

หญ้าหวานและผลิตภัณฑ์จากหญ้าหวาน

ความปลอดภัยและการบริโภค

STEVIA AND STEVIA PRODUCTS

SAFETY AND CONSUMPTION

เอกสารแสดงผลงานวิจัยใหม่ และ ประเด็นต่าง ๆ เกี่ยวกับ
หญ้าหวานและผลิตภัณฑ์และการนำไปใช้บริโภคอย่างปลอดภัย

โดย

กลุ่มนักวิชาการ

จัดทำโดย

สถาบันวิจัยและพัฒนาวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี

มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

15 สิงหาคม 2540

สนับสนุนโดย สำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย (สกว.)

หญ้าหวานและผลิตภัณฑ์จากหญ้าหวาน

ความปลอดภัยและการบริโภค

STEVIA AND STEVIA PRODUCTS

SAFETY AND CONSUMPTION

เอกสารแสดง ผลงานวิจัยใหม่ และ ประเด็นต่าง ๆ เกี่ยวกับ
หญ้าหวานและผลิตภัณฑ์และการนำไปใช้บริโภคอย่างปลอดภัย

โดย

กลุ่มนักวิชาการ

จัดพิมพ์โดย

สถาบันวิจัยและพัฒนาวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี

มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

15 สิงหาคม 2540

สนับสนุนโดย สำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย (สกว.)

รายชื่อทั้งหมด ผู้ร่วมงานวิจัย และ ผู้มีส่วนร่วม
ในการรวบรวม เรียบเรียงข้อมูลผลงานวิจัย ที่ปรากฏในหนังสือเล่มนี้

รศ. ดร. ไมตรี สุทธจิตต์¹ รศ. ดร. อัมพวัน อภิสิทธิ์กุล¹ อาจารย์ รวีวรรณ พัวหนาโชค
ชัย¹ นพ. สุภณิมาศ ทิมขุณห์เถียร¹ * รศ. ดร. อรัญญา มโนสร้อย² รศ. ดร. จีระเดช มโนสร้อย²
ผศ. ญ. ศิริวรรณ สุทธจิตต์² รศ. ดร. ศักดิ์ พุทธสุกร³ รศ. ดร. อุษณีย์ วินิจเขตคำนวน¹

¹คณะแพทยศาสตร์ ²คณะเภสัชศาสตร์ ³คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

รศ. ดร. ชัยวัฒน์ คอสกุลแก้ว⁴ และ รศ. นสพ. ปัญญา เต็มเจริญ⁵ ดร. มณฑาภรณ์ สุธีรัตนานนท์⁴
มูจวินท์ สุวรรณไตร⁴ ศิริรัตน์ คล่องพานิชภักดิ์⁴ ดร. เลียงชัย จตุรัส⁴ ดร. สุนทรี อภิบาล⁶ ดร.
สมพงศ์ สหพงศ์⁵

⁴ภาควิชาสรีรวิทยา และ⁵ภาควิชาพยาธิชีววิทยา คณะวิทยาศาสตร์

⁶คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

รศ. นสพ. ดร. พิสุทธิ มังกรกาญจน์⁷

⁷คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์

ศ. ดร. ชีระยุทธ กลิ่นสุคนธ์⁸

⁸ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยรังสิต

Professor Dr. Floyd W. Dunn

Abilene, Texas, USA/Visiting Professor, Faculty of Medicine, CMU..

คำนำ

ได้มีการปลูกหนุ้าหวานและจำหน่ายใบแห้งหนุ้าหวาน สารสกัด และผลิตภัณฑ์หนุ้าหวาน เพื่อการบริโภคภายในประเทศไทย มาตั้งแต่ปี 2524 จนกระทั่งในปีพ.ศ. 2535 กระทรวงสาธารณสุขได้มีการประกาศฉบับที่ 145 เรื่องอาหารที่ห้ามที่ห้ามผลิต นำเข้า หรือจำหน่าย โดยมีสาระว่า หนุ้าหวาน และผลิตภัณฑ์ที่ทำหรือได้มาจากหนุ้าหวานเป็นอาหารที่ห้ามผลิต นำเข้า หรือจำหน่าย การบริโภคภายในประเทศ แต่ยังคงผลิตเพื่อส่งออกจำหน่ายในต่างประเทศได้ โดยให้เหตุผลว่า ยังไม่มีข้อมูลความด้านปลอดภัยหรือหลักฐานในทางวิทยาศาสตร์ การประกาศทำให้ทำให้เกษตรกรผู้ปลูกหนุ้าหวานและผู้ผลิต ผู้จำหน่ายผลิตภัณฑ์หนุ้าหวานต้องประสบความเดือดร้อน บางแห่งต้องล้มเลิกกิจการไปอย่างน่าเสียดาย แต่เนื่องจากข้อมูลข่าวสารได้เปลี่ยนแปลงไปมาก และในกันยายน พ.ศ. 2538 องค์การอาหารและยา(FDA)สหรัฐอเมริกาได้ประกาศให้มีการจำหน่ายหนุ้าหวานและผลิตภัณฑ์เป็นผลิตภัณฑ์เสริมอาหารได้แล้ว กลุ่มนักวิชาการที่เกี่ยวข้องของหนุ้าหวานจึงร่วมกับสถาบันวิจัยและพัฒนาวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ด้วยความช่วยเหลือในด้านทุนจากสำนักงานกองทุนวิจัย(สกว.) ได้จัดการประชุมโต๊ะกลมเรื่อง "การวิจัยการพัฒนาและความปลอดภัยของหนุ้าหวานและผลิตภัณฑ์หนุ้าหวาน" และได้ร่วมจัดทำหนังสือเล่มนี้ออกมา เพื่อทบทวน รวบรวมองค์ความรู้และข้อมูลใหม่ ๆ จากผลงานที่ได้มาจากห้องปฏิบัติการวิจัยจากทั้งภายในประเทศและต่างประเทศ สำหรับใช้ในการประชุมดังกล่าวและเพื่อนำเผยแพร่ให้ผู้สนใจในเรื่องนี้ได้ติดตามและทราบข้อมูลในความปลอดภัยของหนุ้าหวาน สารสกัด สตีวียอไซด์ สารเมตะบอไลต์ และผลิตภัณฑ์ของมันและการนำไปใช้ในการบริโภค ได้รวบรวมและสรุปประเด็นต่าง ๆ ในแต่ละตอนดังต่อไปนี้

1. ความเป็นมาของหนุ้าหวาน และ ข้อมูลพื้นฐานของสารสหวานที่สำคัญในหนุ้าหวาน
3. การศึกษาด้านฤทธิ์และพิษวิทยาของสารสกัดจากหนุ้าหวาน สารสตีวียอไซด์ และสตีวียอล ในหลอดทดลองและในสัตว์ทดลอง เช่น ฤทธิ์ก่อการกลายพันธุ์ในแบคทีเรีย ฤทธิ์ก่อมะเร็งในสัตว์ทดลอง พิษเฉียบพันธุ์และเรื้อรังในสัตว์ทดลอง ฤทธิ์ต่อระบบสืบพันธุ์
4. รูปแบบของผลิตภัณฑ์หนุ้าหวานที่วิจัย และงานวิจัยในมนุษย์
5. ผลิตภัณฑ์ต่าง ๆ ของหนุ้าหวานและสารสกัดที่จำหน่ายในต่างประเทศ
6. การยอมรับและตื่นตัวในความปลอดภัยและการนำหนุ้าหวานและสารสกัดมาใช้บริโภค ในสหรัฐอเมริกาและประเทศอื่น ๆ

ในช่วงเวลาการเตรียมเอกสารค่อนข้างจำกัด ผู้จัดทำพยายามรวบรวมข้อมูลใหม่ ๆ ให้ดีที่สุด แต่อาจมีข้อบกพร่องไม่สมบูรณ์ การขาดข้อมูลบางส่วนไป เราขออภัยไว้ ณ ที่นี้ด้วย แต่อย่างไรก็ตาม เราหวังว่า หนังสือเล่มนี้ จักเป็นประโยชน์ในด้านวิชาการ ด้านสุขภาพ ด้านอุตสาหกรรมอาหาร ด้านเกษตร ด้านสุขภาพ ด้านธุรกิจ ฯลฯ ของผู้เกี่ยวข้องและผู้สนใจทุกฝ่ายที่จะสืบสานความรู้ในเรื่องหนุ้าหวานและผลิตภัณฑ์หนุ้าหวาน และเป็นประโยชน์ต่อการพัฒนาเศรษฐกิจ และสังคมของประเทศชาติต่อไป

อนึ่ง ผู้จัดทำขอขอบพระคุณอย่างสูงต่อผู้อำนวยการและคณะผู้บริหารสำนักงานกองทุนวิจัย(สกว.) ที่ได้เล็งเห็นความสำคัญของการจัดประชุมและการเตรียมเอกสารนี้ พร้อมได้ให้งบประมาณเป็นค่าใช้จ่ายทั้งหมด

คณะผู้จัดทำ

สารบัญ

เรื่อง	หน้า
◆ เรื่องราวของหญ้าหวาน-อดีต ปัจจุบัน และอนาคต (รศ. ดร. ไมตรี สุทธจิตต์)	1
◆ An Overview of Stevioside and Its Safety Evaluation (Professor Dr. Thirayudh Glinsukon)	10
◆ การศึกษาถึงความปลอดภัยของสารหวานสติวิโอไซด์และสารสติวียอล (รศ. ดร. ชัยวัฒน์ ต่อสกุลแก้ว และคณะ)	13
◆ การศึกษาฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์และฤทธิ์ก่อมะเร็งของสารสกัดหญ้าหวาน และผลิตภัณฑ์จากหญ้าหวาน (อ. รวีวรรณ พัทธนาโชคชัย และคณะ)	26
◆ รูปแบบของผลิตภัณฑ์หญ้าหวาน (รศ. ดร. จีระเดช มโนสร้อย และ รศ. ดร. อรัญญา มโนสร้อย)	32
◆ Stevia and its products in USA. (Prof. Dr. F.W. Dunn)	39
◆ การศึกษาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของสติวิโอไซด์จากหญ้าหวาน (รศ. ดร. อัมพวัน อภิสริยะกุล และคณะ)	45
◆ หญ้าหวาน - 13 ปีกับการต่อสู้ที่ยังไม่จบสิ้น (รศ. ดร. คีวंग พุทธสุกร)	52
◆ การใช้ชาสตีเวียร์ในโรคอ้วน (นพ. วีระสิงห์ เมืองมันและคณะ)	59
◆ ข้อมูลข่าวสารของหญ้าหวานจากอินเทอร์เน็ตและซีดีรอม (รศ. ดร. ไมตรี สุทธจิตต์ และ อ. รวีวรรณ พัทธนาโชคชัย)	64
◆ รายงานวิจัย-โทษและอันตรายของสารรสหวาน “แอสปาแตม” จากอินเทอร์เน็ต (รศ. ดร. ไมตรี สุทธจิตต์)	77

เรื่องราวของหญ้าหวาน-อดีต ปัจจุบัน และอนาคต

ไมตรี สุทธจิตต์ และคณะ

1. ประวัติความเป็นมาของหญ้าหวาน

หญ้าหวาน (*Stevia rebaudiana* Bertoni) อยู่ในวงศ์ Compositae เป็นพืชล้มลุกเดิมเป็นพืชพื้นเมืองที่ขึ้นและปลูกในตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศปารากวัย และบราซิล ทวีปอเมริกาใต้ ในแถบลาตินอเมริกาเรียกพืชชนิดนี้ว่า “Yerba dulce” ซึ่งเป็นภาษาสเปน หมายความว่า “สมุนไพรหวาน” โดยชาวพื้นเมืองประเทศปารากวัย ใช้ผสมเพิ่มรสหวานในอาหาร เครื่องดื่ม และชาดื่มเป็นชา Mate’ มานานเป็นประเพณี ตั้งแต่โบราณกาลมานานกว่า 1500 ปี

2. ประวัติการค้นพบสารสตีวิโอไซด์

มีการใช้ประโยชน์ของหวานในโบสถ์เวียเริ่มต้นอย่างจริงจัง ในปี ค.ศ. 1899 โดยมีชาวอังกฤษได้นำเอาพันธุ์พืชสตีเวียจากประเทศปารากวัยไปทดลองปลูก และขยายพันธุ์ ได้ประเทศอังกฤษ แต่ไม่ประสบความสำเร็จ ในระยะเวลาต่อมา Bertoni และนักวิทยาศาสตร์อังกฤษได้ศึกษาเกี่ยวกับสตีเวียและเคมีของสารรสหวานจากหญ้าหวานอย่างจริงจัง

ในปี ค.ศ. 1908 Dr. Rebaudi และ Rasenack นักเคมีปารากวัย ได้ศึกษาวิจัยหาสารสำคัญในโบสถ์เวีย และประสบความสำเร็จจนถึงปี ค.ศ. 1921 ได้มีการยอมรับและตั้งชื่อสารที่ค้นพบนี้ว่า Stevioside (สตีวิโอไซด์) ในปี ค.ศ. 1941 Dr. Meluillie ได้เสนอต่อ Royal Botanic Garden ในกรุงลอนดอน ให้ใช้ประโยชน์ของสารสตีวิโอไซด์ และนำพืชสมุนไพรสตีเวีย มาเพาะขยายพันธุ์ ปลูกในสหราชอาณาจักรอย่างแพร่หลาย

3. หญ้าหวานเชิงอุตสาหกรรม

ในราวปี ค.ศ.1970 นักธุรกิจชาวญี่ปุ่นเห็นความสำคัญของหญ้าหวานเชิงอุตสาหกรรม จึงได้นำพืชหญ้าหวานไปเผยแพร่ปลูกที่ญี่ปุ่น และกระจายไปที่เกาหลี จีน ไต้หวัน ไทย มาเลเซีย และประเทศอื่น ๆ ในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ ในอิสราเอลก็ได้มีปลูกและการผลิตจำหน่าย เมื่อเร็ว ๆ นี้ ประเทศอียิปต์ก็ได้สนใจมากที่จะทำไร่หญ้าหวานร่วมกับการปลูกอ้อย พบว่า ปัจจุบัน ทั่วโลกมีหญ้าหวานมากถึง 150-300 พันธุ์ ในประเทศไทย ได้มีการปลูกหญ้าหวานกันมากในแม่แดง สันกำแพง จ. เชียงใหม่ ในเชียงราย พะเยา และ ลำพูน มีเกษตรกรจำนวนมาก ปลูกและนำใบหญ้าหวานส่งขายให้บริษัท พ่อค้าคนกลางเพื่อนำไปอบให้แห้งแล้วส่งออกไปจะจำหน่ายยังต่างประเทศส่วนใหญ่ไปประเทศญี่ปุ่น และประเทศอาหรับ ตะวันออกกลาง

ในประเทศไทย ได้มีการผลิตหญ้าหวานและสารสตีวิโอไซด์ในเชิงพาณิชย์และเชิงอุตสาหกรรม สามารถสกัดสตีวิโอไซด์จากใบหญ้าหวานในปริมาณสูง โดยหญ้าหวาน 2 ไร่ครั้ง ได้สารสกัดสตีวิโอไซด์ถึง 24 กิโลกรัม สตีวิโอไซด์

ไซค์ถูกนำมาจำหน่ายเชิงการค้าอย่างแพร่หลาย มาตั้งแต่ในปี 1981 ในญี่ปุ่นมีการผลิตและจำหน่ายใบหญ้าหวานแห้ง 1000 ตัน และยังไม่เพียงพอับความต้องการ จนต้องสั่งเข้าประเทศอีกประมาณปีละไม่ต่ำกว่า 1000 ตัน จากเกาหลี จีน ไต้หวัน และไทย

ข้อดีของสารสกัดหญ้าหวานและสตีวิโอไซด์ เป็นสารที่มีรสหวานชุ่มคอ ไม่มีน้ำตาล ไม่ให้แคลอรีแก่ร่างกาย และไม่เปลี่ยนสี ลักษณะหรือรสชาติเดิมของอาหารและเครื่องดื่ม การวิจัยพบว่า สารสกัดหญ้าหวานและสตีวิโอไซด์นี้สามารถนำไปใช้แก้ปัญหาลักษณะของผู้ที่เป็นโรคอ้วน โรคเบาหวาน โรคหัวใจ และโรคฟันผุ ได้ดี

นักอุตสาหกรรมอาหารของญี่ปุ่นได้นำสารสกัดจากหญ้าหวานไปเป็น sweetening agent ผสมในผลิตภัณฑ์อาหารมากมายหลายชนิด เช่น ผักดอง อาหารหมักดอง อาหารทะเลที่ถนอมแห้งไว้ เนื้อปลาบด ซิอิว เต้าเจี้ยว เครื่องดื่มแบบกระป๋อง/ขวด น้ำผลไม้ น้ำอัดลม ไอศกรีม ของกินเล่น และหมากฝรั่ง ตลอดจนกระทั่งนำไปผสมในยาสีฟันและน้ำยาบ้วนปาก เป็นที่นิยมกันเพราะสารสกัดจากหญ้าหวานไม่ให้พลังงานและไม่ทำให้อ้วน เหมาะสมกับผู้ป่วยโรคเบาหวานและผู้รักษาสุขภาพ และไม่ทำให้อาหารบูดเน่า ลดการใส่สารกันเสีย และไม่ทำให้อาหารที่อุณหภูมิร้อนเปลี่ยนสีหรือลักษณะเป็นสีคล้ำ มีการจำหน่ายผลิตภัณฑ์หญ้าหวานตามร้านค้าและตู้หยอดเหรียญทั่วประเทศ บริษัทใหญ่ 11 บริษัทที่ผลิตอาหารสำเร็จรูป น้ำตาล และสารเคมีก็ได้ร่วมมือกันก่อตั้งในเครือข่ายที่เรียกว่า "สตีเวีย คอนวาไก" (Stevia Konwakai) เพื่อส่งเสริมการนำสารสกัดจากหญ้าหวานมาใช้เชิงพาณิชย์ให้มากขึ้น ในประเทศญี่ปุ่น มีการใช้หญ้าหวานไม่ต่ำกว่า 1,000 ตัน สารสกัดเข้มข้นหรือสตีวิโอไซด์ไม่ต่ำกว่า 100 ตันต่อปี



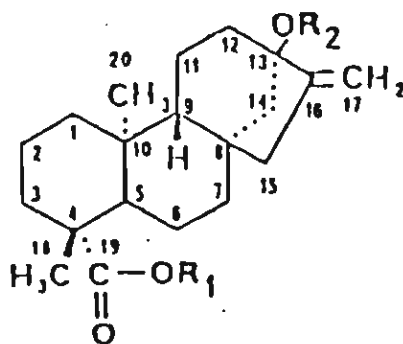
รูป เครื่องดื่มหญ้าหวาน "STEVIA" ในกระป๋องจำหน่ายในตู้หยอดเหรียญ แพร่หลายทั่วประเทศญี่ปุ่น
(ถ่ายภาพ โดย ไมตรี สุทธจิตต์ ในโฮโกฮามา กค. 2540)

4. ข้อมูลพื้นฐานของสารรสหวานในหญ้าหวาน

ใบหญ้าหวาน (*Stevia rebaudiana*) มีสารกลัยโคไซด์ (glycosides) 88 ชนิด พบว่าสารรสหวาน 8 ชนิด สำคัญ คือ Rebaudiosides A, B, C, D, E, Dulcoside A และ stevioside (สตีวิโอไซด์) (ตารางที่ 1) สตีวิโอไซด์มีปริมาณสูงสุดในหญ้าหวานทั่วไป แต่ที่อเมริกา สตีวิโอไซด์เป็นสารที่มีรสหวานจัด มีความหวานประมาณ 300 เท่าของน้ำตาลซูโครส แต่ไม่มีรสหวานเท่า rebaudioside A ใบหญ้าหวานมีสตีวิโอไซด์ประมาณ 6-10% ใบหญ้าหวานมีความหวานมากกว่าน้ำตาลทรายประมาณ 30 เท่า

ตารางที่ 1 ชื่อและโครงสร้างทางเคมีของสารรสหวานในใบหญ้าหวาน (ตามโครงสร้างทางเคมี รูปที่ 2)

