Interpretation of results with the 8-azaguanine resistance system in *Salmonella typhimurium* : no evidence for direct acting mutagenesis by 15-oxosteviol, a possible metabolite of steviol. Mutagenesis. 6(2) : 165-167.
- 81 Skopek, T., Liber, H., Kaden, D. and Thilly, W. (1978) Relative sensitivities of forward and reverse mutation assays in *Salmonella tyhimurium*. Proc. Natl. Acad. Sci USA. 75 : 4465- 4469.

- 82 Shopek, T., Liber, HJ. Krolewski, J. and Thjily, W. (1978) Quantitative forward mutation assay in *Salmonella typhimurium* using 8-azaguanine as a genetic marker. Proc. Natl. Acad. Sci USA. 75 : 410-414.
- 83 Green, M.H.L, and Muriel, W.J. (1976) Mutagen testing using Trp⁺ reversion in *Echerichia coli*. Mutation Res. 38 : 4-32.
- 84 TANAKA,O. (1980) CHEMISTRY OF *STEVIA REBAUDIANA* BERTONI. NEW SOURCE OF NATURAL SWEETENER. KOREAN J. PHARMACOG. 11 : 219-227 (1980)
- 85 กระแส วัชรปาน และเวฬุรีย์ วัชรปาน (2533) ผลการใช้หญ้าหวานในผู้ป่วย การสัมมนาเรื่อง การวิจัยหญ้าหวาน ครั้งที่ 1 9-10 พฤษภาคม 2533 หน้า 23-127.
- 86 จิตติมา พิมบัว. (1988) วิทยานิพนธ์วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต ภาควิชาสรีรวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล,
- 87 Suttajit, M., Vinitketkumnuen, U., Meevatee, U. and Buddhasukh, D. (1993) Mutagenicity and Human Chromosomal effect of stevioside, a sweetener from *Stevia rebaudiana* Bertoni. Env. Health Perspes. Suppl. 101S : 53-56.
- 88 Flores, RZ., Cechin, S. T and Silvia A.C. RD. (1987) Absence of mutagenesis induced by stevioside from *Stevia rebaudiana* Bertoni. Cienc Clt. 39 (4) : 417 - 418.
- 89 Hohn, S. and Zankl, H. (1990) Mutagenic effects of stevioside *in vitro* and *in vivo*. Mutagenesis. 5 (6) : 622.
- 90 Okamoto, H., Yoshida, D., Saito, Y. and Mizusaki, S. (1983). Inhibition of 12-0-tetradecanoylphorbol-13-acetate-induced ornithine decarboylase activity in mouse epidermis by sweetening agents and related compounds. Cancer Lett. 21 : 29-35.
- 91 Okamoto, H., Yoshida, D. and Mizusaki,S.(1983) Inhibition of 12-o-tetradecanoylphorbol-13-acetate-induced induction in Epstein-Barr virus Early Antigen in Raji Cells. Cancer Lett. 19; 47-53.
- 92 วีระสิงห์ เมืองมัน (2533) หญ้าหวาน.ความจำเป็นในการใช้รักษาโรคอ้วน โรคไขข้อกระดูกเสื่อม โรคเบาหวาน และไขมันในเลือด การสัมมนาเรื่อง การวิจัยหญ้าหวาน ครั้งที่ 1 9-10 พฤษภาคม 2533 หน้า 128-130.