สารรสหวาน	Functional group ที่มีพันธะติดกับ steviol		หมายเหตุ
	R ¹ (glycosidic bonds)	R ²	
Steviol	-H	-H	ไม่มีรสหวาน
Stevioside	βGlu	βGlu-(2→1)βGlu	มีมากที่สุด ใบหญ้าหวาน
Steviolbioside	-H	βGlu-βGlu (2→1)	หวานมาก
Rebaudioside A	βGlu	βGlu(3→1)βGlu ! (3→1)βGlu	หวานมากที่สุด
Rebaudioside B	-H	βGlu-(2→1)-Glu ! (3→1)-βGlu	หวานมากที่สุด
Rebaudioside C	βGlu	Glu(2→1) -βRha (3→1)βGlu	หวานน้อยที่สุด (0-120 เท่าของน้ำตาลทราย)
Rebaudioside D	βGlu-βGlu (2→1)	βGlu-βGlu2→1) βGlu (3→1)	หวานมากที่สุด
Rebaudioside E	βGlu-βGlu (2→1)	βGlu-(2→1)βGlu	หวานมากที่สุด
Dulcoside A	βGlu	βGlu-(2→1) βRha	หวานมาก



โครงสร้างทางเคมีของสตีวิโอไซด์

5. คุณสมบัติของสตีวียอไซด์

ทางเคมี สตีวียอไซด์เป็น diterpene glycoside ประกอบด้วย steviol และกลูโคส 3 หน่วย ตามโครงสร้างทางเคมี (รูปที่ 2) เป็นกลัยโคไซด์ของสตีวียอล (Steviol หรือ 13-hydroxy-ent-kaurenoic acid) โดยมีกลูโคส 1 หน่วยต่อเชื่อมแบบเอสเทอร์ และกลูโคสอีก 2 หน่วยต่อเชื่อมแบบไกลโคไซด์ ความหวานของสตีวียอไซด์ขึ้นอยู่กับโครงสร้างเคมีทั้งหมด โดยเฉพาะขึ้นกับลักษณะทางเอสเทอร์ ไม่ขึ้นอยู่กับส่วนที่เป็นน้ำตาลกลูโคส ตัวสารสตีวียอลเองไม่มีรสหวาน ฉะนั้น การสลายตัวของเอสเทอร์ด้วยค่าที่ความร้อนสูงจะทำให้ความหวานลดหายหรือหมดไป

ปกติน้ำสกัดจากใบหญ้าหวานซึ่งหวานกว่าน้ำตาลทรายถึง 30 เท่าเพียง 1-2 ใบต่อหนึ่งถ้วยก็ให้รสหวานเพียงพอและเป็นที่ยอมรับต่อผู้บริโภคทั่วไป เพราะหากน้ำสกัดเข้มข้นเกินไปจะมีรสค่อนข้างขม จะไม่เป็นที่ยอมรับ สารสำคัญสตีวียอไซด์ที่บริสุทธิ์มีรสหวานมากกว่าน้ำตาลทราย ถึง 300 เท่าโดยน้ำหนัก ความเข้มข้นของสารสกัดหรือสตีวียอไซด์ที่นิยมนำมาใช้ผสมอาหารและเครื่องดื่มมากมายหลายชนิดในญี่ปุ่น มีค่าเหมาะสมอยู่ในช่วงกว้างระหว่าง 0.005-0.06 % (โดย น.น.)

สตีวียอไซด์ทนต่อกรดที่ pH ต่ำกว่า 7 ได้ดีมาก และทนต่อความร้อนถึง 198°C สตีวียอไซด์ไม่ถูกนำไปใช้เป็นส่วนประกอบโดยเซลล์ จึงไม่ให้เกิดอ้วน ไม่ทำให้หัวใจวาย ไม่แสดงต่อโรคเบาหวานและโรคไขมันในเลือดสูง จุลินทรีย์ไม่ใช้สารนี้เป็นอาหารของมัน จึงไม่ทำให้อาหารหรือเครื่องดื่มที่เก็บไว้นานบูดเน่า ไม่ทำให้ฟันผุ หรือเหี่ยวกรอบอีกเสบได้ง่าย ได้มีการนำไปใช้กับผู้ป่วยโรคเบาหวานและผู้ที่ต้องการลดความอ้วน ผสมในอาหารและเครื่องดื่ม และผสมยาสีฟันหรือยาขับปัสสาวะ เมื่อถูกความร้อน สตีวียอไซด์ไม่ทำให้อาหารหรือสารผสมเปลี่ยนสีเป็นสีน้ำตาลคล้ำและไม่ทำให้สารซูรอื่น ๆ เช่น ผงชูรส เกลือ น้ำตาลทราย น้ำส้ม และเมนธอล เป็นต้นเปลี่ยนแปลงรสเดิมแต่กลับกลมกลืนกันได้ดี

6. ความปลอดภัยของการบริโภคสารสกัดหญ้าหวานและสตีวียอไซด์

การนำเอาหญ้าหวานมาใช้ในการดื่มและการปรุงรสอาหารของคนพื้นเมืองในทวีปอเมริกาได้มานานนับพันกว่าปีแล้ว ยังไม่เคยมีรายงาน หรือพบว่ามีพิษ และอันตรายต่อสุขภาพของผู้บริโภคแต่ประการใด ในประเทศญี่ปุ่นถือว่าสารสกัดจากหญ้าหวานเป็นสารธรรมชาติ องค์การอาหารและยาญี่ปุ่นได้อนุญาตให้ใช้หญ้าหวานและสารสกัดในอาหารและเครื่องดื่มมานานแล้วเช่นกัน ก็ยังไม่เคยมีรายงานถึงความเป็นพิษหรือผลเสียต่อสุขภาพของผู้บริโภคที่ติดต่อกันมานาน ๆ แต่อย่างใด จากการวิจัยความเป็นพิษเฉียบพลันและพิษระยะยาวของสตีวียอไซด์ในสัตว์ทดลอง พบว่า สตีวียอไซด์ จะถูกขับออกจากร่างกายโดยไม่เคยปรากฏว่า สตีวียอไซด์ในระดับที่ทดลองมีความเป็นพิษต่อสัตว์ และพบว่ามันไม่มีฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์ในแบคทีเรียและไม่มีฤทธิ์ต่อการทำลายโครโมโซมในเซลล์ลิมโฟซัยท์ของคนที่น่ามาเพาะเลี้ยง

7. สถานการณ์ปัจจุบันของหญ้าหวานในประเทศ

นับตั้งแต่ปีพ.ศ. 2510 เป็นต้นมา ประเทศไทยได้มีการส่งเสริมให้ปลูกหญ้าหวานถือว่าเป็นพืชเศรษฐกิจชนิดหนึ่งเพื่อจำหน่ายส่งออกต่างประเทศ การใช้หญ้าหวานจึงอยู่ในรูปของแบบพืชสมุนไพรทั่วไปมีการส่งใบหญ้าหวานและสารสกัดเป็นสินค้าออกไปนอกประเทศ การบริโภคภายในประเทศ ได้เคยมีการใช้ผงหญ้าหวานแห้งในรูปแบบของใบและชาชงเพื่อการดื่ม มีการใช้ใบหญ้าหวานที่แห้งบดและผสมพืชชนิดอื่นและมีการจำหน่ายในรูปแบบพืชสมุนไพร เช่น ดอกคำฝอย มินต์ หรือ ชาสมุนไพรเพื่อสุขภาพภายในประเทศ มาตลอดจนถึงปี พ.ศ. 2535 จำเป็นต้องหยุด เพราะ ได้มีการประกาศห้ามจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา(อย.) กระทรวงสาธารณสุขว่า ไม่ให้

มีการใช้การผลิตเพื่อการจำหน่ายหวาน สารสกัดหวาน สารสตีวิโอไซด์ หรือสารผลิตภัณฑ์หวานอื่นจากหวานเพื่อการบริโภคในประเทศไทย แต่ส่งขายต่างประเทศได้ โดยให้เหตุผลว่า มีข้อมูลการทดลองไม่แน่ใจในความปลอดภัยของสตีวิโอไซด์ และว่า ในขณะนี้ยังไม่มีข้อมูลหรือหลักฐานทางวิทยาศาสตร์เพียงพอที่จะยืนยันในความปลอดภัยของหวานและสารผลิตภัณฑ์จากหวาน ในประเทศจึงไม่มีการจำหน่ายหวาน และผลิตภัณฑ์อย่างเป็นทางการภายในประเทศตั้งแต่นั้นมาจนถึงปัจจุบัน แต่เป็นที่น่าสังเกตยังคงมีจำหน่ายในตลาดไนท์บาร์ซาร์ ชม. ในตลาดวโรรส ชม. ในรูปแบบของใบแห้งบรรจุในถุงพลาสติก และในผลิตภัณฑ์ของประเภทอาหารที่ขบเคี้ยวผลไม้แห้งจากประเทศจีนที่จำหน่ายภายในประเทศ มีสารสตีวิโอไซด์อยู่เป็นสารหวาน(ระบุไว้บนซองว่า เป็น sweetener) ที่เติมลงไป

สารสกัดจากหญ้าหวาน และ ผลิตภัณฑ์จากหญ้าหวาน ที่จำหน่ายในต่างประเทศ

ชื่อ ผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร	รูปแบบของผลิตภัณฑ์	บริษัทผู้ผลิต จำหน่าย	ภาชนะที่ใช้บรรจุ
1. Stevia Rebaudiana 100% Natural Herb	ผงละเอียดสีน้ำตาล	NOW, USA	ขวดพลาสติก 20 ออนซ์ (57 ก.)
2. Stevia Extract Potent Herb	ผงละเอียดสีขาวนวล	NOW, USA	ขวดพลาสติก 1 ออนซ์ (28 ก.)
3. Stevia Liquid Extract	สารละลาย	NOW, USA	ขวดแก้วสีน้ำตาล 60 มล.
4. Stevia Liquid Extract	สารละลายเข้มข้น	NOW, USA	ขวดพลาสติก 1/3 ออนซ์
5. Stevia powder Natural Herbal Extract	ผงละเอียดสีขาว	BODY ECOLOGY USA	ขวดพลาสติก มีจุกแบบหยด
6. Stevia Tablets	เม็ดขนาด 10 มก. (+ น้ำตาลครึ่งช้อนชา)	BODY ECOLOGY USA	กล่องพลาสติก มี 300 เม็ด
7. Sweet 'N Better Premium Stevia	ซองเหลว สารสกัด เข้มข้น	BODY ECOLOGY USA	ขวดพลาสติก มีจุกแบบหยด 1 ออนซ์
8. White Stevia Liquid Light	ซองเหลวผสมน้ำและ กลีเซอรินจากพืช	TRI-LIGHT, USA	ขวดพลาสติก มีจุกแบบหยด 2 ออนซ์
9. Stevia Extract	Pure liquid	NU NATURALS	ขวดแก้วแบบ dropper 60 มล.
10. Super Stevia	Liquid Extract	QUICK BEVERAGE INC.	ขวดพลาสติก มีจุกแบบหยด 10 ออนซ์
11. Stevia Leaf		BOTANIC CHOICE	ซองพลาสติกหุ้มซองกระดาษ 1 ออนซ์
12. Stevia Powder.	ผงสีน้ำตาลเข้ม	BOTANIC CHOICE	ซองพลาสติกหุ้มซองกระดาษ 2 ออนซ์
12. Stevia Leaf Extract Powder	ผงสีขาว	BOTANIC CHOICE	ซองพลาสติกหุ้มซองกระดาษ 1 ออนซ์
13. Stevita	ผงละเอียด	STEVITA CO.	ซองเล็ก ขนาด 1 ก.
14. Stevia Premium Quality	ผงบรรจุซอง	WISDOM OF THE ANCIENT	ถุง 40 ถุง/กล่อง 2.5 ออนซ์
15. Sublingual Stevia	80 % stevioside, sorbitol, propylene g l y c o l , methylparaben, propyl paraben, น้ำ	General Nutrition Corporation	1 มล. มี stevioside 50 มก.

17. Herbal Tussin Herbal Cough Tea	ใบ Stevia ผสมในชา สมุนไพร ซึ่งมีใบมินต์ ยูคาลิปตัส, elm bark, cherry bark	Traditional Medicinals	ชาชง 1 ขวดต่อ 1 ถ้วย
18. Think -O ₂	ใบ Stevia ผสมในชา สมุนไพร มีสารสกัดใบ แปะก๊วย, gotu kola , Sage, lemon balm, rosemary, ginseng root	Traditional Medicinals	ชาชง 1 ขวดต่อ 1 ถ้วย
19. Female Sage	ใบ Stevia ผสมในชา สมุนไพร มีใบ Sage, chaseberry, catsclaw,	Traditional Medicinals	ชาชง 1 ขวดต่อ 1 ถ้วย
20. Saw Palmeto Male Tonere	ผสมในชาสมุนไพร	Traditional Medicinals	ชาชง 1 ขวดต่อ 1 ถ้วย
21. Stevia whole leaf	หญ้าหวานแห้ง เต็มใบ	Herbal Beverage, USA	ชงด้วยน้ำร้อน
22. Stevia leaf , cut	ใบหญ้าหวานแห้ง ตัด	Herbal Beverage, USA	ชงด้วยน้ำร้อน
23. Stevia leaf, powder	ผงใบหญ้าหวานแห้ง	Herbal Beverage, USA	ชงด้วยน้ำร้อน
24. Bubblicious	JUICE SWEET STICK GUM	ญี่ปุ่น	
25. Trident	หมากฝรั่ง Sugarless	ญี่ปุ่น	
26. STEVIA	เครื่องดื่มกระป๋อง จำกัดแคลอรี	POCARI SWEAT ญี่ปุ่น	ขนาด 245 และ 340 มล.

7. วิจัย

ในยุคปัจจุบัน สารรสหวานแทนน้ำตาลมีความสำคัญมากขึ้น จึงได้มีการผลิตสารรสหวานสังเคราะห์หลายชนิดในเชิงอุตสาหกรรมและออกจำหน่าย สารรสหวานสังเคราะห์บางชนิดเป็นพิษ เช่น โซคลาเมตเป็นสารก่อมะเร็ง จะต้องถูกสั่งห้ามผลิตและจำหน่าย ซัคคารินเป็นสารทอเมอร์โปรโมเตอร์อย่างอ่อนที่หลายประเทศสั่งห้ามบริโภค การบริโภคจึงจำกัดและมีการควบคุมของแพทย์ แอสปาร์แตม (aspartame) ซึ่งเป็นสารสังเคราะห์ที่ราคาค่อนข้างแพงและต้องสั่งซื้อเข้ามาจากต่างประเทศ มีรายงานว่า แอสปาร์แตม ซึ่งเป็น Aspartyl methoxyphenylalanine และในร่างกายจะให้สาร methanol อาจรบกวนการทำงานของระบบประสาท มีรายงานว่า ทำให้ผู้บริโภคแอสปาร์แตมในระยะยาวเกิดอาการอ่อนเพลียเรื้อรัง

สารรสหวานธรรมชาติที่ยอมรับในต่างประเทศ คือ สารสกัดจากหญ้าหวานและสตีวียาโอไซด์ แต่นำเสียดายที่ในประเทศไทยที่ยังมีการห้ามการบริโภค ทั้งที่หญ้าหวานเป็นพืชที่ปลูกได้ง่ายในประเทศ เราได้มีการนำใบแห้งมาใช้บริโภคและได้มีการสกัดสารสำคัญที่เป็นสตีวียาโอไซด์ให้บริสุทธิ์ในระดับอุตสาหกรรมได้สำเร็จแล้ว และผลการวิจัยในและต่างประเทศทั้งญี่ปุ่นและสหรัฐอเมริกา แท้ที่ผ่านมาก็ได้มีข้อมูลและหลักฐานทางวิทยาศาสตร์ที่ละเอียด มีราย

งานอย่างมากมาย และข้อมูลทางระบาดวิทยาเพียงพอ สามารถที่จะยืนยันถึงความปลอดภัยของการบริโภคหญ้าหวาน และสารสตีโอไซด์ในมนุษย์ หากเปรียบเทียบหญ้าหวานกับผลิตภัณฑ์ชนิดอื่น เช่น ใบยาสูบ กาแฟ สุรา พืชสมุนไพร เนื้อย่างเกรียม และผลิตภัณฑ์เสริมอาหารอื่น ซึ่งมีฤทธิ์ในการส่งเสริมการเกิดมะเร็งในสัตว์และในคน

ดังนั้น ผู้รายงานจึงขอเสนอว่า ในขณะที่มีความต้องการสารที่ให้รสหวานเพื่อแทนน้ำตาลมีมากขึ้น ในด้านสุขภาพ สารรสหวานมีความจำเป็นสำหรับการรักษาและการป้องกันความรุนแรงในผู้ป่วยโรคเบาหวาน โรคอ้วน โรคหัวใจ และโรคไขมันมากในเลือด รวมทั้งผู้ที่ต้องการลดน้ำหนักและรักษาสุขภาพของตัวเอง ในยุคที่เงินบาทลดค่าลงอย่างสาหัสเช่นนี้ สมควรที่คนไทยจะลดเลิกการใช้ เลี่ยงการบริโภคผลิตภัณฑ์ที่เป็นสินค้าจากต่างประเทศ หันมาใช้ สารธรรมชาติที่มีรสหวานและได้มาจากพืชหญ้าหวานที่สามารถปลูกได้ในประเทศไทย จึงถือว่าหญ้าหวานเป็นพืชเศรษฐกิจชนิดหนึ่ง เพิ่มดุลย์การค้าเงินตราระหว่างประเทศอีกด้านหนึ่งด้วย เรามีความมั่นใจว่า หญ้าหวานจะมีบทบาทสำคัญมากในการฟื้นฟูเศรษฐกิจของประเทศไทย เพื่ออนุญาตให้มีการบริโภคหญ้าหวานและผลิตภัณฑ์ภายในประเทศได้ และให้มีการนำผลิตภัณฑ์หญ้าหวานส่งขายนอกประเทศให้มากขึ้น จักเป็นประโยชน์ต่อเศรษฐกิจที่กำลังมีปัญหาของประเทศชาติอย่างมหาศาล และเห็นสมควรจะได้รับการพิจารณาอย่างจริงจังที่จะให้มีการผลิต การจำหน่าย และการบริโภคในประเทศอีกครั้งหนึ่งต่อไป สุดท้ายนี้ เราเห็นสมควรที่จะให้มีการสนับสนุนให้มีการปลูกหญ้าหวานและพัฒนารูปแบบในการใช้ใบหญ้าหวาน สารสกัด และสตีโอไซด์ และเห็นสมควรที่รัฐบาลไทยจะให้มีการพิจารณาเปลี่ยนแปลงประกาศห้ามขององค์การอาหารและยา

8. วิจารณ์

ในยุคปัจจุบัน สารรสหวานแทนน้ำตาลมีความสำคัญมากยิ่งขึ้น จึงได้มีการผลิตสารรสหวานสังเคราะห์หลายชนิดในเชิงอุตสาหกรรมและออกจำหน่าย สารรสหวานสังเคราะห์บางชนิดเป็นพิษ เช่น โซคลาเมตเป็นสารก่อมะเร็ง จนต้องถูกสั่งห้ามผลิตและจำหน่าย ซัคคารินเป็นสารทูเมอร์โปรโมเตอร์อย่างอ่อนที่หลายประเทศสั่งห้ามบริโภค การบริโภคจึงจำกัดและมีการควบคุมของแพทย์ แอสปาร์แตม (aspartame) ซึ่งเป็นสารสังเคราะห์ที่ราคาค่อนข้างแพงและต้องสั่งซื้อเข้ามาจากต่างประเทศ มีรายงานว่า แอสปาร์แตม ซึ่งเป็นสารประกอบ Aspartyl phenylalanine methyl ester ซึ่งถูกย่อยในลำไส้ให้ Aspartic acid, phenylalanine และ methanol เมทธานอลเป็นสารพิษ ร่วมกับการดอเมโมโน ทั้งสองรบกวนการทำงานของระบบสมองและประสาทได้ สารรสหวานธรรมชาติที่ยอมรับในต่างประเทศ คือ สารสกัดจากหญ้าหวานและสตีโอไซด์ แต่น่าเสียดายที่ในประเทศไทยยังมีการห้ามการบริโภค ทั้งที่หญ้าหวานเป็นพืชที่ปลูกได้ง่ายในประเทศ เราได้มีการนำใบแห้งมาใช้บริโภคและได้มีการสกัดสารสำคัญที่เป็นสตีโอไซด์ให้บริสุทธิ์ในระดับอุตสาหกรรมได้สำเร็จแล้ว และผลการวิจัยในและต่างประเทศทั้งญี่ปุ่นและสหรัฐอเมริกา แท้ที่ผ่านมาก็ได้มีข้อมูลและหลักฐานทางวิทยาศาสตร์ และทางระบาดวิทยาเพียงพอเพื่อยืนยันถึงความปลอดภัยของการบริโภคหญ้าหวาน และสารสตีโอไซด์แล้ว

ดังนั้น จึงขอเสนอว่า ในขณะที่มีความต้องการสารที่ให้รสหวานเพื่อแทนน้ำตาลมีมากขึ้น ในด้านสุขภาพ สารรสหวานมีความจำเป็นสำหรับการรักษาและการป้องกันความรุนแรงในผู้ป่วยโรคเบาหวาน โรคอ้วน โรคหัวใจ และโรคไขมันมากในเลือด รวมทั้งผู้ที่ต้องการลดน้ำหนักและรักษาสุขภาพของตัวเอง เห็นสมควรที่จะให้มีการสนับสนุนให้มีการปลูกหญ้าหวานและพัฒนารูปแบบในการใช้ใบหญ้าหวาน สารสกัด และสตีโอไซด์ และเห็นสมควรที่รัฐบาลไทยจะให้มีการพิจารณาเปลี่ยนแปลงประกาศห้ามของอย. เพื่ออนุญาตให้มีการบริโภคหญ้าหวานและผลิต

และโรคไขมันมากในเลือด รวมทั้งผู้ที่ต้องการลดน้ำหนักและรักษาสุขภาพของตัวเอง เห็นสมควรที่จะให้มีการสนับสนุนให้มีการปลูกหญ้าหวานและพัฒนารูปแบบในการใช้ใบหญ้าหวาน สารสกัด และสตีวียา และเห็นสมควรที่รัฐบาลไทยจะให้มีการพิจารณาเปลี่ยนแปลงประกาศห้ามของอย. เพื่ออนุญาตให้มีการบริโภคหญ้าหวานและผลิตภัณฑ์ภายในประเทศได้ต่อไป และให้มีการนำผลิตภัณฑ์หญ้าหวานส่งขายนอกประเทศให้มากขึ้น จักเป็นประโยชน์ต่อเศรษฐกิจที่กำลังมีปัญหาของประเทศชาติอย่างมหาศาล เพื่อเพิ่มดุลการค้าเงินตราต่างประเทศอีกด้านหนึ่งด้วย

9. สรุปประเด็นต่าง ๆ

เอกสารนี้ได้มีการรวบรวมผลงานวิจัยที่เกี่ยวกับหญ้าหวานและผลิตภัณฑ์จากหญ้าหวานในเชิงพืชวิทยา ชีวเคมี และความปลอดภัยในการนำมาใช้บริโภค และนำมาสรุปประเด็นต่าง ๆ ได้ ดังต่อไปนี้

1. หญ้าหวาน สารสกัดหญ้าหวาน สตีวียา และสารรสหวานอื่น ๆ จากหญ้าหวานในขนาด 100 - 1000 เท่าของปริมาณที่คนบริโภคนั้นไม่มีความเป็นพิษต่อระบบต่าง ๆ ของสัตว์ทดลองทั้งระยะเฉียบพลันและระยะติดต่อกันนาน ๆ
2. สารสตีวียาและสตีวียอลไม่มีฤทธิ์ก่อการกลายพันธุ์ในแบคทีเรีย และเป็นอันตรายต่อสารพันธุกรรมในเซลล์จากสัตว์ทดลองได้
3. สารเมตะบออลิกจากสตีวียา สารสกัด และสารสำคัญอื่นจากหญ้าหวานไม่ได้ทำให้เกิดมะเร็งในสัตว์ทดลอง
4. มีการยอมรับความปลอดภัยของหญ้าหวานโดยกระทรวงสาธารณสุขในประเทศญี่ปุ่น จีน ไต้หวัน เกาหลี ในรูปแบบของสารธรรมชาติมาตลอด และในปี 2538 ประเทศสหรัฐอเมริกา ได้ยอมรับและมีการนำหญ้าหวานและผลิตภัณฑ์ออกจำหน่ายในรูปแบบต่าง ๆ เชิงอุตสาหกรรมอย่างมากมาย

สรุปได้ว่า เนื่องจากปัจจุบันได้มีข้อมูลทางวิทยาศาสตร์เกี่ยวกับความปลอดภัยอย่างมากเพียงพอแล้ว หญ้าหวาน สารสกัด และสารรสหวานของมันน่าจะได้รับการพิจารณานำมาใช้บริโภคภายในประเทศ ในรูปแบบของสารธรรมชาติ และส่งเสริมให้มีการใช้หญ้าหวานและสารสกัดเป็นผลิตภัณฑ์เสริมอาหารเพื่อพัฒนาด้านเศรษฐกิจของประเทศชาติต่อไป

10. เอกสารอ้างอิง

1. หนังสือการสัมมนา เรื่องการวิจัยหญ้าหวาน ครั้งที่ 1, 9-10 พฤษภาคม 2533 มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
- ๑ ไมตรี สุทธิจิตต์ อัมพวัน อัสริยะกุล และรวีวรรณ พัวธนาโชคชัย ความปลอดภัยของหญ้าหวานและผลิตภัณฑ์จากหญ้าหวาน มกราคม 2538 (หนังสือรวมรวม ทบทวน วิเคราะห์ ข้อมูลวิจัย และสังเคราะห์แนวคิดเกี่ยวกับหญ้าหวาน สนับสนุนโดยสกว.)

An Overview of Stevioside and Its Safety Evaluation

Professor Dr.Thirayudh Glinsukon

Department of Pharmacology, Faculty of Science

Rangsit University

1. Habitat of *S.rebaudiana* Bertoni

1.1 Paraguay and Brazil _____ 500 - 3050 m. (grassland, forests, mountain slopes)

Kaa' __he'__e'" (honey glass)

1.2 Bertoni (1987), Uruguayan botanist.

1.3 Rebaudi (1905), Paraguayan chemist. (a glycoside)

1.4 Bridel and Lavieille (1931) isolated pure crystalline glycoside, "Stevioside"

2. Cultivation of Stevia Plants in Thailand.

2.1 British tried to cultivate no success.

2.2 Sumida (Japan) could cultivate successfully (1971).

- Six years later first to market in ASIA (Japan)

- Uses in foods (fermented foods, diet drinks, confectionary and sea foods)

..... FDA (Japan) allows to use this sweetener legally (Paraguay and Brazil)

*..... FDA (USA) allows to use white powder of STV ?

2.3 Other countries

- S. Korea, Taiwan, China, Indonesia, Phillipines, Thailand.

2.4 Thailand (1975) —————> Exported to Japan

- Northern Thailand 1 Ton dried leaves (6 tons)/rhai(Seeds)

- STV 6 - 15% (dried weight)

- It could be produced to pilot and industrial scale(CMU and CU and also private company)

2.5 Benefit for Thailand (foreign currency).

- Increase exports

- Decrease imports of other sweeteners.

3. Chemistry of Stevioside and Its Derivatives (8 derivatives)

- STV, rebaudioside A-E, steviolbioside, dulcoside A.

- STV. 6-10% (from total of 15%)

- Rebaudioside A (350 - 400 times)

- Steviol (pectinase, hesperidinase or hepatic pancreatic juice).

4. Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion

4.1 Absorption - STV is degraded by intestinal microflora (not other digestive enzymes) of rats and human H^3 steviol (STV) conc.

in blood was highest at 8 hr. H^3 injection of ^{14}C -steviol (P.O. or rectum), it can be absorbed readily (Total degradation and absorption = 24 hours)

4.2 Distribution - Adrenal glands and kidney *

4.3 Metabolism - STV $\rightarrow$ steviol. (active metabolite ?), isosteviol, steviol 16-17 epoxide and unidentified metabolites.

4.4 Excretion - Feces (68.4%) ($^{14}\text{C}_2$)

5. Acute toxicity tests.

5.1 STV P.O. route = 8.2 - 42 g/kg BW (rats and mice)
= >15 g/kg BW (hamsters)

5.2 STV I.V., I.P. and S.C. routes = more toxic (0.89-3.10 g/kg BW in rats and mice).
(possible cause of death = renal failure)

***5.3 Steviol (P.O.) = LD_{50} 5.20(M) and 6.10 (F) g/kg BW (hamsters)
= >15 g/kg BW (rats and mice)
(possible cause of death = renal failure)

6. Subacute toxicity tests.

6.1 Lee et al. (1979) Stevia extracts (no changes in 17 blood chemical parameters.)

6.2 Tama Biochemical Co.(1981).....STV(crystal) 2500mg/kg BW(1m)(no adverse effects)

6.3 Akashio & Yokoyama (1975) Stevix (3000mg/kg BW) (no toxicity).

7. Teratogenic toxicity tests.

7.1 Mori et al.(1981) STV 3% in diet to male rats (60 days) and to female rats for 14 days no effects.

7.2 Yodyingyard (1987) STV (1 - 2.5 g/kg BW/day, P.O.)no effects.
Glinsukon (1988) (hamsters)

7.3 Usami et al. (1995) STV (P.O.) 1g/kg BW/d in pregnant Wistar rats (d6-d15) no teratogenicity.

- 7.4 Temchareon et al. (1997) STV and steviol induced no significant teratogenicity in the rats.

8. Mutagenic toxicity tests.

8.1 Tama Biochemical Co.	Fibroblasts from Chinese hamster	Slight positive
(1981b)	lung (chromosomal abboration test)	
8.2 Pezzuto et al. (1985)	Forward mutation assay	Positive
	<u>S.typhimurium</u> TM677	(5mg/ml)
8.3 Pimbua et al. (1986)	Forward mutation assay	Positive
	<u>S.typhimurium</u> TM677	(5mg/ml)
8.4 Matsui et al. (1996)	Chinese hamster lung	Positive
	fibroblast cell line	(1mg/ml)
	(chromosomal abberation test)	
.....	CHL (gene mutation assay)	Positive
8.5 Matsui et al. (1996)	Forward mutation assay	Positive
	<u>S.typhimurium</u> TM677	(Guanine phosphoribosyl transferase gene)

9. Chronic toxicity tests.

- 9.1 Yamada et al. (1985) STV (92.5%) in diet (10%) for 2 years in F344 rats (no toxic effects.)
- 9.2 Glinsukon et al. (1988) STV (95%) P.O. 1 g/kg BW (6m + normal diet for 6m. no toxic effects.) (hamsters)
- 9.3 Xili et al. (1992) STV (85%) in diet up to 1.2% for 24m. no carcinogenic effects in Wistar rats.
- 9.4 Toyoda et al. (1997) STV in diet 2.5 and 5% for 104 wk. no carcinogenic effects in F344 rats of both sexes. (decrease incidence of mammary adenoma and chronic nephropathy).
- ***9.5 Toskulkao et al. (1997) Steviol in diet (500 mg/kg = 0.05%) for 22 m(M) and 18 m(F) of Wistar rats..... no carcinogenic effects.

การศึกษาถึงความปลอดภัยของสารหวานสติวิโอไซด์และสารสติวียอล

ชัยวัฒน์ ค่อสกุลแก้ว,¹ ปัญญา เต็มเจริญ,² จันทร์จิรา วสุนธราวัฒน์,¹
 มณฑกรณ์ สุธีรวุฒนานนท์,¹ มุจลินท์ สุวรรณไตร,¹ ศิริรัตน์ คล่องพานิชภักดิ์,¹
 เลียงชัย จตุรัส,¹ พิสุทธิ มังกรกาญจน์,³ สุนทรี อภิบาล,⁴ สมพงศ์ สหพงศ์,² ไมตรี สุทธจิตต์,⁵
 ชีระยุทธ กลิ่นสุคนธ์⁶

¹ภาควิชาสรีรวิทยา และ ²ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล,
³ภาควิชาสัตวศาสตร์ คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์,
⁴ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ ร.พ.รามาริบัติ มหาวิทยาลัยมหิดล,
⁵ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่,
⁶ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยรังสิต.

สารหวานสติวิโอไซด์ (stevioside) เป็นสารหวานที่มีรสชาดใกล้เคียงกับน้ำตาลซูโครส (sucrose) มากที่สุดแต่มีความหวานมากกว่าน้ำตาลซูโครสประมาณ 200-300 เท่า พบว่าเป็นส่วนประกอบหลักของ หญ้าหวาน (*Stevia rebaudiana*) นอกจากนั้นในหญ้าหวานชนิดนี้ยังมีสารหวานอีกหลายชนิดที่พบได้ เช่น steviolbioside, rebaudiosides A-E และ dulcosides เป็นส่วนประกอบรองลงไป สารหวานสติวิโอไซด์นี้ได้มีการนำมาใช้เป็นส่วนประกอบของอาหารในการทำให้เกิดรสชาดเป็นเวลานานแล้ว เช่น ในประเทศปารากวัย ญี่ปุ่น และบราซิล เป็นต้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งในประเทศญี่ปุ่นได้มีการใช้สารหวานสติวิโอไซด์ในอาหารหลายชนิด เช่น อาหารทะเล ผักดอง อาหารว่างหลายชนิด เครื่องดื่ม ลูกกวาด และในอุตสาหกรรมอาหารเป็นต้น นอกจากนี้ยังมีรายงานว่าได้มีการนำมาใช้ในการรักษาผู้ป่วยซึ่งเป็นโรค น้ำตาลในเลือดสูง (hyperglycemia) เพราะสารหวานสติวิโอไซด์นี้เป็นสารซึ่งให้รสชาดหวาน แต่ไม่ทำให้มีการเพิ่มปริมาณแคลอรีในร่างกาย (non-caloric sweetener) ในประเทศบราซิลและประเทศญี่ปุ่นและอีกหลายประเทศได้มีการนำเอาสารหวานสติวิโอไซด์มาใช้กันอย่างแพร่หลายในปัจจุบัน

อย่างไรก็ตามการศึกษาถึงความปลอดภัยของสารหวานสติวิโอไซด์นั้นก็ได้มีการศึกษากันมาบ้างแล้วในสัตว์ทดลอง แต่ผลสรุปถึงความปลอดภัยในการที่จะนำสารหวานสติวิโอไซด์มาใช้ในคนนั้น ยังเป็นที่สงสัยว่าจะมีความปลอดภัยหรือไม่ เนื่องจากว่าสารหวานสติวิโอไซด์นี้จะถูกเปลี่ยนแปลงเป็น สารสติวียอล (steviol) โดยเอนไซม์จากแบคทีเรียในบริเวณลำไส้ใหญ่ของหนูทุก และมีรายงานการวิจัยออกมาว่าสารสติวียอลนี้สามารถมีฤทธิ์ในการก่อกลายพันธุ์ได้กับแบคทีเรีย *Salmonella typhimurium* (TM 677) ถึงแม้จะมีรายงานว่าสารหวานสติวิโอไซด์และส่วนสกัดจากหญ้าหวานไม่มีฤทธิ์ในการก่อกลายพันธุ์ต่อแบคทีเรียชนิดอื่นๆ เช่น *Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli* และ *Bacillus subtilis* เป็นต้น นอกจากนี้ยังมีรายงานอีกว่าสารหวานสติวิโอไซด์ไม่มีผลในการทำให้เกิดการเกิดพิษอย่างเฉียบ

พ่นหรือการเกิดพิษอย่างเร็ววังในสัตว์ทดลองจำพวกหนูทุก (rats) หรือหนูถีบจักร (mice) แต่จากผลการทดลองดังกล่าวก็ยังไม่สามารถที่จะตอบคำถามที่ว่าสารหวานสติวไอโซด์นี้ไม่ก่อให้เกิดอันตรายต่อคน ถ้าคนนั้นรับประทานเข้าไปทุกวัน เนื่องจากมีการพบว่าสารหวานสติวไอโซด์นี้สามารถที่จะถูกเปลี่ยนแปลงเป็นสารสติวียอลโดยแบคทีเรียในลำไส้ใหญ่ของหนูทุกได้และพบว่าสารสติวียอลนี้ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายทางลำไส้ใหญ่ได้เกือบทั้งหมดและเนื่องจากสารสติวียอลนั้นมีฤทธิ์ในการก่อกลายพันธุ์กับแบคทีเรียได้ ดังนั้นจึงจำเป็นที่จะต้องศึกษาความปลอดภัยของสารสติวียอลด้วย

การที่จะศึกษาถึงความปลอดภัยในการใช้สารหวานสติวไอโซด์และสารสติวียอลนั้น จำเป็นที่จะต้องให้สัตว์ทดลองต่างๆ ที่ง่ายต่อการเกิดพิษจากสารหวานสติวไอโซด์มากที่สุด โดยพบว่าหนูแฮมสเตอร์จะตอบสนองต่อการเกิดพิษจากสารหวานสติวไอโซด์ได้ดีกว่าสัตว์ทดลองชนิดอื่น และนอกจากนั้นถ้าจะให้ดีต้องทำการศึกษาความปลอดภัยของสารหวานสติวไอโซด์นี้ในคนโดยตรงเลย ซึ่งการทำการทดลองในคนก็ทำลำบากเนื่องจากมีข้อห้าม (restriction) หลายประการ

ในประเทศไทยเรามีการปลูกหญ้าหวานทางภาคเหนือ เช่น เชียงใหม่ เชียงราย พะเยา และลำพูน เป็นต้น และมีโรงงานสกัดแยกสารหวานสติวไอโซด์ออกมา โดยผลิตผลจากหญ้าหวานเกือบทั้งหมดต้องส่งไปขายยังต่างประเทศ เนื่องจากในขณะนี้ยังไม่สามารถจำหน่ายหรือผสมสารหวานสติวไอโซด์ในอาหารในประเทศไทย เนื่องจากว่ายังไม่มีข้อมูลของการทดสอบการเป็นพิษของสารหวานตัวนี้มากพอที่จะอนุมัติให้มีการจำหน่ายหรือผสมลงในอาหารได้ ในขณะนี้ประเทศไทยเราสามารถที่จะสกัดสารหวานสติวไอโซด์จากหญ้าหวานให้มีความบริสุทธิ์ได้ในระดับหนึ่ง นอกจากนี้แล้ววิธีการปลูกและเก็บเกี่ยวหญ้าหวานโดยเกษตรกรทางภาคเหนือในบ้านเรา รู้จักและรู้วิธีอย่างดี และสามารถที่จะขยายพื้นที่ปลูกได้เพิ่มขึ้น ดังนั้นจึงจำเป็นที่จะต้องทำการศึกษาทดลองเกี่ยวกับความปลอดภัยของสารหวานสติวไอโซด์และสารสติวียอลให้ได้ข้อมูลมากพอและถูกต้องเพื่อที่จะนำไปใช้ประกอบในการพิจารณาว่าสามารถใช้สารหวานดังกล่าวในอาหารได้หรือไม่

สรุปผลการทดลองของสารหวานสติวไอโซด์และสติวียอล

1. การเกิดพิษอย่างเฉียบพลันของสารหวานสติวไอโซด์และสติวียอล (ตารางที่ 1)

การศึกษากการเกิดพิษอย่างเฉียบพลันของสารหวานสติวไอโซด์และสารสติวียอลได้ทำการทดลองในสัตว์ทดลอง 3 ชนิดคือ หนูทุก (rats) หนูถีบจักร (mice) และหนูแฮมสเตอร์ (hamsters) และได้ทำการศึกษาทั้งในเพศผู้และเพศเมีย สัตว์ทดลองทั้ง 3 ชนิดจะถูกป้อนด้วยสารหวานสติวไอโซด์และสารสติวียอลในขนาดปริมาณต่างๆ หลังจากนั้นจะทำการสังเกตอาการต่างๆ ที่ปรากฏขึ้น รวมทั้งบันทึกระยะเวลาที่สัตว์ทดลองตาย สัตว์ทดลองที่ตายจะทำการเก็บเนื้อเยื่อต่างๆ มาตรวจทางพยาธิสภาพที่เกิดขึ้น ส่วนสัตว์ทดลองที่ไม่ตายจะเลี้ยงต่อไปจนครบ 14 วัน หลังจากนั้นจะทำการฆ่าสัตว์ทดลองเพื่อนำเอาเนื้อเยื่อต่างๆ ไปตรวจทางพยาธิสภาพที่เกิดขึ้น ผลการทดลองที่ได้จะสามารถนำมาคำนวณหาค่า LD_{50}

ตารางที่ 1 การเกิดพิษอย่างเฉียบพลันของสารหวานสตีวียอไรด์และสารสตีวียอลในสัตว์ทดลองชนิดต่างๆ

Treatment	Animal	Number of animals	BW (g)	Sex ^a	Survival time (h)	LD ₅₀ ^b (g/kg BW)	95% Confidence limits	Slope function
Stevioside	Hamsters	10	80-100	M	-	>15	-	-
		10	80-100	F	-	>15	-	-
	Rats	10	50-60	M	-	>15	-	-
		10	50-60	F	-	>15	-	-
	Mice	10	25-35	M	-	>15	-	-
		10	25-35	F	-	>15	-	-
Steviol	Hamsters	60	80-100	M	11 h-6 d	5.20	4.359-6.204	1.434
		60	80-100	F	15 h-7 d	6.10	5.432-6.850	1.182
	Rats	15	50-60	M	-	>15 (1)	-	-
		15	50-60	F	-	>15 (1)	-	-
	Mice	15	25-35	M	-	>15 (1)	-	-
		15	25-35	F	-	>15 (1)	-	-

^aM: Male, F: Female.