- 93 Sasaki, K. (1983) Use of stevioside sweeteners in drinks. *New Food Industry*. 25:38-43.
- 94 Pomaret, M. and Lavieille R. (1931) *Bull. Soc. Chim. Biol.* 13:1248.
- 95 Bridel, M. and Lavieille R. (1955) *American Perfumer and Essential Oil Rev.* 66(6): 44-46.
- 96 Melis, M.S.(1992) Stevioside effect on renal function of normal and hypertensive rats. *J. Ethnopharmacol.* 36 : 213-217.
- 97 Melis, M.S. (1992) Renal excretion of stevioside in rats. *J. Nat. Prod.* 55 (5) : 688-690.
- 98 Yamada,A., Ohgaki,S., Noda, T. and Shimizu, M. (1985) Chronic toxicity study of dietary stevia extracts in F344 rats. *J. Food Hyg. Soc. Japan.* 26:169-183.
- 99 Chu, K.C., Patel, K.M., Lin, A.H., Tarone, R.E., Linhart, M.S. and Dunkel, V.C. (1981) Evaluating statistical analyses and reproducibility of microbial mutagenicity assays. *Mutation Res.* 85 (3), 119-32
- 100 Kinghorn, A.D. and Soejarto, D.D. (1991) *Stevioside in alternative sweeteners. second edition* by lyn O' Brien Nabors and Robert C. Gelardi. Marcel Dekker Inc. : New York : 157-171.
- 101 Toskulkao, C., Deechakawan, W., Leardkamolkarn, V. and Glinsukon, T.(1994) The low calorie natural sweetener stevioside : Nephrotoxicity and its relationship to urinary enzyme excretion in the rat. *Phytotherapy Res.* 8 ; 281-286.

ภาคผนวก

สำเนาเอกสารอ้างอิงที่สำคัญ

- 1 - ประกาศกระทรวงสาธารณสุขฉบับที่ 145 (สำเนา)
เรื่อง กำหนดอาหารที่ห้ามผลิต นำเข้า หรือจำหน่าย
- 2 - ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา
เรื่อง ชี้แจงเกี่ยวกับประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง กำหนด
อาหารที่ห้ามผลิต นำเข้า หรือจำหน่าย
- 3 - สำเนาจดหมายสำนักงานอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ถึง
ประธานคณะกรรมการสาธารณสุข
เรื่อง หน้้าหวาน
- 4 - รายงานพิเศษ ในมติชน 10 สิงหาคม 2537
เรื่อง ผลกระทบจากหน้้าหวานกับ 'อย.' การใช้ข้อมูลในการตัดสินใจ
ใจของภาครัฐ โดย วิจารย์ พานิช
- 5 - ภาพถ่ายของซึ่งบรรจุขนมหรือของว่างที่ทำด้วยเปลือกส้มจาก
ประเทศจีน และมีคำระบุบนซองว่ามีสติวิไอไซด์เป็นส่วนประกอบ

(สำเนา)

ประกาศกระทรวงสาธารณสุข

ฉบับที่ 145 (พ.ศ. 2535)

เรื่อง กำหนดอาหารที่ห้ามผลิต นำเข้า หรือจำหน่าย

โดยที่เป็นการสมควรกำหนดให้พื้หวาน (Stevia) และผลิตภัณฑ์ที่ทำหรือได้จากพื้หวาน เป็นอาหารที่ห้ามผลิต นำเข้า หรือจำหน่าย ในประเทศ

อาศัยอำนาจตามความในมาตรา 5 และมาตรา 6(8) แห่งพระราชบัญญัติอาหาร พ.ศ. 2522 รัฐมนตรีว่าการกระทรวงสาธารณสุขออกประกาศไว้ดังต่อไปนี้

ให้พื้หวาน (Stevia) และผลิตภัณฑ์ที่ทำหรือได้จากพื้หวาน เช่น สตีวิโอไซด์ (Stevioside) หรือ รีบาดีโอไซด์ (Rebaudioside) หรือ ดัลโคไซด์ (Dulcoside) หรือ สตีวียอลไบโอไซด์ (Steviolbioside) เป็นต้น เป็นอาหารที่ห้ามผลิต นำเข้า หรือจำหน่าย ยกเว้นการผลิตเพื่อจำหน่ายในครัวเรือน

ประกาศฉบับนี้ให้ใช้บังคับตั้งแต่วันถัดจากวันประกาศในราชกิจจานุเบกษาเป็นต้นไป

ประกาศ ณ วันที่ 29 กรกฎาคม พ.ศ. 2535

(ลงชื่อ)

ไพโรจน์ นิ้งสานนท์

(นายไพโรจน์ นิ้งสานนท์)

รัฐมนตรีว่าการกระทรวงสาธารณสุข

(คัดจากราชกิจจานุเบกษา เล่ม 109 ตอนที่ 119 ลงวันที่ 17 กันยายน 2535)

รับรองสำเนาถูกต้อง

ศาสตราจารย์ ดร.สุวิทย์ วัฒนา

(นางสาวกัลยาณี ยววิทยาพันธ์)

นักวิชาการอาหารและยา 7 ว.