^bLD₅₀ values were calculated according to a method of Litchfield and Wilcoxon.

The number in parentheses is the number of dead animals at the dose of 15 g/kg BW steviol (Drug Chem. Toxicol. 20: 31-44, 1997).

(mean lethal dose) ของสารต่างๆได้ ผลการทดลองปรากฏว่า สารหวานสติวไอโซไซด์ในขนาดปริมาณที่สูงถึง 15 g/kg BW ไม่สามารถทำให้สัตว์ทดลองตายได้ทั้งเพศผู้และเพศเมียในหนูถีบจักร หนูทุก และหนูแฮมสเตอร์ ดังนั้นค่า LD_{50} ของสารหวานสติวไอโซไซด์ในหนูถีบจักร หนูทุก และหนูแฮมสเตอร์จะมากกว่า 15 g/kg BW สำหรับสารสติวอลนั้นพบว่า เมื่อให้สารสติวอลในขนาดปริมาณ 15 g/kg BW ในหนูทุกและหนูถีบจักรทั้งเพศผู้และเพศเมียจะทำให้สัตว์ทดลองตาย 1 ตัวในแต่ละกลุ่ม ซึ่งค่า LD_{50} ของสารสติวอลในหนูทุกและหนูถีบจักรจะมากกว่า 15 g/kg BW ส่วนหนูแฮมสเตอร์จะมีความทนทานต่อสารสติวอลได้น้อยกว่าหนูทุกและหนูถีบจักร โดยในหนูแฮมสเตอร์เพศผู้จะมีค่า LD_{50} 5.20 g/kg BW ส่วนหนูแฮมสเตอร์เพศเมียจะมีค่า LD_{50} 6.10 g/kg BW สำหรับสาเหตุการตายของหนูแฮมสเตอร์ที่เกิดจากสารสติวอลนั้นพบว่าเนื่องมาจากมีการล้มเหลวของการทำงานของไตในสัตว์ทดลอง โดยพบว่าสารสติวอลจะไปทำลายท่อไตโดยเฉพาะกับท่อไตส่วนต้น (proximal tubular cells)

2. การศึกษาถึงพิษเรื้อรังและฤทธิ์ในการก่อกัมเริงของสารสติวอล

การศึกษาถึงพิษเรื้อรังและฤทธิ์ในการก่อกัมเริงของสารสติวอลได้ทำการทดสอบในหนูแฮมสเตอร์ทั้งเพศผู้และเพศเมียโดยให้สัตว์ทดลองได้รับสารสติวอลติดต่อกันตลอดช่วงชีวิต โดยแบ่งสัตว์ทดลองทั้งเพศผู้และเพศเมียออกเป็นเพศละ 3 กลุ่มๆละ 55 ตัว แต่ละกลุ่มจะได้รับอาหารที่มีสารสติวอลในระดับต่างๆกันคือ 0, 100 และ 500 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักอาหาร 1 กิโลกรัมเป็นระยะเวลา 22 เดือนในเพศผู้และ 18 เดือนในเพศเมีย ในช่วงแรกของการกินอาหารที่มีสารสติวอลในระดับต่างๆนั้น จะทำการตรวจวัดอัตราการเจริญเติบโต (growth rate) โดยทำการวัดน้ำหนักสัตว์ทดลองที่ระยะเวลาต่างๆ รวมทั้งวัดอัตราการกินอาหาร (relative total food consumption) และความสามารถในการนำอาหารไปใช้เสริมสร้างร่างกาย (food conversion efficiency) ในช่วง 3 เดือนแรก หลังจากนั้นจะทำการชั่งน้ำหนักหนูไปจนถึงสิ้นสุดการทดลอง หลังจากสัตว์ทดลองได้รับสารสติวอลนาน 6 เดือน และ 12 เดือน ก็เลือกหนูเพศผู้ 5 ตัวและเพศเมีย 5 ตัว จากแต่ละกลุ่มเพื่อทำการศึกษาด้านโลหิตวิทยา การตรวจหาสารชีวเคมีในเลือด และการตรวจทางพยาธิวิทยาในเนื้อเยื่อต่างๆ จากการทดลองพบว่าไม่มีความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่ได้รับสารสติวอลทั้ง 2 ระดับเมื่อเปรียบเทียบกลุ่มควบคุมทั้งในด้านการเจริญเติบโต การกินอาหารและความสามารถในการนำอาหารไปใช้เสริมสร้างร่างกายรวมถึงอัตราการตาย นอกจากนี้ยังไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างขนาดปริมาณที่ได้รับสารสติวอลกับผลการตรวจทางด้านโลหิตวิทยา การตรวจสารทางชีวเคมีในเลือด การตรวจวิเคราะห์ปัสสาวะและพฤติกรรมของการเกิดโรคและมะเร็งในเนื้อเยื่อชนิดต่างๆในช่วงระยะเวลา 6 เดือนและ 12 เดือน เมื่อเลี้ยงสัตว์ทดลองต่อไปจนถึงสิ้นสุดการทดลอง (ในเพศผู้เป็นระยะเวลา 22 เดือน และในเพศเมียเป็นระยะเวลา 18 เดือน) ก็จะนำสัตว์ทดลองทั้งหมดในแต่ละกลุ่มมาทำการศึกษาด้านโลหิตวิทยา การตรวจหาสารชีวเคมีในเลือด และตรวจทางพยาธิวิทยาในเนื้อเยื่อต่างๆ นอกจากนี้ยังสามารถคำนวณหาช่วงชีวิตเฉลี่ย (average life span) ของสัตว์ทดลองในแต่ละ

ละกลุ่ม และทำการวัดน้ำหนักของอวัยวะต่างๆด้วย ผลการทดลองปรากฏว่าช่วงชีวิตเฉลี่ย น้ำหนักตัว น้ำหนักของอวัยวะต่างๆ ผลการตรวจทางด้านโลหิตวิทยา ผลการตรวจทางชีวเคมีในเลือด ผลการตรวจวิเคราะห์ปัสสาวะและอุบัติการณ์ของการเกิดโรคและมะเร็งในเนื้อเยื่อชนิดต่างๆของหนูกลุ่มที่ให้สารสตีวีโอลไม่มีความแตกต่างจากกลุ่มควบคุม

3. การศึกษาฤทธิ์ในการก่อกลายพันธุ์ของสารหวานสตีวีโอไซด์และสารสตีวีโอล

3.1 การตรวจสอบฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์โดยวิธีของเอมส์ (Ames test)

การตรวจสอบโดยวิธีนี้จะใช้แบคทีเรีย *Salmonella typhimurium* สายพันธุ์ TA 98 และ TA 100 เป็นตัวทดสอบ และทดสอบทั้งในระบบที่มีและไม่มีเอนไซม์จากตับ (liver S9 fraction) ของสัตว์ทดลอง ชนิดต่างๆ เช่น หนูพุกขาว หนูถีบจักร หนูแฮมสเตอร์ และหนูตะเภา ที่ถูกกระตุ้นให้มีการเพิ่มการผลิต และการทำงานของเอนไซม์ในส่วนของไมโครโซมภายในตับมาก่อนด้วยสาร sodium phenobarbital และ 5,6-benzoflavone ผลการทดลองพบว่าสารหวานสตีวีโอไซด์และสารสตีวีโอลในปริมาณความเข้มข้นสูงสุดที่ 50 และ 2 มิลลิกรัมต่อ plate ตามลำดับ ไม่มีฤทธิ์ทำให้แบคทีเรีย *S. typhimurium* ทั้งสองสายพันธุ์คือ TA 98 (ตารางที่ 2) และ TA 100 (ตารางที่ 3) เกิดการกลายพันธุ์เมื่อทดสอบโดยวิธีของเอมส์ทั้งในระบบที่มีและไม่มีเอนไซม์ที่อยู่ในส่วนของไมโครโซมจากตับของหนูพุกขาว หนูถีบจักร หนูแฮมสเตอร์ และหนูตะเภา แต่พบว่าทั้งสารสตีวีโอไซด์และสารสตีวีโอลในปริมาณสูงมีฤทธิ์ฆ่า (killing effect) แบคทีเรียที่ใช้ในการทดสอบทั้งสองสายพันธุ์ และฤทธิ์ฆ่าแบคทีเรียนี้ลดลงเมื่อมีเอนไซม์จากตับของสัตว์ทดลองชนิดต่างๆอยู่ด้วย

3.2 การตรวจสอบโดยวิธีดูไมโครนิวเคลียสในเซลล์เม็ดเลือดแดง (polychromatic erythrocyte) ที่ได้จากไขกระดูก (bone marrow)

การตรวจสอบฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์ของสารใดสารหนึ่งโดยวิธีดูไมโครนิวเคลียสนั้นเป็นวิธีหนึ่งที่ใช้ทดสอบเพื่อดูความเสียหายที่เกิดขึ้นกับโครโมโซม ในการศึกษาครั้งนี้ใช้หนูแฮมสเตอร์ หนูพุก และหนูถีบจักรเป็นสัตว์ทดลอง ทำการป้อนสารหวานสตีวีโอไซด์ในขนาดปริมาณ 10 กรัม/น้ำหนักตัวทดลอง 1 กิโลกรัมในสัตว์ทดลองทั้ง 3 ชนิด ส่วนสารสตีวีโอลนั้นจะป้อนในขนาดปริมาณ 4 กรัม/น้ำหนักหนู 1 กิโลกรัมสำหรับแฮมสเตอร์ และในขนาดปริมาณ 8 กรัม/น้ำหนักหนู 1 กิโลกรัมสำหรับหนูพุกและหนูถีบจักร หลังจากนั้นทำการฆ่าสัตว์ทดลองที่ 24, 30, 48 และ 72 ชั่วโมงหลังจากให้สารหวานสตีวีโอไซด์และสารสตีวีโอลและทำการดูเอาไขกระดูกออกมาจากกระดูกต้นขา (femur) มาป้าย (smear) บนแผ่นสไลด์ และย้อมด้วยสี May-Greenwald และ Giemsa หลังจากนั้นก็ทำการตรวจนับดูจำนวนเม็ดเลือดแดง (polychromatic erythrocyte) หรือ PCE ที่มีไมโครนิวเคลียสว่ามีกี่เซลล์ต่อจำนวนเซลล์ PCEs 1000 เซลล์ จากการศึกษาพบว่าทั้งสารหวานสตีวีโอไซด์และสารสตีวีโอลในขนาดปริมาณดังกล่าวข้างต้นซึ่งเป็นปริมาณที่สูงมากเมื่อให้กับหนูแฮมสเตอร์ หนูพุก และหนูถีบจักรไม่สามารถชักนำ

ให้อำนาจ PCE ที่มีไมโครนิวเคลียสเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมในทุกช่วงเวลาที่ทำการศึกษา

ตารางที่ 2 ฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์ของสารหวานสติวไอโซไซด์และสารสติวโอลดต่อแบคทีเรีย *S. typhimurium* TA 98 โดยวิธีของแฮมส์ (preincubation method)

Compound	Amount (mg/plate)	No. of his ⁺ revertant colonies/plate (mean $\pm$ S.D., n=6)				
		-S9 mix	+S9 mix			
			Rat	Mouse	Hamster	Guinea pig
Stevioside	0	48 $\pm$ 11.4	54 $\pm$ 5.8	57 $\pm$ 1.7	56 $\pm$ 9.3	52 $\pm$ 6.2
	12.5	46 $\pm$ 10.5	38 $\pm$ 4.8	50 $\pm$ 5.0	52 $\pm$ 11.7	37 $\pm$ 67.5
	25.0	42 $\pm$ 8.0	38 $\pm$ 7.7	37 $\pm$ 6.0	45 $\pm$ 4.3	32 $\pm$ 2.2
	50.0	44 $\pm$ 14.6	32 $\pm$ 4.7	24 $\pm$ 2.0	36 $\pm$ 5.0	32 $\pm$ 4.6
Steviol	0	48 $\pm$ 11.4	54 $\pm$ 5.8	57 $\pm$ 1.7	56 $\pm$ 9.3	52 $\pm$ 6.2
	0.25	46 $\pm$ 15.6	54 $\pm$ 7.0	56 $\pm$ 4.3	51 $\pm$ 8.5	55 $\pm$ 3.6
	0.50	48 $\pm$ 11.3	46 $\pm$ 4.6	47 $\pm$ 4.5	53 $\pm$ 3.0	48 $\pm$ 6.2
	0.75	31 $\pm$ 6.8	47 $\pm$ 7.3	49 $\pm$ 3.0	55 $\pm$ 3.3	41 $\pm$ 4.5
	1.0	19* $\pm$ 5.9	43 $\pm$ 5.3	40 $\pm$ 3.2	43 $\pm$ 6.4	36 $\pm$ 4.0
	1.5	17* $\pm$ 3.6	41 $\pm$ 5.0	32 $\pm$ 1.1	42 $\pm$ 4.6	32 $\pm$ 2.6
	2.0	17* $\pm$ 2.1	28* $\pm$ 1.4	26* $\pm$ 3.6	19* $\pm$ 3.8	26* $\pm$ 2.0
Positive control	μ g/plate					
AFB ₁	0.03	ND	1060 $\pm$ 25	605 $\pm$ 13	1146 $\pm$ 68	1936 $\pm$ 32
4-NQO	0.5	231 $\pm$ 20	ND	ND	ND	ND

+S9 mix contained 100 μ l/plate of liver S9 fractions from various animal species treated with sodium phenobarbital and 5,6-benzoflavone, and NADPH-generating system.

ND = not determine, * = killing effect

ตารางที่ 3ฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์ของสารหวานสติวไอโซด์และสารสติวโอลต่อแบคทีเรีย *S. typhimurium* TA 100 โดยวิธีของเอมส์ (preincubation method)

Compound	Amount (mg/plate)	No. of his ⁺ revertant colonies/plate (mean $\pm$ S.D., n=6)				
		-S9 mix	+ S9 mix			
			Rat	Mouse	Hamster	Guinea pig
Stevioside	0	163 $\pm$ 17	163 $\pm$ 18	156 $\pm$ 17	184 $\pm$ 10	154 $\pm$ 11
	12.5	142 $\pm$ 18	141 $\pm$ 6	147 $\pm$ 9	135 $\pm$ 4	137 $\pm$ 2
	25.0	134 $\pm$ 14	131 $\pm$ 4	138 $\pm$ 2	139 $\pm$ 9	129 $\pm$ 10
	50.0	119 $\pm$ 19	124 $\pm$ 2	117 $\pm$ 4	131 $\pm$ 5	102 $\pm$ 13
Steviol	0	163 $\pm$ 17	163 $\pm$ 18	156 $\pm$ 17	184 $\pm$ 10	154 $\pm$ 11
	0.25	162 $\pm$ 21	174 $\pm$ 14	193 $\pm$ 6	172 $\pm$ 7	156 $\pm$ 13
	0.50	138 $\pm$ 15	150 $\pm$ 18	188 $\pm$ 3	165 $\pm$ 18	141 $\pm$ 8
	0.75	124 $\pm$ 17	142 $\pm$ 13	131 $\pm$ 6	150 $\pm$ 16	114 $\pm$ 1
	1.0	120 $\pm$ 13	148 $\pm$ 6	126 $\pm$ 6	145 $\pm$ 14	114 $\pm$ 8
	1.5	101* $\pm$ 15	125 $\pm$ 8	123 $\pm$ 8	127 $\pm$ 10	110 $\pm$ 7
	2.0	92* $\pm$ 10	122 $\pm$ 9	120* $\pm$ 5	108* $\pm$ 5	100* $\pm$ 5
Positive control	μ g/plate					
AFB ₁	0.03	ND	1435 $\pm$ 65	724 $\pm$ 27	1883 $\pm$ 66	2002 $\pm$ 78
NaN ₃	0.50	802 $\pm$ 20	ND	ND	ND	ND

+S9 mix contained 100 μ l/plate of liver S9 fractions from various animal species treated with sodium phenobarbital and 5,6-benzoflavone, and NADPH-generating system.

ND = not determine, * = killing effect

(J. Med. Assoc. Thailand, accepted 1997).

4. การศึกษาฤทธิ์ในการก่อให้เกิดลูกวิรูปของสารสตีวียอล

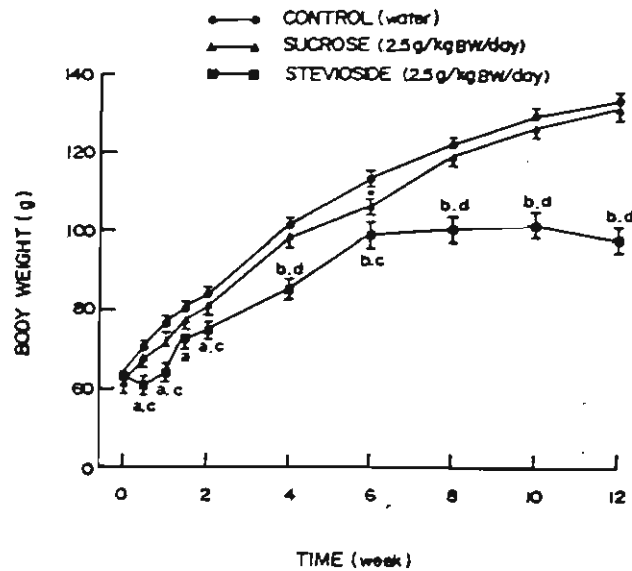
การศึกษาฤทธิ์ในการก่อให้เกิดลูกวิรูปของสารสตีวียอลได้ทำการทดลองในหนูแฮมสเตอร์ที่ตั้งท้องจำนวนกลุ่มละ 12 ถึง 20 ตัว ทำการให้สารสตีวียอลในน้ำมันข้าวโพดขนาดปริมาณ 0, 250, 500, 750 และ 1000 มิลลิกรัม/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม/วัน ทางปากทุกวันจากวันที่ 6 ถึง 10 ของการตั้งท้องและทำการผ่าท้องในวันที่ 14 ของการตั้งท้อง กลุ่มควบคุมที่กำหนดให้มีความผิดปกติของตัวอ่อนจะได้รับเรตินอลปาลมิเตทประเภททรานส์ขนาดปริมาณ 600 มิลลิกรัม/ น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม/วัน ผลการศึกษาพบว่า สารสตีวียอลปริมาณ 750 และ 1000 มิลลิกรัม/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม/วัน ก่อให้เกิดภาวะเป็นพิษในแม่และตัวอ่อนอย่างรุนแรงโดยทำให้น้ำหนักตัวในวันที่ 6 ถึง 14 ของแม่หนูลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ร้อยละของการตายของแม่หนูเพิ่มขึ้น ส่วนจำนวนลูกที่มีชีวิตต่อครอกและน้ำหนักเฉลี่ยของตัวอ่อนลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ กลุ่มสัตว์ทดลองที่ได้รับสารสตีวียอลปริมาณปานกลาง (500 มิลลิกรัม/ น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม/วัน) มีภาวะเป็นพิษของแม่และตัวอ่อนน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับสารสตีวียอลระดับสูงจากการตรวจความผิดปกติของตัวอ่อนทางโครงร่างภายนอก อวัยวะภายในและโครงกระดูก ไม่พบความผิดปกติใดๆที่สัมพันธ์กับระดับของการรับสารสตีวียอล ยกเว้นในกลุ่มที่ได้รับสารสตีวียอลปริมาณ 750 มิลลิกรัม/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม/วัน ซึ่งเป็นภาวะที่พบความเป็นพิษในแม่จะพบลูกที่มีเชื้อหุ้มสมองขึ้นเป็นถุงน้ำจากศีรษะทางด้านบน 1 ตัว จากผลการทดสอบประกอบกับการพิจารณาถึงสภาพการปลดภาวะความเป็นพิษต่อแม่และลูก การศึกษาครั้งนี้แสดงให้เห็นว่า สารสตีวียอลขนาด 250 มิลลิกรัม/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม/วัน เป็นขนาดที่ให้เข้าไปแล้วไม่มีผลต่อความเป็นพิษต่อแม่และตัวอ่อนหนูแฮมสเตอร์เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ระดับการรับสารสตีวียอลขนาดนี้เทียบได้รับการรับสารหวานสตีวิโอไซด์ขนาดประมาณ 625 มิลลิกรัม/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม/วัน ซึ่งเป็นปริมาณที่มากกว่าปริมาณที่ยินยอมให้มีการบริโภคสารหวานสตีวิโอไซด์ในคน (7.938 มิลลิกรัม/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม/วัน) ประมาณ 80 เท่า

5. การศึกษาถึงผลของสารหวานสตีวิโอไซด์ต่อหน้าที่การทำงานของระบบทางเดินอาหาร

เนื่องจากสารหวานสตีวิโอไซด์เมื่อรับประทานเข้าไปจะไปสัมผัสกับทางเดินอาหารก่อนดังนั้นในการศึกษานี้ต้องการดูว่าสารหวานสตีวิโอไซด์ในขนาดปริมาณที่สูงเมื่อป้อนเข้าไปทางปากจะไปมีผลต่อหน้าที่การทำงานของสรีรวิทยาของลำไส้เล็กได้หรือไม่ โดยจะทำการศึกษาในหนูแฮมสเตอร์ ผลการทดลองพบว่า สารหวานสตีวิโอไซด์ในขนาดปริมาณ 500 และ 1000 มิลลิกรัม/น้ำหนักหนู 1 กิโลกรัม/วัน โดยทำการป้อนให้กินทุกวันเป็นเวลานาน 12 สัปดาห์ จะไม่มีผลต่อการเจริญเติบโตของสัตว์ทดลอง แต่ถ้าป้อนสารหวานสตีวิโอไซด์ในขนาดปริมาณ 2500 มิลลิกรัม/น้ำหนักหนู 1 กิโลกรัม/วัน ซึ่งเป็นปริมาณที่สูงมากให้แก่สัตว์ทดลองทุกวันเป็นเวลา 12 สัปดาห์ พบว่าน้ำหนักสัตว์ทดลองจะลดลง

อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม (รูปที่ 1) ซึ่งปริมาณสารหวานสตีวิโอไซด์ที่ให้ในการทดลองครั้งนี้จะสูงมากเมื่อเปรียบเทียบกับปริมาณสารหวานสตีวิโอไซด์ที่คนญี่ปุ่นรับประทานเข้าไปในแต่ละวัน คือประมาณ 2-4 มิลลิกรัม/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม สารหวานสตีวิโอไซด์ในขนาดปริมาณสูงดังกล่าวข้างต้นไม่มีผลต่อน้ำหนักและความยาวของลำไส้เล็กรวมทั้งการทำงานของเอนไซม์บนผนังบรัสเซอร์เคอร์ของลำไส้เล็ก เช่น แลคเตส และมอลเตส แต่พบว่าสารหวานสตีวิโอไซด์ในขนาดปริมาณตั้งแต่ 1000 มิลลิกรัม/น้ำหนักหนู 1 กิโลกรัม/วัน เมื่อให้กินทุกวันเป็นเวลานาน 12 สัปดาห์สามารถไปกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ซูเครสได้มากกว่าที่เกิดจากการกระตุ้นด้วยน้ำตาลซูโครสโดยตรง(ตารางที่ 4) ซึ่งมีผลในการกระตุ้นการเปลี่ยนจากน้ำตาลซูโครสให้เป็นน้ำตาลฟรุคโตสและกลูโคสได้รวดเร็วมากยิ่งขึ้น เหตุผลของสารหวานสตีวิโอไซด์สามารถกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ซูเครสยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด สำหรับผลของสารหวานสตีวิโอไซด์ต่อการดูดซึมน้ำตาลกลูโคสของลำไส้เล็กพบว่า สารหวานสตีวิโอไซด์ในปริมาณ 500 และ 1000 มิลลิกรัม/น้ำหนักหนู 1 กิโลกรัม/วัน ไม่มีผลต่อการดูดซึมน้ำตาลกลูโคสแต่ในขนาดปริมาณ 2500 มิลลิกรัม/น้ำหนักหนู 1 กิโลกรัม/วัน ให้กินติดต่อกันเป็นเวลา 12 สัปดาห์พบว่า จะสามารถยับยั้งการดูดซึมน้ำตาลกลูโคสจากลำไส้เล็ก(รูปที่ 2) ซึ่งผลการยับยั้งน้ำตาลกลูโคสจากสารหวานสตีวิโอไซด์ในขนาดปริมาณสูงเป็นผลเนื่องจากสารหวานสตีวิโอไซด์ไปยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ Na^+/K^+ ATPase และไปรบกวนโครงสร้างของเซลล์ดูดซึมโดยเฉพาะในบริเวณผนังบรัสเซอร์เคอร์ของลำไส้เล็ก

นอกจากนี้ยังศึกษาถึงผลของสารหวานสตีวิโอไซด์ในขนาดปริมาณสูงว่าสามารถไปรบกวนการดูดซึมน้ำตาลกลูโคสในกรณีที่ให้ไปด้วยกัน ทำการศึกษาโดยการแยกเอาลำไส้เล็กออกมาและนำมาใส่ในหลอดทดลองที่มีทั้งน้ำตาลกลูโคสและสารหวานสตีวิโอไซด์ในขนาด 5 mM (หรือ 400 mg%) ซึ่งเป็นปริมาณที่สูงมากเมื่อเทียบกับปริมาณสารหวานสตีวิโอไซด์ที่ใส่ลงในอาหารในประเทศญี่ปุ่น เช่น ในไอศกรีม 5 mg% น้ำผลไม้ 7 mg% และน้ำดื่มอัดลม 7 mg% เป็นต้น ผลการทดลองพบว่าสารหวานสตีวิโอไซด์ขนาดปริมาณ 5 mM ไม่มีผลในการไปรบกวนการดูดซึมน้ำตาลกลูโคสจากลำไส้เล็ก

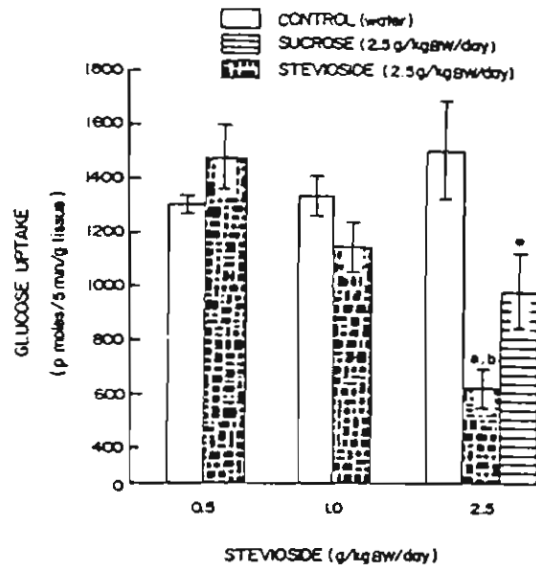


รูปที่ 1 แสดงถึงผลของสารหวานสตีวิโอไซด์ที่ป้อนให้สัตว์ทดลองกินทุกวันในขนาดปริมาณ 2.5 กรัม/น้ำหนักหนู 1 กิโลกรัม/วัน เป็นเวลานาน 12 สัปดาห์ (Nutrition Res. 14: 1711-1720, 1994)
^a $p < 0.01$, ^b $p < 0.001$ เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มควบคุม(น้ำ)กับกลุ่มสารหวานสตีวิโอไซด์
^c $p < 0.05$, ^d $p < 0.001$ เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มควบคุม(ซูโครส)กับกลุ่มสารหวานสตีวิโอไซด์

ตารางที่ 4 ผลของสารหวานสตีวิโอไซด์ในขนาดปริมาณต่างๆต่อความยาวและน้ำหนักของลำไส้เล็ก และการทำงานของเอนไซม์โคไลแคโรเลสในบริเวณผนังบริสเบอร์เคอร์ของลำไส้เล็ก (Nutrition Res. 14: 1711-1720, 1994)

Treatment	Small intestine		Disaccharidases activity (I.U./g protein) ^a		
	Weight (g/100 g BW)	Length (cm/100 g BW)	Lactase	Maltase	Sucrase
Control	1.54 ± 0.07	38.4 ± 0.5	17.9 ± 0.7	7627 ± 529	436 ± 13
Stevioside (0.5 g/kg BW/day)	1.56 ± 0.06	39.0 ± 0.3	18.7 ± 0.6	7203 ± 329	444 ± 21
Control	1.61 ± 0.03	39.6 ± 0.3	18.0 ± 1.0	6980 ± 279	464 ± 10
Stevioside (1 g/kg BW/day)	1.68 ± 0.03	39.1 ± 0.4	17.8 ± 0.4	7309 ± 499	589 ± 20 ^{***}
Control	1.48 ± 0.04	40.3 ± 1.0	18.9 ± 1.7	7257 ± 387	467 ± 20
Sucrose (2.5 g/kg BW/day)	1.55 ± 0.05	39.3 ± 1.2	14.0 ± 2.7	8259 ± 721	527 ± 38
Stevioside (2.5 g/kg BW/day)	1.57 ± 0.06	41.2 ± 1.2	16.7 ± 0.8	8697 ± 516	651 ± 38 ^{***, #}

^a Units of disaccharidase activity were defined as μ moles of substrate hydrolyzed /min / g protein. Significant values are indicated by asterisks : ^{***} $p < 0.001$ compared between control (water) and stevioside ; [#] $p < 0.05$ compared between control (sucrose) and stevioside. Values are means $\pm$ S.E. of 12-15 hamsters.



รูปที่ 2 ผลของสารหวานสติวไอไซด์ในขนาดปริมาณต่างๆที่ป้อนให้สัตว์ทดลองกินทุกวันเป็นเวลานาน 12 สัปดาห์ต่อการดูดซึมน้ำตาลกลูโคสในบริเวณลำไส้เล็ก (Nutrition Res. 14: 1711-1720, 1994)

ผลการทดลองดังกล่าวสรุปออกมาได้ดังนี้

1) ค่า LD_{50} ของสารหวานสติวไอไซด์ในหนูแฮมสเตอร์ หนูพุก และหนูถีบจักรทั้งเพศผู้และเพศเมียมีค่ามากกว่า 15 กรัม/น้ำหนักหนู 1 กิโลกรัม เมื่อให้เข้าไปทางปาก ซึ่งอาจจะถือได้ว่าสารหวานสติวไอไซด์บริสุทธิ์นั้นไม่เป็นพิษต่อสัตว์ทดลองในกรณีของการเกิดพิษอย่างเฉียบพลัน (acute effect)

2) การให้สารสติวอลในอาหารแล้วให้หนูแฮมสเตอร์กินตลอดช่วงชีวิตทั้งเพศผู้และเพศเมียพบว่า สารสติวอลในขนาดปริมาณดังกล่าวไม่มีผลต่อช่วงชีวิตเฉลี่ย น้ำหนักตัว ผลการตรวจทางชีวเคมีในเลือด ผลการตรวจวิเคราะห์ปัสสาวะและอุบัติการณ์มะเร็งในเนื้อเยื่อชนิดต่างๆเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม

3) สารหวานสติวไอไซด์และสารสติวอลในขนาดปริมาณสูงที่ใช้ในการทดลองครั้งนี้ไม่มีฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์ต่อแบคทีเรีย *S.typhimurium* TA 98 และ TA 100 ทั้งที่มีและไม่มีเอนไซม์จากตับของหนูพุก หนูถีบจักร หนูแฮมสเตอร์ และหนูตะเภา และนอกจากนี้สารหวานสติวไอไซด์และสารสติวอลในขนาดปริมาณสูงไม่สามารถชักนำให้จำนวน PCE จากไขกระดูกมีไมโครนิวเคลียสเพิ่มขึ้นในหนูแฮมสเตอร์ หนูพุก และหนูถีบจักรเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม

4) การให้สารสติวอลในปริมาณ 250 มิลลิกรัม/น้ำหนักหนู 1 กิโลกรัมในหนูแฮมสเตอร์ที่ดื่มน้ำตั้งแต่วันที่ 6-10 พบว่าไม่มีผลต่อความเป็นพิษต่อแม่และตัวอ่อนเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ซึ่งปริมาณของสารสติวอลดังกล่าวเมื่อเทียบกับปริมาณของสารหวานสติวไอไซด์ที่กินเข้าไปในสัตว์ทดลองจะเทียบได้ประมาณ 80 เท่าของปริมาณที่ยินยอมให้มีการบริโภคของสติวไอไซด์ในคนต่อวัน (ADI ในคน = 7.938 มิลลิกรัม/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม/วัน)

ทดลองจะเทียบได้ประมาณ 80 เท่าของปริมาณที่ยินยอมให้มีการบริโภคของสตีวิโอไซด์ในคนต่อวัน (ADI ในคน = 7.938 มิลลิกรัม/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม/วัน)

5) การให้สารหวานสตีวิโอไซด์ในขนาดปริมาณสูงถึง 500 และ 1000 มิลลิกรัม/น้ำหนักหนู 1 กิโลกรัม/วัน ให้กินทุกวันเป็นเวลา 12 สัปดาห์พบว่าไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงหน้าที่ทางสรีรวิทยาของระบบทางเดินอาหารโดยเฉพาะลำไส้เล็ก แต่ถ้าให้กินขนาดปริมาณ 2500 มิลลิกรัม/น้ำหนักหนู 1 กิโลกรัม/วัน ซึ่งเป็นปริมาณที่สูงมาก เป็นเวลา 12 สัปดาห์ จะมีผลไปรบกวนการดูดซึมของน้ำตาลกลูโคสในบริเวณลำไส้เล็กและทำให้การเจริญเติบโตลดลง

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณ ดร.ด้วง พุทธสุร ที่ช่วยหาเปอร์เซ็นต์ความบริสุทธิ์ของสารหวานสตีวิโอไซด์และสารสตีวียอลในการทดลองครั้งนี้และขอขอบคุณ คุณพิลา แก้วรากมุก และ คุณสุพัตรา เทพบุญชร และคุณสุริยศักดิ์ กาญจนสถิตย์ ที่มีส่วนร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้ สารหวานสตีวิโอไซด์ได้รับความอนุเคราะห์จากสำนักงานค้นคว้าวิจัยสมุนไพรไทย อ.แม่แตง จ.เชียงใหม่ ขอขอบคุณ คุณชลลดา ยี่สาพิยะที่ช่วยพิมพ์ต้นฉบับนี้ ท้ายนี้ขอขอบคุณสำนักงานพัฒนาวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีแห่งชาติ สำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ และมหาวิทยาลัยมหิดลที่ให้ทุนสนับสนุนในการวิจัยครั้งนี้

เอกสารอ้างอิง

1. C. Toskulkao, L. Chaturat, P. Temcharoen and T. Glinsukon. Acute toxicity of stevioside, a natural sweetener, and its metabolite, steviol, in several animal species. *Drug Chem. Toxicol.* 20: 31-44 (1997).
2. S. Klongpanichpak, P. Temcharoen, C. Toskulkao, S. Apibal and T. Glinsukon. Lack of mutagenicity of stevioside and steviol in *Salmonella typhimurium* TA 98 and TA 100. *J. Med. Assoc. Thailand* (accepted, 1997).
3. C. Toskulkao, M. Sutheerawattananon, C. Wanichanon, P. Saitongdee, and M. Suttajit. Effects of stevioside and steviol on intestinal glucose absorption in hamsters. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 41: 105-113 (1995).
4. C. Toskulkao, and M. Sutheerawattananon. Effects of stevioside, a natural sweetener, on intestinal glucose absorption in hamsters. *Nutrition Res.* 14: 1711-1720 (1994).
5. C. Toskulkao, W. Deechakawan, V. Leardkamolkarn, D. Buddhasukh and T. Glinsukon. The low calorie natural sweetener stevioside: Nephrotoxicity to urinary enzyme excretion in the rat. *Phytotherapy Res.* 8: 281-286 (1994).

6. M. Suwannatrai. Micronucleus and carcinogenicity study of steviol in hamsters. MS Thesis, Mahidol University (1996).
 7. C. Wasuntarawat. Teratogenic test of steviol in the hamster. MS Thesis, Mahidol University (1995).
 8. S. Klongpanichpak. Metagenic tests of steviol and stevioside. MS Thesis, Mahidol University (1995).
 9. L. Chaturat. Acute toxicity and carcinogenicity study of steviol in hamsters. MS Thesis, Mahidol University (1995).
 10. M. Usami, K. Sakemi, K. Kawashima, M. Tsuda and Y. Ohno. Teratogenicity study of stevioside in rats. Bulletin Natl. Institute Hygienic Sci. 113: 31-35 (1995).
 11. L. Xili, B. Chengjiany, X. Eryi, S. Reiming, W. Haodong and H. Zhiyian. Chronic oral toxicity and carcinogenicity study of stevioside in rats. Fd. Chem. Toxicol. 30: 957-965(1992).
-

การศึกษาฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์และฤทธิ์ก่อมะเร็งของสารสกัดหญ้าหวานและ ผลิตภัณฑ์จากหญ้าหวาน

อ. รวีวรรณ พัวธนาโชคชัย, รศ. ดร. อุษณีย์ วินิจเขตคำนวน, รศ. ดร. โมตรี สุทธจิตต์
ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

หญ้าหวานเป็นพืชที่ใช้กันมานานของคนในประเทศแถบละตินอเมริกา การศึกษาทางด้านวิทยาศาสตร์เกี่ยวกับหญ้าหวานได้เริ่มศึกษาประมาณ 100 ปีแล้ว สำหรับการศึกษากิจกรรมก่อกลายพันธุ์ของหญ้าหวานและผลิตภัณฑ์ของมัน เริ่มต้นประมาณปี ค.ศ. 1976(พ.ศ. 2519) บริษัท Tama Biochemical Research ได้นำสารสกัดหญ้าหวานและ Stevia (ชื่อทางการค้า) ให้กับมูลนิธิศูนย์ความปลอดภัยในอาหารและสารเคมี สถาบันวิจัยฮาดาโน ประเทศญี่ปุ่น (Foundation Food and Chemicals Safety Research Center, Hatano Research Institute) ทำการทดสอบก่อนนำออกวางจำหน่ายในประเทศ ซึ่งได้รายงานเกี่ยวกับผลการทดสอบผลการเปลี่ยนแปลงยีน หรือฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์ในแบคทีเรียชัลโมเนลลา ธัยฟิมิวเรียมสายพันธุ์ต่าง ๆ ดังนี้ TA 1535, TA 100, TA 1537, TA 98 ทั้งในสภาวะที่มีและไม่มีเอนไซม์จากคัมหนูกระดุน (S9 mix) พบว่าสารสตีวียอไซด์ และ Stevia ที่มีปริมาณ 10 มิลลิกรัมถึง 100 กรัม ไม่เพิ่มจำนวนแบคทีเรียที่กลายพันธุ์ เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม นั่นคือ สารสตีวียอไซด์ และ Stevia ของบริษัท Tama Biochemical Research ไม่แสดงฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์ในแบคทีเรียที่ทดสอบดังกล่าว