ที่ ขบ 0803/3/444

ถึง ผู้ประกอบการเกี่ยวกับร้านอาหารและผลิตภัณฑ์ที่ได้จากร้านอาหาร

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ขอส่งสำเนาประกาศกระทรวงสาธารณสุข
และประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา รวม 2 ฉบับ คือ

1. ประกาศกระทรวงสาธารณสุข ฉบับที่ 145(พ.ศ.2535) เรื่อง กำหนด
อาหารที่ห้ามผลิต นำเข้า หรือจำหน่าย

2. ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง ชี้แจงเกี่ยวกับ
ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง กำหนดอาหารที่ห้ามผลิต นำเข้า หรือจำหน่าย

มาเพื่อโปรดทราบ และปฏิบัติให้ถูกต้องตามกฎหมายต่อไป

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา



กองควบคุมอาหาร

โทร.-2818330

(สำเนา)

ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

เรื่อง ชี้แจงเกี่ยวกับประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง กำหนดอาหารที่ห้ามผลิต นำเข้า หรือจำหน่าย

เนื่องจากในปัจจุบันมีการใช้สารให้ความหวานจากหญ้าหวานเป็นวัตถุให้ความหวานแทนน้ำตาลในต่างประเทศมากขึ้นโดยเฉพาะในประเทศจีนและญี่ปุ่น ทำให้มีการตั้งโรงงานผลิตสารให้ความหวานจากหญ้าหวานอื่นในประเทศไทยหลายราย เพื่อส่งไปจำหน่ายยังต่างประเทศทั้ง ๆ ที่ข้อมูลเกี่ยวกับความปลอดภัยในการบริโภคสารดังกล่าวยังมีไม่เพียงพอ ดังนั้นกระทรวงสาธารณสุขจึงได้พิจารณาหามาตรการควบคุมหญ้าหวาน สารให้ความหวานจากหญ้าหวาน และอาหารที่มีสารให้ความหวานดังกล่าวผสมอยู่ โดยการออกประกาศกระทรวงสาธารณสุข ฉบับที่ 145 (พ.ศ. 2535) เรื่อง กำหนดอาหารที่ห้ามผลิต นำเข้า หรือจำหน่าย กำหนดให้หญ้าหวานและผลิตภัณฑ์ที่ทำหรือได้จากหญ้าหวาน เช่น สตีวิโอไซด์ (Stevioside) หรือ รีบาดีโอไซด์ (Rebaudioside) หรือ ดัลโคไซด์ (Dulcoside) หรือ สตีวียอลไบโอไซด์ (Steviolbioside) เป็นอาหารที่ห้ามผลิต นำเข้าหรือจำหน่าย ยกเว้นกรณีผลิตเพื่อจำหน่ายในการส่งออกเท่านั้น ทั้งนี้เพื่อคุ้มครองผู้บริโภคภายในประเทศ และเพื่อให้เป็นอุปสรรคต่อการผลิตส่งออกไปจำหน่ายยังประเทศที่ยอมรับการบริโภคสารดังกล่าว

ประกาศกระทรวงสาธารณสุข ฉบับที่ 145 (พ.ศ. 2535) ประกาศในราชกิจจานุเบกษา เล่มที่ 109 ตอนที่ 119 ลงวันที่ 17 กันยายน 2535 มีผลบังคับใช้ตั้งแต่วันที่ 18 กันยายน 2535 เป็นต้นไป และนับแต่วันที่ประกาศฉบับนี้มีผลใช้บังคับแล้ว หญ้าหวานและผลิตภัณฑ์ที่ทำหรือได้จากหญ้าหวานดังกล่าวข้างต้นจะต้องไม่มีวางจำหน่ายภายในประเทศ สำหรับผู้ที่ทำการผลิตเพื่อส่งออกโดยมีสถานที่ผลิตเข้าข่ายเป็นโรงงานตามกฎหมายว่าด้วยโรงงาน จะต้องได้รับใบอนุญาตผลิตอาหารและใบสำคัญการขึ้นทะเบียนคำรับอาหารจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาก่อน จึงจะดำเนินการผลิตเพื่อส่งออกได้

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาจึงขอประกาศให้ทราบโดยทั่วกัน และขอความร่วมมือให้ปฏิบัติตามประกาศดังกล่าวโดยเคร่งครัดด้วย มิฉะนั้นอาจจะได้รับโทษตามกฎหมาย หากมีข้อสงสัยประการใดโปรดติดต่อสอบถามได้ที่กองควบคุมอาหาร สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข โทร. 2818330 หรือ 2826520 ในเวลาราชการ

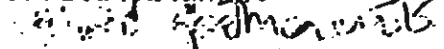
ประกาศ ณ วันที่ 13 ตุลาคม พ.ศ. 2535

(ลงชื่อ) มรกต กรเกษม

(นายมรกต กรเกษม)

เลขาธิการคณะกรรมการอาหารและยา

รับรองสำเนาถูกต้อง



(นางสาวกัญญา ญิววิทยาพานิช)

นักวิชาการอาหารและยา วว.



ก ลธ 0803/3/ 12430

ฝ่ายบริหารทั่วไป

กองบรรณาธิการ

รับที่ 2069 / 36

วันที่ 8 / 11 / 36

ส่งไปยัง.....ดำเนินการ

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

กระทรวงสาธารณสุข

วังเทวะเวสม์ กทม. 10200

28 ก.ย. 2536

เรื่อง หน้าหวาน

เรียน ประธานคณะกรรมการอาหารการสาธารณสุข สภาผู้แทนราษฎร

อ้างถึง (1) หนังสือสภาผู้แทนราษฎร ที่ 4591/2536 ลงวันที่ 21 กรกฎาคม 2536

(2) หนังสือสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ที่ สธ 0803/3/10288 ลงวันที่ 4 สิงหาคม 2536

ตามหนังสือที่อ้างถึง (1) ขอทราบผลการพิจารณาบทกวนประกาศกระทรวงสาธารณสุข ฉบับที่ 145 (พ.ศ.2535) เรื่อง กำหนดอาหารที่ห้ามผลิต นำเข้า หรือจำหน่าย ซึ่งได้กำหนดให้ หน้าหวานและผลิตภัณฑ์ที่ทำหรือได้จากหน้าหวานเป็นอาหารที่ห้ามผลิต นำเข้า หรือจำหน่าย ยกเว้น การผลิตเพื่อจำหน่ายในการส่งออก และตามหนังสือที่อ้างถึง (2) แจ้งให้ทราบว่า สำนักงาน - คณะกรรมการอาหารและยากำลังศึกษาและติดตามข้อมูลการศึกษาวิจัยต่าง ๆ เพื่อประกอบการพิจารณาบทกวนประกาศกระทรวงสาธารณสุขดังกล่าว ดังแจ้งอยู่แล้วนั้น ขอเรียนว่า