นอกจากนี้ในปี ค.ศ. 1978 (พ.ศ. 2521) ได้มีผลการทดลองจากมูลนิธิศูนย์ความปลอดภัยในอาหารและสารเคมี สถาบันวิจัยฮาดาโนซึ่งรายงานแก่ The Japan Stevia Council ว่า สารสตีวียอไซด์ ความเข้มข้น 1 ถึง 1000 ไมโครกรัม ไม่แสดงฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์ในแบคทีเรียชัลโมเนลลา ธัยฟิมิวเรียมสายพันธุ์ TA 1538, TA 100 TA 1537 และ TA98 ทั้งในสภาวะที่มีและไม่มีเอนไซม์จากคัมหนูกระดุน (S9 mix) และยังมีกลุ่มนักวิจัยในประเทศญี่ปุ่นอีกหลายกลุ่มที่ทดสอบฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์ Crude extract, Crude product และสตีวียอไซด์ในแบคทีเรียชัลโมเนลลา ธัยฟิมิวเรียม (Ames test) ที่พบว่าสารทดสอบทั้งหมดไม่แสดงฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์ ยกเว้นกลุ่มของ Takie Yabagi แห่งสถาบันวิจัยแห่งชาติ ประเทศญี่ปุ่น ที่รายงานว่า crude product มีฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์เล็กน้อยในแบคทีเรียสายพันธุ์ TA100 ในสภาวะที่มีเอนไซม์กระดุน

จากการทดลองฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์ แบบ Rec-assay ซึ่งใช้แบคทีเรียบาซิลลัสในสภาวะที่มีและไม่มีเอนไซม์กระดุน โดยกลุ่มนักวิจัยในประเทศญี่ปุ่น 3 แห่งพบว่า ทั้ง crude extract, crude product และสตีวียอไซด์ ไม่แสดงฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์ในแบคทีเรียดังกล่าว

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาเกี่ยวกับผลของ crude product และสตีวิโอไซด์ ต่อการแตกหักของโครโมโซมของหนู rat และโครโมโซมจาก fibroblast ที่ได้จากการก และไม่มีผลต่อ sister chromatid exchange แต่พบว่าส่วน crude product มีผลต่อการแตกหักโครโมโซมจาก fibroblast ที่ได้จากปอดของหนู Chinese hamster

- อย่างไรก็ตามไม่พบว่าทั้ง crude extract และสตีวิโอไซด์ ก่อให้เกิดการกลายใน Oocyte ของ silkworm สำหรับการทดสอบ Dominant lethality test ของ crude product ที่ให้แก่หนู mice ซึ่งมีความเข้มข้น 10, 15, และ 20 กรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัวพบว่าที่ความเข้มข้น 15 กรัมต่อกิโลกรัม มีแนวโน้มที่จำนวนการฝังของตัวอ่อนลดลงเล็กน้อยแต่ตัวอ่อนมีลักษณะปกติ สำหรับที่ความเข้มข้นอื่นๆ ไม่มีผลการฝังตัวและความผิดปกติของตัวอ่อน

Okamoto, H. นักวิจัยชาวญี่ปุ่นและคณะ ในปี ค.ศ. 1983 (พ.ศ. 2526) ได้ทำการศึกษาผลการยับยั้งเอนไซม์ ornithine carboxylase (ODC) ในผิวหนังหนู mice และการเพิ่มจำนวน Epstein-Barr virus associate early antigen (EBV-EA) ที่อยู่ใน Raji cell ที่เหนี่ยวนำโดยสารส่งเสริมการเกิดมะเร็ง ที่มีชื่อว่า TPA โดยทำการศึกษาในสารที่รบกวนหลาย ๆ ชนิดรวมทั้งสตีวียอล ปกติเอนไซม์ ODC ในผิวหนัง และ EBV-EA ใน Raji cell จะเพิ่มขึ้นโดยสารส่งเสริมมะเร็ง (Tumor promotor) แต่จากการทดลองนี้พบว่าสตีวียอล ลดการทำงานของเอนไซม์ ODC ในผิวหนังและลดจำนวน EBV-EA จึงแสดงถึงสตีวียอล มีแนวโน้มยับยั้งการส่งเสริมการเกิดมะเร็ง (Tumor promotion) ทั้งจากการทดลองทั้งในสิ่งมีชีวิต (in vivo) และในหลอดทดลอง (in vitro)

ในปี ค.ศ. 1984 (พ.ศ. 2527) Hagiwara, A. นักวิจัยชาวญี่ปุ่นและคณะ ได้ทำการศึกษาผลของสารที่ให้รบกวนต่อการเกิดมะเร็งกระเพาะปัสสาวะในหนู F344 rat ซึ่งจากการทดลองที่ผ่านมาพบว่าสารที่ให้รบกวน ได้แก่ Saccharin และ Cyclamate ทำให้เกิดและส่งเสริมมะเร็งกระเพาะปัสสาวะ จึงทำการทดสอบในสารที่รบกวนชนิดอื่นบ้าง จากการทดลองนี้ใช้สาร N-butyl N-(4-hydroxybutyl)-nitrosamine หรือ BBN เป็นสารก่อมะเร็งกระเพาะปัสสาวะ แล้วให้สตีวิโอไซด์ในน้ำดื่ม 0.01% เป็นเวลา 32 สัปดาห์ พบว่าสตีวิโอไซด์ไม่ช่วยส่งเสริมการเกิดมะเร็งกระเพาะปัสสาวะจากสาร BBN และนอกจากนี้หนูที่ได้รับสตีวิโอไซด์เพียงอย่างเดียวในเวลาเท่ากัน ก็ไม่พบความผิดปกติทางพยาธิสภาพของทางเดินปัสสาวะหรือมะเร็งกระเพาะปัสสาวะ

ต่อมาในปี ค.ศ. 1985 (พ.ศ. 2528) Pezzuto, J.M และคณะ ซึ่งเป็นกลุ่มนักวิจัยอเมริกัน พบว่าสตีวิโอไซด์ไม่มีฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์ในเซลล์ไมเนลลา รัยฟิมิวเรียม สายพันธุ์ TM 677 (Forward mutation assay) ทั้งในสถานะที่มีและไม่มีเอนไซม์กระตุ้นแต่สำหรับมีสตีวียอล แสดงฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์ในแบคทีเรียดังกล่าว ในภาวะที่มีเอนไซม์จากตับหนูกระตุ้น

ในปีต่อมา (พ.ศ. 2529) Pezzuto, JM และคณะ ได้ทำการศึกษาคือเกี่ยวกับฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์ของสตีวียอลที่ให้ผลบวกเมื่อทดสอบในสถานะที่มีเอนไซม์จากตับหนูกระตุ้น ซึ่งในส่วนนี้คณะวิจัยจึง

คิดว่าเอนไซม์ใน Cytochrome P450 ที่อยู่ในส่วนไมโครโซมของตับหนู น่าจะมีบทบาทในการเปลี่ยน สตีวียอลในรูปแบบที่ไม่แสดงฤทธิ์ (Promutagen) เป็นรูปแบบที่แสดงฤทธิ์ (Ultimate mutagen) โดยเฉพาะการ เปลี่ยนสตีวียอลที่อยู่ในรูป epoxide โดยคณะวิจัยได้ใช้เอนไซม์ epoxide hydrolase ในการทดลองครั้งนี้ ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่จะกำจัด Ultimate form ของสารพิษในรูป Epoxide ให้หมดฤทธิ์ได้ แต่ผลการ ทดลองพบว่าเอนไซม์ชนิดนี้ไม่สามารถยับยั้งฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์ในสตีวียอลได้ คณะวิจัยจึงได้วิจารณ์ ผลการทดลองครั้งนี้ว่าสตีวียอลในรูปแบบ Ultimate mutagen ไม่ได้เป็น substrate ของเอนไซม์นี้

สำหรับในประเทศไทย ปี ค.ศ. 1988 (พ.ศ. 2531) จิตติมา พิมบัว ได้ศึกษาฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์ ของสตีวียอลและสตีวียอลที่ทดสอบในแบคทีเรียชัลโมเนลล่า รัยฟิมิวเรียม TA98, TA100 และ TM677 ซ้ำอีกครั้ง แต่ใช้เอนไซม์จากตับของสัตว์ชนิดต่าง ๆ รวมทั้งจากตับคนด้วย ผลการทดลองพบ ว่า สตีวียอลไม่มีฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์ต่อแบคทีเรียทุกสายพันธุ์ ทั้งในสถานะที่มีและไม่มีเอนไซม์จาก ตับ แต่ สตีวียอลแสดงฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์เฉพาะสายพันธุ์ TM677 ซึ่งให้ผลเหมือนกับของ Pezzuto และคณะในปี ค.ศ. 1985

หลังจากนั้นในปี ค.ศ. 1989 (พ.ศ. 2532) Matsui, M. และคณะ กลุ่มนักวิจัยญี่ปุ่นได้ตั้งข้อ สงเกตว่า ทำไมสตีวียอล จึงแสดงฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์เฉพาะในระบบ Forward mutation assay เท่านั้น แต่ไม่พบในระบบ Reverse mutation assay (Ames test) ซึ่งอาจจะเป็นไปได้ว่าสตีวียอลในรูปแบบ (ultimate steviol) ที่เกิดหลังจากกระตุ้นด้วยเอนไซม์จากตับ สามารถเหนี่ยวนำให้เกิดการกลายพันธุ์ แบบ deletion หรือ insertion ของคู่เบสในดีเอ็นเอมากกว่า 1 คู่เบส จึงทำให้ไม่สามารถตรวจสอบใน Ames test ได้ อย่างไรก็ตามคณะวิจัยได้ศึกษาซ้ำอีก โดยการนำดีเอ็นเอของแบคทีเรีย TM677 มาย่อย ด้วย restriction enzymes หลาย ๆ ชนิด แล้วใช้ยีน gpt จาก E. coli ที่จำเพาะกับยีนที่ควบคุมการสร้าง เอนไซม์ที่ใช้ในการสัง 8-azaguanine เข้าเซลล์เป็นตัวจับ ผลการทดลองพบว่าส่วนที่อนดีเอ็นเอที่ถูก ย่อยในแบคทีเรีย TM677 กลุ่มควบคุม และ TM677 กลุ่มที่เติมสตีวียอลไม่มีความแตกต่างกัน นั้น แสดงว่าสตีวียอลไม่น่าจะมีผลทำให้เกิดการกลายพันธุ์ในแบคทีเรีย TM677 แต่สาเหตุที่พบว่าสตีวียอล แสดงฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์ในแบคทีเรีย TM677 ยังไม่กระจ่างชัด

จนกระทั่ง ในปี ค.ศ. 1991 (พ.ศ. 2534) Procinska, E. และคณะ เป็นกลุ่มนักวิจัยประเทศ อังกฤษ ได้มีข้อเสนอว่าการนำเสนอของ Pezzuto และคณะในปี ค.ศ. 1985 นั้น มีความผิดพลาดใน การแปลผลค่า mutant fraction จึงทำให้ดูเหมือนว่าค่าเพิ่มขึ้นเป็นสัดส่วนกับความเข้มข้นสตีวียอล แต่ การทดลองนี้ไม่ได้นำเสนอ % ความอยู่รอดของแบคทีเรีย ซึ่งแปรผกผันกับความเข้มข้นของสตีวียอล มาเกี่ยวข้องในการแปลผล ดังนั้น Procinska, E. และคณะ จึงได้หาค่า Mutant colonies ใหม่ โดยนำ ค่า Mutant fraction มาคูณกับ % ความอยู่รอดของแบคทีเรีย ซึ่งเป็นค่าที่แท้จริงกว่า ทำให้ผลการ ทดลองของ Pezzuto และคณะที่ได้ไม่มีความแตกต่างกันในแต่ละความเข้มข้น (รายละเอียดอยู่ใน เอกสารหมายเลข 1)

ในปี ค.ศ. 1993 (พ.ศ. 2536) ไมตรี สุทธจิตต์ และคณะ พบว่าสตีวียอลที่ความเข้มข้น 1-20 มิลลิกรัมต่อจานอาหารเลี้ยงเชื้อไม่มีฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์ต่อแบคทีเรียสายพันธุ์ TA98 และ 100 ทั้งในสถานะที่มีและไม่มีเอนไซม์ และพบว่าสตีวียอล 0.1-0.2 มิลลิกรัม ไม่ทำให้โครโมโซมจากลิมโฟซัยท์คนแตกหัก

ในปี ค.ศ. 1992 (พ.ศ. 2535) ได้มีรายงานของ Xili, L. และคณะ ที่ทดลองในหนู rat พันธุ์ F344 ทั้งตัวผู้และตัวเมีย โดยให้สตีวียอล (บริสุทธิ์ 85%) ที่ความเข้มข้น 0-1.2% ในอาหารเป็นเวลา 2 ปี พบว่าทุกกลุ่มที่ได้รับสตีวียอล ไม่มีความแตกต่างในด้านน้ำหนักตัว ค่าชีวเคมีในเลือดและปัสสาวะ และอายุขัย เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม นอกจากนี้พบว่าสตีวียอลที่ไม่มีความสัมพันธ์ต่อความเปลี่ยนแปลงพยาธิสภาพในเนื้อเยื่อต่าง ๆ ของหนู

ต่อมาในปี ค.ศ. 1997 (พ.ศ. 2540) Toyoda, K. และคณะ ได้ทำการทดลองคล้ายกับของ Xili, L. และคณะ แต่ใช้สตีวียอล (บริสุทธิ์ 95.6%) ผสมในอาหารปริมาณ 2.5 และ 5% เป็นเวลา 2 ปี พบว่าน้ำหนักตัวของกลุ่มที่ได้รับสตีวียอลน้อยกว่ากลุ่มควบคุมเล็กน้อย และไม่มีผลต่อการเกิดพยาธิสภาพมะเร็ง (Neoplastic lesion) ในอวัยวะต่าง ๆ นอกจากนี้ยังลดอุบัติการณ์การเกิด mammary adenomas ในหนูเพศเมีย และลดความรุนแรงของ chronic nephropathy ในหนูเพศผู้ ดังนั้นจากการทดลองทั้ง 2 การทดลองอาจสรุปได้ว่าสตีวียอล ไม่ทำให้เกิดมะเร็งในสัตว์ทดลอง

จากผลการวิจัยเกี่ยวกับฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์และก่อมะเร็ง ที่มีการทดลองจากอดีตถึงปัจจุบันเป็นเวลา รวม 20 ปีของหญ้าหวานและผลิตภัณฑ์ของมัน มีรายงานที่สำคัญของ Pezzuto และคณะในปี 1985 เท่านั้นที่ให้ผลการทดลองที่ขัดแย้งกับนักวิจัยกลุ่มอื่น อย่างไรก็ตามการนำเอาผลการทดลองนี้มาเป็นประเด็นสำคัญที่ชี้ให้เห็นถึงพิษของผลิตภัณฑ์จากหญ้าหวานนั้นเพียงพอแล้วหรือไม่ และต่อมาก็มีนักวิจัยทั้งในกลุ่มอังกฤษและญี่ปุ่น ที่ให้ความสำคัญของการทดลองนี้ และมีการศึกษาค้นคว้าจนพบว่า ผลิตภัณฑ์จากหญ้าหวานไม่มีฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์ในแบคทีเรีย TM677 และในผลการทดลองของ Pezzuto ในปี 1986 เอง อาจเป็นเครื่องช่วยยืนยันความผิดพลาดของกลุ่มวิจัยเอง ในกรณีการศึกษาผลการทำงานเอนไซม์ epoxide hydrolase โดยกลุ่มวิจัยคาดว่าเพื่อใช้เอนไซม์นี้แล้วจะช่วยให้การลดฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์ของสตีวียอลได้เช่นเดียวกับสารก่อกลายพันธุ์ชื่อ Benzo(a)pyrene แต่ผลการทดลองที่เกิดขึ้นไม่ได้เป็นดังคาด โดยกลุ่มวิจัยวิจารณ์ผลการทดลองว่าอาจเนื่องจากสตีวียอลในรูปก่อกลายพันธุ์ (ultimate steviol) ไม่เป็น substrate ของเอนไซม์นี้ แต่ถ้ามองอีกแง่หนึ่งว่า ถ้าสตีวียอลไม่มีฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์ ดังนั้นเอนไซม์นี้จึงไม่ช่วยในการลดฤทธิ์ดังกล่าวได้ แต่ขณะนี้เราทราบว่าความผิดพลาดนั้นอยู่ที่การแปลผลการทดลอง ดังนั้นจึงเป็นเหตุผลที่ทำให้การวิจัยของจิตติมา พิมบัว จึงให้ผลบวกเช่นเดียวกับ Pezzuto และคณะ

อย่างไรก็ตามสารก่อกลายพันธุ์ไม่จำเป็นสารก่อมะเร็งเสมอไป มีเพียง 50-60% ของสารก่อกลายพันธุ์เท่านั้นที่เป็นสารก่อมะเร็ง จากงานวิจัยอื่นๆยังพบว่ามีสารก่อกลายพันธุ์จำนวนมากในพืช

ที่ไม่มีฤทธิ์ก่อมะเร็งในสัตว์ทดลอง เช่น Quercetin และเมื่อเร็วๆ นี้มีการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่าการให้สตีวิโอไซด์ผสมในอาหารแก่หนู rat เป็นเวลานาน 2 ปี หรือเกือบทั้งอายุขัยไม่ก่อให้เกิดมะเร็งในอวัยวะต่างๆ โดยนักวิจัยชาวจีนและญี่ปุ่นในปี พ.ศ. 2535 และ 2540 จากข้อมูลดังกล่าวเพียงพอในการแสดงถึงความปลอดภัยของหญ้าหวานและผลิตภัณฑ์ของมันได้หรือไม่? ถ้าเปรียบเทียบกับผลการทดลองเบื้องต้นในแบคทีเรีย

ขณะนี้นักวิทยาศาสตร์ยังไม่พบพิษร้ายแรงของหญ้าหวานและผลิตภัณฑ์ของมัน ทั้งๆ ที่ความเข้มข้นที่ให้อินสัตว์ทดลองนั้นมีค่อนข้างสูงกว่าปกติวิสัยที่มนุษย์จะนำมาบริโภคในชีวิตประจำวันได้ จึงเป็นจุดหนึ่งที่ควรนำมาพิจารณา และการที่มนุษย์บริโภคสิ่งใดสิ่งหนึ่งจากอาหารหรือยามากเกินไป เช่น การบริโภคสารอาหารประเภทไขมันสัตว์ น้ำมันพืช ก็ยังทำให้อัตราการเกิดโรคมะเร็งเต้านมและลำไส้ใหญ่เพิ่มขึ้น หรือการรับประทานเกลือแกงมากเกินไป จะช่วยส่งเสริมการเกิดโรคมะเร็งกระเพาะอาหาร นอกจากนี้ยังพบว่ามีสารก่อมะเร็งอีกมากมายที่แฝงอยู่ในอาหารที่เรารับประทานกันอยู่ทุกวัน เช่น เกลือไนไตรท์ในแฮม กุนเชียง หมูแฮม เป็นต้น ที่ทำให้เกิดมะเร็งกระเพาะอาหาร หรือสารพิษโรลลีสเตนในปลาเผา เนื้อย่าง ไก่ทอดเกรียมและน้ำมันทอดอาหารที่ใช้หลายๆ ครั้ง ทำให้เกิดมะเร็งทางเดินอาหารและตับ นอกจากนี้ยาคุมกำเนิดพวกเอสโตรเจน ยังก่อให้เกิดมะเร็งเต้านมได้เช่นกัน ถ้าหากเราหรือผู้เกี่ยวข้องรับฟังเพียงข้อมูลเหล่านี้ในแง่ลบโดยขาดการไตร่ตรองด้านดีที่เป็นประโยชน์ก็ต้องทำให้เราคบบริโภคอาหารเหล่านั้นโดยสิ้นเชิงด้วยหรือ

เอกสารอ้างอิง

1. ไมตรี สุทธจิตต์, อัมพวัน อภิสรียะกุล และ รวีวรรณ พัทธนาโชคชัย รายงานการประมวลองค์ความรู้เพื่อเสนอต่อสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย เรื่อง ความปลอดภัยของหญ้าหวานและผลิตภัณฑ์จากหญ้าหวาน ปี พ.ศ. 2538
2. Okumura, M., Fujita, Y., Imamura, M. and Aikawa, K. (1978) studies on the safety of stevioside with rec-assay and reversion test. J. Food Hyg. Soc. Jpn., 19, 486-490.
3. Tama Biochemical Co. Ltd. (1981) Safety of Stevia, Japan, 1-20.
4. Okamoto, H., Yoshida, D., Saito, Y. and Mizusaki, S. (1983) Inhibition of 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate-induced ornithine decarboxylase activity in mouse epidermis by sweetening agents and related compounds. Cancer Lett. 21: 29-35.
5. Hagiwara, A., Fukushima, S., Kitatori, M., Shibata, M. and Ito, N. (1984) Effects of three sweeteners on rat urinary bladder carcinogenesis initiated by N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)-nitrosamine (1984) Gann 75, 763-768.