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาได้นำข้อมูลต่าง ๆ รวมทั้งรายงานผลการศึกษา วิจัยของผู้เชี่ยวชาญเกี่ยวกับหน้าหวาน หรือในการประชุมคณะกรรมการอาหาร เมื่อวันที่ 8 กันยายน 2536 แล้วเห็นว่าข้อมูลเท่าที่มีอยู่ในปัจจุบันส่วนใหญ่เป็นการทดลองในสัตว์ทดลอง และมีบางรายงาน พบว่าสารที่ได้จากหน้าหวานมีแนวโน้มทำให้เกิดการก่อกลายพันธุ์ได้ ขณะนี้ยังไม่มีรายงานการศึกษาวิจัยใด ๆ ที่สรุปได้แน่ชัดว่าหน้าหวานและสารที่ได้จากหน้าหวานปลอดภัยต่อมนุษย์ อีกทั้งสำนักงานอาหาร - และยาของประเทศสหรัฐอเมริกาก็ยังไม่ได้ประเมินค่าความปลอดภัยของสารนี้แต่อย่างใด หากจะ อนุญาตให้ใช้สารเหล่านี้ไปก่อนจนกว่าจะเกิดอันตรายแล้วค่อยห้ามในภายหลัง ก็จะเป็นการเพิ่มความ เสี่ยงให้แก่ผู้บริโภคโดยไม่จำเป็น และไม่ถูกต้องตามหลักของการคุ้มครองผู้บริโภค ซึ่งเป็นหน้าที่ โดยตรงของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

ดังนั้น ในขณะนี้จึงยังไม่มีข้อมูลเพียงพอที่จะทบทวนประกาศกระทรวงสาธารณสุข ฉบับที่ 145 (พ.ศ.2535) เรื่อง กำหนดอาหารที่ห้ามผลิต นำเข้า หรือจำหน่าย ซึ่งสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาจะได้ติดตามข้อมูล และให้การสนับสนุนแก่ผู้ที่กำลังทำการศึกษาวิจัยในเรื่องนี้เพื่อนำมาประกอบการพิจารณาต่อไป

จึงเรียนมาเพื่อโปรดทราบ

ขอแสดงความนับถือ



(นายมรกต กรเกษม)

เลขาธิการคณะกรรมการอาหารและยา

กองควบคุมอาหาร

โทร. 2826520

**សម្បត្តិ
ឃ័រ**

ภาคใต้ทั่วไป ดร.ไมตรี สุทธิจิตต์ รองคณบดี



ว่าอย่าเกรงแรง มีการร้องเรียนไปที่นักการเมืองด้วย

ทว่า

เท่าที่ฟังจากข้าราชการชั้นผู้ใหญ่ระดับผู้ว่า นาย

ศาสตร์" ก็จะเป็นการเปิดโอกาสของประเทศไทยเอง

วิจารณ์ ฟานิช

ผู้ว่าฯ วยก ๑๕

สำนักงานกองทุนส่งเสริมการวิจัย



31 ส.ค. 2537

เรื่อง ขันจูงเกี่ยวกับหน้าหวาน

เรียน ผู้อำนวยการสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย

อ้างถึง รายงานพิเศษเรื่องผลิตภัณฑ์จากหน้าหวานกับอช.ฯ หนังสือพิมพ์มติชน วันที่ 10 สิงหาคม 2537

ตามที่ ศ.นพ.วิจารณ์ พานิช ผู้อำนวยการสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัยได้เขียนรายงานพิเศษเรื่อง "ผลิตภัณฑ์จากหน้าหวานกับอช.ฯ" ตีพิมพ์ในหนังสือพิมพ์มติชน วันที่ 10 สิงหาคม 2537 โดยมีประเด็นต่าง ๆ เกี่ยวกับการที่อช.ฯ ห้ามจำหน่ายหน้าหวานและผลิตภัณฑ์จากหน้าหวาน ได้แก่

1. อช.ฯ ขาดกลไกบังคับไม่ให้มีการโฆษณาให้ใช้หน้าหวานและสารสกัด เพราะคนที่เกี่ยวข้องในอช.ฯ มีหุ้นส่วนอยู่ในบริษัทจำหน่ายหน้าหวาน
2. เหตุผลในการห้ามจำหน่ายผลิตภัณฑ์ดังกล่าวโดยเฉพาะหน้าหวานในรูปแบบทั้ง ไม่ควรใช้การทดลองทางวิทยาศาสตร์เป็นข้อพิจารณา เนื่องจากมีคนใช้กันมานานหลายชั่วอายุคนโดยไม่เคยก่อให้เกิดพิษภัยน่าจะเป็นเหตุผลแสดงความปลอดภัยอย่างเพียงพอแล้ว

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาซึ่งเป็นหน่วยงานที่รับผิดชอบในการคุ้มครองผู้บริโภคด้านอาหาร ขอเรียนข้อเท็จจริงตามประเด็นต่าง ๆ ดังนี้

1. การพิจารณาห้ามผลิตและจำหน่ายหน้าหวานและผลิตภัณฑ์จากหน้าหวานในประเทศไทยนั้น ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการพิจารณาคุณภาพและมาตรฐานและความปลอดภัยของอาหารและคณะกรรมการอาหาร ซึ่งประกอบด้วยผู้แทนจากหน่วยงานต่าง ๆ ทั้งภาครัฐและภาคเอกชน หลักการพิจารณาเน้นความปลอดภัยของผู้บริโภคเป็นสำคัญ ปัจจุบันหลักฐานต่าง ๆ เกี่ยวกับการศึกษาวิจัยสารสกัดจากหน้าหวานด้านพิษวิทยา พบแนวโน้มทำให้เกิดการก่อกลายพันธุ์ได้ และจากการส่งเจ้าหน้าที่ไปดูงานที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา ได้ทราบข้อมูลว่า ขณะนี้ประเทศสหรัฐอเมริกา ยังไม่อนุญาตให้จำหน่ายหน้าหวานและผลิตภัณฑ์ เนื่องจากมีข้อมูลว่าสาจากหน้าหวานมีผลทำให้เกิดการเจริญพันธุ์ของหนูทดลองตัวเมียลดลง

ส่วนขั้นตอนการพิจารณาและเหตุผลการไม่อนุญาตให้จำหน่ายในประเทศนั้น สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาได้เผยแพร่ชี้แจงข้อเท็จจริงกับทุกที่เกี่ยวข้องแล้ว พร้อมทั้งเปิดโอกาสให้ผู้เกี่ยวข้องชี้แจงและนำเสนอข้อมูลเพิ่มเติมหากมีข้อมูลที่สนับสนุนความปลอดภัยเพียงพอ ทุกขั้นตอนเป็นไปด้วยความโปร่งใส การตัดสินใจไม่ใช้ขึ้นอยู่กับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา หรือบุคคลใดบุคคลหนึ่ง แต่เป็นการพิจารณาและตัดสินใจในคณะกรรมการอาหาร

2. ในส่วนประเด็นหน้าหวานในรูปแบบทั้งนั้น มีเกณฑ์ในการพิจารณา โดยใช้หลักแนวทางวิทยาศาสตร์พิสูจน์ความปลอดภัยเช่นเดียวกัน เนื่องจาก

2.1 สัตว์ไวโรยส์หรือสารสกัดจากเห็บเหวียน ซึ่งเป็นวัตถุให้ความหวานนั้น สามารถสกัดจากเห็บเหวียนโดยใช้น้ำร้อน ดังนั้นหากข้อมูลการทดลองไม่เน้นไว้ในความปลอดภัยของสัตว์ไวโรยส์แล้ว เห็บเหวียนในรูปแบบแห้งรับประทานโดยใช้น้ำร้อนซึ่งก็ยังไม่น่าไว้วางใจในความปลอดภัยเช่นเดียวกัน

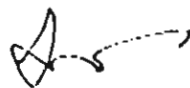
2.2 วิธีการประเมินความปลอดภัยของอาหารโคสปกคิ เป็นไปตามขั้นตอนการศึกษาวิจัยทางนิเวศวิทยา ซึ่งเป็นที่ยอมรับในระดับสากล หากผลการศึกษาวิจัยพบแนวโน้มของความไม่ปลอดภัยแล้ว แม้ว่าจะเป็นผลิตภัณฑ์จากธรรมชาติมีการนำมาบริโภคหลายชั่วอายุคน ก็ไม่มีความจำเป็นที่จะต้องให้ผู้บริโภคได้รับความเสี่ยงโดยเหตุอื่นไม่สมควร ทั้งนี้เพราะปัจจุบันยังไม่มีมาตรการจะวัตถุให้ความหวานอีกหลายชนิด ที่ยอมรับในระดับสากลว่ามีความปลอดภัยมากกว่า