6. Pezzuto, JM., Compadre, CM., Swanson, SM., Nanayakkara, NPD. and Kinghorn, AD. (1985) Metabolically activated steviol, the aglycone of stevioside, is mutagenic. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 82: 2478-2482.
7. Pezzuto, JM., Nanayakkara, NPD., Compadre, CM., Swanson, SM., Kinghorn, AD., Güenther, TM., Spornins, VL. and Lam, LKT. (1986) Characterization of bacterial mutagenicity mediated by 13-hydroxy-*ent*-kaurenoic acid (steviol) and several structurally-related derivatives and evaluation of potential to induce glutathione S- transferase in mice. *Mutation Res.* 169: 93-103.
8. Pimbua, J. M.Sc. Thesis, Toxicology program, Mahidol University, 1988.
9. Matsui, M., Matsui, K., Nohmi, T., Mizusawa, H. and Ishidate, M. (1989) Mutagenicity of steviol: An analytical approach using the southern blotting system. *Bull. Natl. Inst. Hyg. Sci.* 107: 83-87.
10. Procinska, E., Bridges, BA., and Hanson, JR. (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.
11. Maitree, S., Vinitketkumnien, U., Meevatee, U. and Buddhasukh, D. (1993) Mutagenicity and human chromosomal effect of stevioside, a sweetener from *Stevia rebaudiana* Bertoni. *Environ. Health Persp.* 101(3S) : 53-56.
12. Xili, L., Chengjiany, B., Eryi, X., Reiming, S., Yuengming, W., Haodong, S. and Zhiyian, H. (1992) Chronic oral toxicity and carcinogenicity study of stevioside in rats. *Food Chem. Toxicol.* 30: 957-965.
13. Toyoda, K., Matsui, H., Shoda, T., Uneyama, C., Takada, K. and Takahashi, M. (1997) Assessment of the carcinogenicity of stevioside in F344 rats. *Food Chem. Toxicol.* 35: 597-603.

รูปแบบของหญ้าหวานและผลิตภัณฑ์หญ้าหวาน

ภก.รศ.ดร. จีระเดช มโนสร้อยและภญ.รศ.ดร. อรัญญา มโนสร้อย
ศูนย์วิจัยและพัฒนาวัตถุดิบยา เครื่องสำอางและผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ
หน่วยวิจัยเครือข่าย “การพัฒนาวัตถุดิบยา สเต็มรอยด์-เกลื้อแกงสำหรับฉีด”
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

1. บทนำ

ได้มีการนำหญ้าหวาน (*Stevia rebaudiana* Bertoni) มาใช้เป็นสารให้ความหวานเป็นเวลานานแล้ว ชาวพื้นเมืองในประเทศปารากวัยใช้หญ้าหวานขงในรูปของชา “มะเตะ” (Mate) มาเป็นเวลานานกว่า 400 ปี (1) ซึ่งนอกจากจะใช้ในรูปชาแล้วยังใช้ผสมอาหารและเครื่องดื่มอื่นๆ เพื่อเป็นการให้ความหวานอีกด้วย

เนื่องจากสารสำคัญที่เป็นตัวให้ความหวาน คือ stevioside และ rebaudioside มีความหวานมากกว่าน้ำตาลทราย (sucrose) หลายร้อยเท่า (ตารางที่ 1) และไม่ให้พลังงาน ดังนั้น การนำสารหวานสกัดหรือจากใบหญ้าหวานมาทำเป็นผลิตภัณฑ์ต่าง ๆ นอกจากจะมีประโยชน์ในแง่โภชนาการเช่น ใช้ในผู้ป่วยโรคเบาหวาน ในด้านการทำผลิตภัณฑ์จะช่วยลดขนาดของผลิตภัณฑ์และขนาดภาชนะบรรจุลงได้มาก ทั้งนี้ เนื่องจากปริมาณสารให้ความหวานที่ใช้จะมีปริมาณน้อยกว่าสารหวาน เช่น น้ำตาลที่ใช้ตามปกติมาก

2. การใช้หญ้าหวานในรูปใบ

ใบหญ้าหวานจะประกอบด้วยสารให้ความหวาน 6-10% ดังนั้น จึงสามารถนำใบของหญ้าหวานมาใช้ได้โดยตรง โดยอาจทำในรูปของชาหรือผสมในอาหาร ในรูปแบบของชาจะใช้ผสมกับสมุนไพร เช่น คำฝอย (safflower) กระเจี๊ยบ (roselle petal) ใบมินท์ (mint) และใบมะขามแขก (senna leaves) (2) นอกจากนี้ยังมีการทำในรูปแบบใบบดละเอียดซึ่งสามารถนำไปใส่ในอาหารและเครื่องดื่มต่าง ๆ ได้โดยตรง

ใบหญ้าหวานอาจทำในรูปของเม็ดเพื่อสะดวกต่อการใช้และการบรรจุโดยแต่ละเม็ดจะมีขนาดและน้ำหนักที่เท่ากัน จีระเดช มโนสร้อย ปราโมทย์ ทิพย์ดวงตาและคณะ (3) ได้ศึกษาวิธีการทำหญ้าหวานให้อยู่ในรูปเม็ดและแกรนูล ซึ่งผลของการศึกษาวิจัยมีดังนี้

ตารางที่ 1 ความหวานของสารสำคัญในใบหญ้าหวานเปรียบเทียบกับน้ำตาลทราย (sucrose)

สารหวานจากหญ้าหวาน	ความหวานเปรียบเทียบ (จำนวนเท่าของซูโครส)
Steviol	-
Stevioside	250-300
Steviolbioside	100-125
Rebaudioside A	350-450
Rebaudioside B (dulcoside B)	300-350
Rebaudioside C	0-120
Rebaudioside D	200-300
Rebaudioside E	250-300
Dulcoside A	50-120

2.1 การผลิตใบหญ้าหวานเม็ด

ในการผลิตเม็ดยาจากผงใบหญ้าหวานโดยใช้สารละลายยึดเกาะเป็น 5% polyvinyl pyrrolidone (PVP) แล้วนำแกรนูลที่ได้มาอัดเป็นเม็ดยา นำเม็ดยาที่ได้มาประเมินผลในหัวข้อต่าง ๆ ได้ผลดังนี้

2.1.1 % Yield

$$\begin{aligned}
 \% \text{ Yield} &= \frac{\text{actual yield}}{\text{theoretical yield}} \times 100 \\
 &= \frac{197}{250} \times 100 \\
 &= 78.8\%
 \end{aligned}$$

2.1.2 ระยะเวลาในการแตกตัวของใบหญ้าหวานเม็ด

จากการทดสอบโดยใช้เครื่องวัดการแตกตัวของเม็ดยาคตาม USP ซึ่งใช้เม็ดยา 6 เม็ด พบว่าระยะเวลาในการแตกตัวหมดของเม็ดยาคือ 53.30 นาที

2.1.3 % ความกร่อนของใบหุ้มหวานเม็ด

โดยใช้ใบหุ้มหวานเม็ด 20 เม็ด หมุนในเครื่องหาความกร่อนแบบ Erweka จำนวน 100 รอบ ได้ค่า % ความกร่อน

$$= \frac{4.1125 - 4.095 \times 100}{4.1125} = 0.43\% \text{ ซึ่งไม่เกิน } 0.5\%$$

2.1.4 ความแข็งของใบหุ้มหวานเม็ด

	ความแข็ง (กก.)
Mean $\pm$ SD	3.93 $\pm$ 0.7226

2.1.5 ความแปรปรวนของน้ำหนักใบหุ้มหวานเม็ด

	ความแข็ง (กก.)
Mean $\pm$ SD	0.2047 $\pm$ 0.0066

น้ำหนักเม็ดยาสูงสุด = 0.2149 ก.

น้ำหนักเม็ดยาค่าสุด = 0.1911 ก.

% ของค่าสัมประสิทธิ์ของความแปรปรวนของน้ำหนักใบหุ้มหวานเม็ด (coefficient of variation)

$$= \frac{\text{S.D.}}{\bar{X}} \times 100 = \frac{6.6086 \times 10^{-3}}{0.2047} = 3.23\%$$

2.1.6 ขนาดของใบหุ้มหวานเม็ด

	เส้นผ่าศูนย์กลาง (ชม)	ความหนา (ชม)
Mean $\pm$ SD	0.82955 $\pm$ 0.0018	0.40877 $\pm$ 0.0075

2.2 การผลิตแกรนูลจากผงใบหุ้มหวาน

นำแกรนูลที่ได้จากการใช้สารยึดเกาะ PVP 5% ซึ่งอบแห้งแล้วมาผ่านร่ง # 20 แล้วรกรับด้วยร่ง # 30 ทั้งแกรนูลที่อยู่บนร่ง # 20 และผ่าน # 30 ไป เอาแกรนูลที่ค้างบนร่ง # 30 มาประเมินคุณสมบัติทางกายภาพดังต่อไปนี้

2.2.1. ถ่านมของการไหล

	ถ่านมที่วัดได้ ^(๑)
Mean $\pm$ SD	30 $\pm$ 1.4142

2.2.2 ถ่านการไหลของแกรนูล :

$$14.80 \text{ กรัม/4 วินาที} = 3.7 \text{ กรัม/วินาที}$$

2.3 สรุปผลการศึกษาวิจัย

2.3.1 การผลิตใบหุ้มหวานเม็ดจากผงใบหุ้มหวาน

จากการใช้สารบีดเกาะ 5% PVP ในการผลิตใบหุ้มหวานเม็ดจากผงใบหุ้มหวาน โดยใช้เครื่องคอกเม็ดแบบ rotary พบว่าใบหุ้มหวานเม็ดที่ได้มีคุณสมบัติทางกายภาพที่ดี คือ มีผิวมัน มีความแข็งพอเหมาะ มี % ความกรอบต่ำ แต่มีระยะเวลาในการแตกตัวนาน เนื่องจากไม่มีการใช้สารช่วยในการแตกตัว หรืออาจเนื่องจากการใช้ความเข้มข้นของสารละลายบีดเกาะสูงเกินไป

ดังนั้น ในการพัฒนาดำรับต่อไปอาจลดปริมาณของสารบีดเกาะลง และอาจมีการเปรียบเทียบการใช้สารบีดเกาะชนิดอื่น ๆ เช่น แป้งเปียกและเจลาติน เป็นต้น เพื่อปรับปรุงการแตกตัวและลดต้นทุนในการผลิต

2.3.2 การผลิตแกรนูลจากผงใบหุ้มหวาน

จากการใช้สารบีดเกาะ 5% PVP ในการผลิตแกรนูลจากผงใบหุ้มหวาน พบว่าแกรนูลที่ได้มีคุณสมบัติในการไหลที่ดี คือ มีมุมการไหลประมาณ 30° และอัตราการไหล 3.7 กรัม/วินาที แต่แกรนูลที่ได้จะมีเส้นใยจากก้านของลำต้นหุ้มหวานปนอยู่ทำให้มองดูไม่สวยงาม

ดังนั้น น่าจะใช้ผงจากใบหุ้มหวานล้วน ๆ โดยเด็ดเอาเฉพาะส่วนใบเท่านั้นมาบดเป็นผงและนำมาทำแกรนูลจะได้แกรนูลที่สวยงามกว่า

3. การใช้สารสกัดหยาบและสารสกัดบริสุทธิ์

นิยมนำสารสกัดหยาบและสารสกัดบริสุทธิ์ของหุ้มหวานมาใช้ในการทำผลิตภัณฑ์ต่าง ๆ มากกว่า ทั้งนี้ เนื่องจากสามารถใช้ได้ในปริมาณที่น้อยและมีรสชาติที่ดีกว่า เนื่องจากสารปนเปื้อนต่าง ๆ จะถูกสกัดออกไปซึ่งสารปนเปื้อนเหล่านี้ อาจทำให้เกิดรสชาติที่ไม่ดีได้ ตัวอย่างสารที่ถูกกำจัดออกไป เช่น chlorophyll เป็นต้น ผลิตภัณฑ์ต่าง ๆ ที่มีสารสกัดหยาบและสารสกัดบริสุทธิ์ของหุ้มหวานเป็นส่วนประกอบได้แสดงไว้ดังตารางที่ 2 จีระเดช มโนสร้อย ปราโมทย์ ทิพย์ดวงตา และคณะ (3) ได้ทำการศึกษาการทำให้สารสกัดหยาบของหุ้มหวานให้อยู่ในรูปขี้ผึ้งและแกรนูลเช่นกัน พบว่ามีคุณสมบัติโดยทั่วไปที่ดีกว่าขี้ผึ้งและแกรนูลที่ผลิตจากใบหุ้มหวานชนิดผง การเตรียมสารสกัดหุ้ม

หวานในรูปของเม็ดและแกรนูลนี้น่าจะเป็นวิธีที่สะดวกต่อการใช้และไม่ยุ่งยากในการผลิต ทั้งนี้เพราะการนำใบหญ้าหวานมาทำให้เป็นรูปเม็ดมักมีปัญหาเกี่ยวกับความแข็งของเม็ดหญ้าหวาน ทั้งนี้เนื่องจากใบหญ้าหวานประกอบด้วยเส้นใยเป็นจำนวนมากซึ่งเมื่อทำให้อยู่ในรูปเม็ดแล้วเมื่อเวลาผ่านไปหญ้าหวานเม็ดจะเกิดการคืนตัวทำให้เม็ดแตกหักได้ง่าย จะทำให้เกิดปัญหาในการขนส่งเมื่อเกิดแรงกระแทกจนทำให้เม็ดแตกหักหรือร่วนได้

จิรเดช มโนสร้อย อัมพวัน อภิสริยะกุล พิมพ์ร ลิลาพรพิสิฐ และคณะ (4) ได้ทำการศึกษาวิจัยการเตรียมน้ำมะตูม (*Aegle marmelos* Corr.) ที่ประกอบด้วยสารสกัดหยาบหญ้าหวานเป็นสารให้ความหวาน พบว่าได้น้ำมะตูมที่มีรสชาติดีน่ารับประทาน

4. รูปแบบอื่น ๆ ของใบหญ้าหวานและสารสกัด

รูปแบบอื่น ๆ ของการนำสารหวานจากหญ้าหวานมาใช้คือ จะใช้ในรูปแบบของสารสกัดของเหลวเข้มข้นโดยมีวิธีการใช้คือ หยดลงไปในอาหารหรือเครื่องดื่มตามปริมาณที่ต้องการ วิธีการนี้นับว่าเป็นวิธีการที่สะดวกต่อการใช้วิธีหนึ่งแต่ภาชนะบรรจุจะต้องมีอุปกรณ์ในการหยดหรือดวงประกอบมาด้วย

ตารางที่ 2 ตัวอย่างผลิตภัณฑ์ที่มีสารสกัดหยาบและสารสกัดบริสุทธิ์ของหญ้าหวานเป็นส่วนประกอบ

-
- | | |
|-----|---|
| 1. | ชาสมุนไพรต่าง ๆ เช่น มะตูม (<i>Aegle marmelos</i> Corr.), มินท์และดอกคำฝอย |
| 2. | ผักคอง |
| 3. | น้ำผลไม้ในภาชนะบรรจุกระป๋องหรือขวด |
| 4. | สารสกัดในรูปเม็ดสำหรับใส่ชาและกาแฟ |
| 5. | ซ็อกโกแลตสำเร็จรูป |
| 6. | ชาสำเร็จรูป |
| 7. | กาแฟสำเร็จรูป |
| 8. | หมากฝรั่ง |
| 9. | ขนม เช่น เจลาติน, ทูคิง, ไอศกรีม, ฝรั่งสด, เค้ก, พาย และลูกกวาด |
| 10. | cereal |
| 11. | ชาสีฟัน |
| 12. | น้ำชาบัวปาก |
| 13. | soy sauce |
| 14. | เครื่องสำอางสำหรับผิวหน้า |
-

5. การนำไปประกอบในตำรับของอาหาร

เนื่องจาก stevioside มีรสชาติที่ไม่ดีคือ มีรสฝาดขมหลังรับประทาน (5) การปรับปรุงรสชาติ อาจทำได้โดยการเตรียมในรูปอัดก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์ (น้ำอัดลม) (6) ผสมสารจำพวกเปปไทด์ (7) หรือผสม sodium metaphosphate ลงไป (8) สารอื่น ๆ ที่สามารถใช้ปรับปรุงรสชาติในขั้นตอนการสกัดและการปรับปรุงสารสกัด ได้แก่ lactose, dextrin, phosphate buffer (9) pullulan, alkali alginate, karaya gum, xanthan gum และ tannin (10) ตัวอย่างสูตรตำรับของเครื่องดื่มและอาหารที่มีสารสกัดจากหญ้าหวานเป็นส่วนประกอบได้แสดงไว้ในตารางที่ 3-6 (11)

ในจำนวนสารหวานต่าง ๆ ที่มีในหญ้าหวาน ถึงแม้ว่า stevioside จะมีรสชาติที่ไม่ดีนักแต่อย่างไร rebaudioside A, D, E จะให้รสชาติที่ดีกว่า นอกจากนี้ stevioside เมื่อใช้ปรุงอาหารจะไม่ทำให้อาหารเปลี่ยนเป็นสีดำหรือคล้ำและยังไม่ทำให้สารปรุงแต่งรสอื่น ๆ เช่น ผงชูรส เกลือ น้ำตาลทราย น้ำส้มสายชูและเมนทอล เปลี่ยนแปลงรสแต่จะทำให้รสชาติกลมกล่อมขึ้น

กล่าวโดยสรุป การนำหญ้าหวานและสารหวานสกัดทั้งชนิดสกัดหยาบและสารสกัดบริสุทธิ์มาทำเป็นผลิตภัณฑ์ต่าง ๆ สามารถทำได้ในรูปแบบต่าง ๆ กัน ในทางเภสัชกรรมนั้น หากได้รับการอนุญาตให้ใช้ได้ เมื่อนำมาใช้เป็นส่วนประกอบในตำรับยาก็จะทำให้สามารถใช้ยาดังกล่าวกับผู้ป่วยโรคเบาหวานได้

6. เอกสารอ้างอิง

1. Crammer, B. and Ikan, R. (1986) Sweet glycosides from the stevia plant. Chem. Br. Oct : 915-917.
2. กระแส วัชรปานและเวฬุรีย์ ศรีเทพ “ผลการใช้หญ้าหวานในผู้ป่วย, Observations of The Patients Who Consumed Tea of Stevia rebaudiana Leaves” การสัมมนาเรื่องการวิจัยหญ้าหวานครั้งที่ 1, 9-10 พฤษภาคม 2533 หน้า 123
3. จีระเดช มโนสร้อย และคณะ, รายงานความก้าวหน้าครั้งที่ 1 (2540) โครงการวิจัย “การวิจัยและพัฒนาผลิตภัณฑ์ธรรมชาติเพื่อการแพทย์แผนไทย” เสนอต่อสถาบันการแพทย์แผนไทย
4. Amphawan Apisariyakul, Supanimit Teekachunhatien, Jiradej Manosroi, Aranya Manosroi, Pimporn Lilapornpisid and Duang Buddhasukh. The Safety Study in Rats of Ma Toom Juice Containing Stevia (*Stevia rebaudiana*, Bertoni) Crude Extract as a Sweetener. The 23rd Science and Technology Congress of Thailand, (1997) Chiang Mai, Thailand.

5. Ishima, N. and Katayama O. Sensory evaluation of stevioside as a sweetener. *Shokuhin_Sogo Kenkyusho Kenkyu Hokoku* 1976 ; 31:80.
6. Fujita, H. and Edahiro, J. Mouth feel improvement of soft drinks with stevia sweetener. Patent : *Japan Kokai Tokyo Koho* 80 13,017:1980.
7. Yamamoto, A. and Ishida K. Stevioside sweetener containing peptides. Patent : *Japan Tokyo Koho* 79 13, 498:1979.
8. Ochi, T. and Shimizu T. Stevia sweetener improvement. Patent : *Japan Kokai Tokyo Koho* 78 148, 575:1978.
9. 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.
10. Ougontou, K.K. and Morioka, K. (1979) Refining method of taste for natural sweetener. Patent Number 54-2014. Japan.
11. Hideo Fujita and Tomoyoshi Edahiro, "Safety and Utilization of Stevia Sweetener" Ikeda Tohka Ind. Co. Ltd., *Shokuhin Kogyo* 1979, 22(22):65-72 (Eng).