2.3 สำหรับสถานการณ์การถกเถียงเห็บเหวียนและผลิตภัณฑ์จากเห็บเหวียนในประเทศญี่ปุ่น จากการติดต่อขอข้อมูลไปยังรัฐบาลประเทศญี่ปุ่น เรื่องความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ดังกล่าว พบว่าขณะนี้ อยู่ระหว่างการศึกษาและรวบรวมข้อมูล ทั้งไม่มีข้อมูลการศึกษาด้านนิเวศวิทยาอื่นเช่นในความปลอดภัยแก่คนง่ายใจ

โดยสรุป สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยามีจุดยืนในการพิจารณาผลิตภัณฑ์อาหารโคสคานิงถึงความปลอดภัยของผู้บริโภคเป็นสำคัญ หากหลักฐานทางวิทยาศาสตร์ไม่อาจยืนยันในความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ได้ ผู้บริโภคไม่ควรจะเสี่ยงภัยกันหาว่าที่ไม่อาจทราบได้ว่าจะเกิดในชั่วอายุคนรุ่นใด

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาขอขอบคุณนักวิจัย สื่อมวลชน ที่ให้ความสนใจต่องานคุ้มครองผู้บริโภคของอย. และแสดงข้อคิดเห็นอันจะเป็นประโยชน์ในการดำเนินการของอย. และหวังเป็นอย่างยิ่งว่าการวิจัยต่าง ๆ ที่เป็นประโยชน์ต่องานคุ้มครองผู้บริโภคและการพัฒนาเศรษฐกิจของประเทศ คงจะได้รับการสนับสนุนเพื่อประโยชน์ของผู้บริโภคต่อไป และหากมีข้อมูลที่จะเป็นประโยชน์ต่อการคุ้มครองผู้บริโภคโดยเฉพาะในส่วนที่เกี่ยวกับเห็บเหวียนแล้ว ขอได้ส่งให้อย. ได้ทราบเพื่อการพิจารณามาตรการควบคุมการใช้เห็บเหวียนและผลิตภัณฑ์จากเห็บเหวียน เพื่อมิให้เกิดประโยชน์กับผู้บริโภคและประเทศชาติต่อไปด้วย จะเป็นพระคุณ

ขอแสดงความนับถือ



(นายบวรกต กรเกษม)

เลขาธิการคณะกรรมการอาหารและยา

กองควบคุมอาหาร

โทร. 5918460


 老少咸宜
 功效神速


 藥到病除
 功效神速


 中國名牌
 功效神速

成分：
 保果·食鹽·檸檬酸
 甘·糖·蜜·素·甜·菊·糖

INGREDIENTS:
 ORANGE PEEL
 TABLE SALT
 CITRIC ACID
 LICORICE ROOT
 MOLASSES
 STEVIOSIDE

MALAYSIA IMPORTED BY
 ANAHIMAJA ENTERPRISE
 17/1, TANJUN ARWANA,
 AMPANG 50000
 SELANGOR, DE

標準代號: DB/440520X24

廠址: 中國·廣東·潮州市饒平文院路
 電話: 665480 傳真: 665132
 電傳: 1140 郵政編碼: 515638

ADD: WENG ROAD, ANHUI, CHAOZHOU, GUANGDONG CH
 TEL: 665480 FAX: 665132
 CABLE: 1140 POST CODE: 515638

保質期一年
 生產日期: 批號:
 (見封口)


 6 100102 730000


 九製陳皮
 潮州市饒平縣味美食品廠


 1988省優 1989市優

**Jiabao Brand
 Preserved
 Mandarin Peel**
 JIAWEI FOODSTUFFS
 FACTORY

地址: (見封口)


 1988年
 廣東省
 食品
 工業
 展覽會
 優異獎
 1987年
 廣東省
 食品
 工業
 展覽會
 優異獎