Stevia and Stevia Products in the USA

Floyd W. Dunn, Ph. D.

Abilene, Texas, USA

(Former Professor and Visiting Professor, Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Chiangmai University)

In September, 1995, the US-FDA issued regulations to permit importation of stevia and its products (leaves and extracts) if clearly labeled "as a dietary supplement." Stevia is now found on the shelves of most nutrition and health food stores in the USA, and is offered to the public through numerous mail-order catalogs. Although its property as a sweetener is widely recognized, it cannot be advertised as a sweetener, only as a "dietary supplement" or as a health-care product. It is promoted by some companies as a herb that can improve the skin, aid in wound-healing and be used in dental care. Some companies prefer to sell the whole stevia herb and proclaim its many benefits, while other companies sell the white extract (largely stevioside) and subtly suggest its role as a sugar replacement

Forms of Stevia now available on the US market include :

Dried whole leaves of the stevia plant ,

- . cut leaves of stevia,
- powdered dry leaves of stevia,
- tablets, capsules, "tea bags" of powdered stevia leaf,
- . stevia leaf extracts of varying composition :
 - (1) white powder of about 90-95% stevioside
 - (2) off - white powder of less purity
 - (3) "green" stevia extract, dried
 - (4) "white" stevia liquid (solution)
 - (5) "green" stevia liquid (solution)

Some Products which are labeled as containing stevia include:

- . Herbal teas containing stevia as a component,
- chocolate drink mix (powder),
- coffee (cappuccino) drink mix (powder) with stevia,
- . bottled drinks containing stevia (a "sports" drink and a lemonade), and

packets and small pellets with stevioside and a bulking agent for individual use.

Recent publications about stevia (books) include:

1. Stevia Rebaudiana, Nature's Sweet Secret, David Richard (Blue Heron) Press, Bloomingdale, IL. 60108 (1996)
2. The Stevia Story, a tale of incredible sweetness and intrigue, L Bonvie, B. Bonvie and D. Gates (B.E.D. Publications, atlanta, GA. 30327 (1997)
3. In Press, a book of recipes employing stevia, "Stevia : The miracle no Calorie Sweetener"

Many documents about stevia are available to the public, world wide. on the "world wide web" (internet). Some examples include :

1. Petition to the U.S. Food and Drug administrator from the American herbal products association (AHPA), Oct. 21, 1997, requesting approval of stevia use in foods
[http ://www.tiac.net/users/mgold/sweet/stv-petition.txt](http://www.tiac.net/users/mgold/sweet/stv-petition.txt)
2. Supplement to the petition
3. "Life with stevia : How sweet it is !" by D. Mowrey
[http ://www.health free.com/stev life.htm](http://www.health free.com/stev life.htm)
4. "Stevia, natures natural low calorie sweetener," a report of stevia cultivation in Canada
[http ://res.agr.ca/lond/pmrc/faq.stevia.html#top](http://res.agr.ca/lond/pmrc/faq.stevia.html#top)
5. "Current Status of Stevia," presenting the FDA regulations which permit import of stevia and its extracts if labeled as a dietary supplement.
[http ://www.tiac.net.users/mgold/sweet/stv-alert.txt](http://www.tiac.net.users/mgold/sweet/stv-alert.txt)
6. "Sinfully sweet?", a review, 1996.
[http :// newage. com/journal/wf.wfl.html](http://newage.com/journal/wf.wfl.html)

Numerous other web sites present the story of stevia and offer it to the public.

Some of the leaders for importing and marketing of stevia in the USA include:

Jim May, President, Wisdom of the Ancients Tempe, AZ.

Donna Gates, President, Body Ecology, Atlanta, GA
(Gates expressed interest in obtaining samples of stevia
products from Thailand. Her source now is China.)

Linda Saddler, President, Traditional Medicinal, Sebastopol, CA.

Rob Mc Caleb, President, Herb Research Foundation, Boulder, CO.

Christopher Hobbs, President Botanica Press, Santa Cruz, CA.

Oscar Rodes, Stevita Co., Arlington, TX

Steve Marsden, President, Herbal Advantage, Rogersville, MO

Kay Wright, President, Celestial Seasonings , Boulder, CO
(member of board of AHPA)

Academic research-oriented leaders in the study of stevia in the US include :

Dr. Ryan Huxtable, U.AZ, College of Medicine, Dept. Pharmacology, Tucson.

Dr.Douglas Kinghorn, U. ILL, Chicago, Dept. of Pharmacognasy

Some catalog listings and prices (US\$) illustrate the nature of the stevia market in the USA.

Empowernet :

Liquid stevia concentrate, 60 ml., \$17.95

Stevia leaf beverage, 40 individual bags. \$11.95

Combination Stevia leaf and Jiao in bags, \$19.95

Allergy Resources :

Stevia Herb, 2 oz., 100% green leaf powder, \$5.00

Stevia liquid extract, 2 oz. \$ 11.00

Stevia white powder, 1 oz \$ 11.00

Botanic Choice

Stevia powder, green , 2 oz ,\$ 5.95

Stevia leaf extract, white, 1 oz, \$7.95

Now Natural Foods

Stevia Rebaudiana green powder, 2 oz., \$2.95

Stevia extract, white powder , 1 oz., \$7.95

Stevia liquid extract, 2 oz ,\$9.95

Health Co (Wholesale, bulk quantities)

Stevia liquid extract, \$21.13/lb (200 lb. minimum)

Stevia extract powder, \$95/kg (25 kg. minimum)

Stevia herb, \$9.95/kg (100 kg.minimum)

Herbal advantage, Inc.

Stevia leaf, cut, 1/4 lb. \$ 3.75

Stevia leaf powder 1/4 lb. \$4.72

Stevia leaf whole 1/4 lb.\$3.16

Stevia white 90% extract powder

1/4 lb. \$ 27

Wisdom of the ages

Stevia tea bags, 80 bags, \$ 18.00

Stevia extract, 60 ml. \$16.00

It is not my intent to promote any of these companies or individual products, but I cite these examples to let you get a feel for the large stevia market in the US. The various forms of stevia and stevia products which are on display were obtained from retail outlets in my home or through mailorder sources. Some were sent to me as samples. Several of the stevia leaders with whom I spoke expressed interest in Thailand's potential as a producer of stevia, as well as other herbal products for which Thailand is well known.

The large number and variety of products shown here is evidence of the wide interest in stevia being shown by the American public. Even though the ban on stevia imports was lifted only two years ago by the US-FDA, the desire for stevia has grown rapidly. Leaders in the market speak optimistically about the demand for stevia and its products.

I personally became interested in stevia several years ago when Dr. Maitree Suttajit took me to visit the stevia farm and extraction facility in Chiang Mai. At that time I received some packages of herbal teas containing stevia, which I and my family enjoyed. Upon my last visit there, a few months ago, I was disappointed to learn that I was not allowed to buy stevia-containing tea in Thailand. In the meantime, circumstances had changed. Now I can buy teas containing stevia from the market in the US. I have enjoyed my experiences with stevia, and I have used it not only in teas but also in bakery products and other food preparations. We now have available many recipes for food preparation with stevia as a sweetening agent or flavor enhancer. Although called "nature's sweet secret", stevia is not a secret anymore; its fame is growing and its value is being recognized.

การศึกษาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

ของสารสตีวิโอไซด์จากหญ้าหวาน (STEVIA)

A PHARMACOLOGICAL STUDY OF STEVIOSIDE FROM STEVIA (*Stevia Rebaudiana* Bertoni)

อัมพวัน อภิสริยะกุล และคณะ

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ เชียงใหม่ 50002

Amphawan Apisariyakul et al.

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Chiang Mai, Thailand 50002

บทคัดย่อ

สารสตีวิโอไซด์ (Stevioside) เป็นสารหวานซึ่งแยกสกัดได้จากหญ้าหวาน (*Stevia rebaudiana* Bertoni) อยู่ในวงศ์ Compositae) สารหวานนี้อยู่ในกลุ่ม ไดเทอร์ปีน-ไกลโคไซด์ (di-terpene glycoside) มีรสหวานมาก แต่ไม่ให้แคลอรีและพลังงานต่อร่างกาย

ได้มีการนำสารที่สกัดได้จากหญ้าหวานมาใช้ในรูปแบบต่างๆ เพื่อใช้แทนน้ำตาล ก่อนที่จะนำสารหวานมาใช้ในการบริโภค ดังนั้น ควรศึกษาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา วัตถุประสงค์ในการศึกษานี้เพื่อทดสอบฤทธิ์ของสารหวานสตีวิโอไซด์ในระบบต่างๆ ของร่างกายของสัตว์ทดลอง (Preclinical Study) ได้ศึกษาผลของสารสตีวิโอไซด์ในความเข้มข้นและขนาดต่างๆ ในสัตว์ทดลองหลายชนิด ได้ให้ทางปาก(gastric oral tube) ในระยะเวลา 2 - 8 เดือน ได้ทำการสังเกตอาการ และศึกษาพฤติกรรมอย่างสม่ำเสมอ เมื่อครบกำหนดเวลาที่ต้องการศึกษา ได้ทำการตรวจดูอวัยวะภายในและตรวจดูด้วยกล้องจุลทรรศน์ ได้ทำการทดลองโดยศึกษาผลต่อระบบเลือดในร่างกาย หลังจากได้รับสารหวานนี้ด้วย

นอกจากนี้ได้ศึกษาสารสตีวิโอไซด์ในหลอดทดลองและในสัตว์ทดลองเพื่อศึกษาผลการทำงานของสตีวิโอไซด์ในขนาดต่ำ (low dose) สารหวานสตีวิโอไซด์ไม่มีผลต่อขั้นตอนการทำงานของร่างกายในสัตว์ทดลอง

ABSTRACT

Stevioside is a natural sweet diterpene glycoside isolated from *Stevia rebaudiana* (Family Compositae) and it is non nutritive sweetener. Before a sweetener will be used world- wide, stevioside itself and its metabolites must be non toxic and devoid of side effects. Thus the purpose of this study is pharmacological screening of this stevioside in different experimental animals.

Stevioside in a wide ranges of doses were given to different kinds of animals by oral route of administration in order to study

1) Behavioral activity in whole animals, 2) macroscopic and microscopic examination of visceral organs and tissues in short and long-term period of time.

Hematological study of stevioside in rabbit was also investigated.

Both *in vitro* and *in vivo* studies of stevioside on organ systems in experimental animals will be also studied.

ในการศึกษาความปลอดภัยของสาร Stevioside ได้เริ่มศึกษาในสัตว์ทดลองก่อน (preclinical study) โดยมีผลการทดลองเป็นขั้นตอนดังนี้

ตอนที่ 1. ศึกษาพฤติกรรมในหนูขาว และศึกษาอิทธิพลต่อการเจริญเติบโตของหนูขาว

1. โดยทดลองในหนูขาว 5 กลุ่ม ๆ ละ 5 ตัว กลุ่มแรกเป็นคอนโทรล กลุ่มที่สองให้ stevioside solution 0.1% ให้น้ำและอาหารปกติ กลุ่มที่สามให้ stevioside solution 0.5% และกลุ่มที่สี่ให้ stevioside solution 1%

ทำโดยป้อนน้ำยา stevioside ในหนูขาว โดยใช้ gastric oral tube โดยให้ในปริมาณ 1 มิลลิลิตร ทุกวันติดต่อกันเป็นเวลา 60 วัน ศึกษาน้ำหนักของหนูขาวทุกตัวที่เปลี่ยนแปลงโดยชั่งน้ำหนักตัวทุกอาทิตย์ และ plot curve ระหว่างน้ำหนักและเวลาที่ทดลอง พบว่าหนูขาวที่ได้รับ stevioside ทุกกลุ่มมีการเจริญเติบโตเช่นเดียวกับกลุ่มคอนโทรล แต่ละจุดไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

2. ศึกษาเช่นเดียวกันในหนูตะเภา พบว่าสาร stevioside ไม่มีผลต่อน้ำหนักตัวค่าของน้ำหนักตัวที่ได้ไม่แตกต่างไปจากคอนโทรล

3. เมื่อนำสัตว์ทดลองที่ได้รับสาร stevioside มาผสมพันธุ์กัน โดยนำตัวผู้ 1 ตัว มาเลี้ยงไว้ในกรงเดียวกับตัวเมีย 3 ตัว พบว่า แม่หนูสามารถมีลูกได้ตามปกติ และลูกที่ออกมา มีลักษณะปกติ

4. หลังจากที่หนูขาวได้รับ stevioside 2 เดือน (ศึกษา subchronic toxicity) ติดต่อกันทุกวัน ได้นำหนูขาวทุกตัวมาศึกษาอวัยวะภายใน ในด้าน macroscopic และ microscopic studies ผลปรากฏว่าไม่มีความผิดปกติอย่างเด่นชัดในอวัยวะต่อไปนี้ คือ ตับ ไต หัวใจ ปอด

ในการศึกษาผลของสารนี้เป็นเพียงการทดลองขั้นต้นในห้องปฏิบัติการทางเภสัชวิทยา เพื่อนำไปสู่การทดลองต่อไป

ตอนที่ 2. การทดสอบ acute toxicity ของสาร คือการหา LD₅₀

LD₅₀ เป็นขนาดของสารที่ทำให้สัตว์ทดลองตายครึ่งหนึ่งของจำนวนสัตว์ที่ใช้ทดลอง จากรายงานพบว่า LD₅₀ ของ aqueous extract ของหญ้าหวาน - 3-4 g/Kg ซึ่งทำการทดสอบโดยฉีดเข้าไปในหนูขาวทางช่องท้อง เมื่อทดสอบสารสำคัญจากหญ้าหวาน หรือ stevioside และหา LD₅₀ ต่อไปในหนูถีบจักร LD₅₀ ของ stevioside - 17.1 g/Kg เมื่อให้ทางปาก (gastric oral tube) เมื่อให้สาร stevioside เข้าไปในหนูขาวใหญ่ โดยทางปาก พบว่า LD₅₀ - 8.2 g/Kg Medon และคณะ ในปี 1982 ได้รายงานไว้ว่า เมื่อให้ สตีวิโอไซด์ 2 g/Kg ในหนูถีบจักร โดยทางปากไม่พบอาการพิษแต่อย่างใด และเมื่อนำสัตว์ทดลองมาทำให้เสียชีวิต (sacrifice) หลังจากให้สตีวิโอไซด์แล้ว 2 สัปดาห์ พบว่า ไม่มีการ

เปลี่ยนแปลงของน้ำหนักตัวและอวัยวะภายใน

ตอนที่ 3. การศึกษาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของสาร stevioside ต่อระบบต่างๆ ของร่างกาย

(การทดสอบขั้นต้น หรือ preliminary experiment)

1. ผลต่อความดันโลหิต (arterial blood pressure) ของหนูขาว

stevioside ในขนาดต่ำ หรือความเข้มข้น 0.1% (รสหวานเท่ากับน้ำตาลซูโครส 10%) ไม่มีผลต่อความดันโลหิตของหนูขาว เมื่อเพิ่มความเข้มข้นเป็น 0.5% ก็ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของความดันโลหิตแต่อย่างใด จากการทดสอบขั้นต้นพบว่าสาร stevioside ในขนาด 0.45-25 mg/Kg body weight ไม่มีผลต่อความดันโลหิต แต่เมื่อเพิ่มเป็น 100 mg/Kg body weight ความดันโลหิต จะลดต่ำ ลงชั่วคราว และกลับเข้าสู่ปกติภายใน 15-30 นาที

ในบราซิล ได้มีการทดสอบโดยให้ดื่มชาจากใบหญ้าหวานติดต่อกัน 30 วัน ในคนอายุ 20-40 ปีพบว่าในคนปกติ 18 คนที่มีความดันโลหิตอยู่ในระดับปกติ และจากการเปลี่ยนแปลงของน้ำหนัก การทำงานของหัวใจ คลื่นไฟฟ้าของหัวใจ ความดันโลหิต เมื่อดื่มชาพบว่าความดันโลหิตลดลง 9.5 % เมื่อให้ดื่มชาโดยเตรียมจากใบหญ้าหวาน 3 กรัมในคนปกติอีก 10 คน พบว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงของความดันตัวล่าง (diastolic) แต่ความดันตัวบน ลดลงเล็กน้อย (Kinghorn and Soejarto, 1985) การเปลี่ยนแปลงต่อระบบการไหลเวียนโลหิตมีน้อยมาก

2. ผลต่อหัวใจ (atrium) ของหนูขาว

เมื่อแยกหัวใจหนูขาวออกจากตัวแล้วแช่ในหลอดแก้ว แล้วหยดน้ำยาของ stevioside พบว่าในขนาด ปริมาณที่ให้ 0.1 ml ไม่มีผลต่อการทำงาน (contraction) ของหัวใจแต่เมื่อใช้ความเข้มข้นที่สูงขึ้นคือ 10% w/v พบว่ากระตุ้นการทำงานหรือการหดตัวของหัวใจแรงขึ้น (amplitude of contraction เพิ่มขึ้น) ยังมีรายงานเพิ่มเติมว่า stevioside ลดอาการหัวใจเต้นช้า เนื่องจาก ACh ได้ (Kinghorn and Soejarto, 1985)

3. ผลต่อกล้ามเนื้อเรียบ (โดยใช้หลอดลมของหนูขาว)

เมื่อให้ stevioside 0.1%, 0.5%, 1% 10% w/v โดยหยดลงในหลอดแก้วทดลองที่บรรจุส่วนของหลอดลมของหนูขาวในปริมาณ 0.1 ml พบว่า ไม่มีผลต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อหลอดลมและไม่มีผลต่อการทำงานของ อะเซทิลโคลีน (acetylcholine, ACh) ในการทดลองนี้ นอกจากนี้ยังมีรายงานว่า stevioside 10^{-4} M กระตุ้นการทำงานของลำไส้ ในภาวะที่มี Ca^{++} และ ACh.

4. ผลต่อกล้ามเนื้อลาย

เมื่อบันทึกการหดตัวของกล้ามเนื้อลาย โดยใช้ส่วนของกล้ามเนื้อกระบังลมของหนู

ขาว (rat diaphragm) ซึ่งอยู่ติดกับส่วนของเส้นประสาทพรีนิค พบว่า stevioside ในขนาด 0.1-1.0% และให้ในปริมาณ 0.1-0.2 ml ไม่มีผลต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อลาย

จากการทดลองนี้จะเห็นได้ว่า stevioside ไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของการทำงานระบบต่าง ๆ ของร่างกาย อย่างไรก็ตามเป็นผลการทดลองขั้นต้นเท่านั้น

ตอนที่ 4. การศึกษาผลของ stevioside ต่อเชื้อจุลินทรีย์

ได้ทำการทดสอบเบื้องต้นพบว่า stevioside 10% ไม่มีผลในการยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อ *Strep mutans*, *Strep sanguis* และ *Lactobacillus sp.*

เป็นที่น่าสังเกตว่า pharmacokinetic ของ stevioside เป็นอย่างไร stevioside จะเปลี่ยนเป็นสารอะไรในร่างกายของสัตว์ทดลองและในคน การดูดซึมเป็นอย่างไร การเปลี่ยนแปลงในร่างกาย (Biotransformation) เป็นอย่างไร และการขับออก (Excretion) จากร่างกาย ได้หรือไม่ อย่างไร

สาร stevioside เป็น glycoside ละลายน้ำได้ดี ควรจะดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย และขับออกทางไตได้ดี ส่วนการที่จะไปมีผลต่อร่างกายอย่างไร (pharmacodynamics) นั้นได้ทดสอบไปบ้างแล้วไม่เห็นผลแน่ชัดต่อระบบต่าง ๆ ของร่างกาย ในด้าน pharmacokinetic เป็นการศึกษาอีกส่วนหนึ่งที่จะต้องมียข้อมูลเพื่อให้สมบูรณ์ จากรายงานพบว่า ในหนูขาว stevioside สามารถเปลี่ยนไปเป็น steviol ได้และในหลอดแก้ว อาจทำได้โดยเปลี่ยน stevioside ให้เป็น steviol โดยใช้เอนไซม์

รายนามคณะทำการวิจัย

จิรวรรณ	ธรรมพิพิธ
ทิพย์อักษร	สินชัยศรี
ไชยยง	รุจนวาท
สมบัติ	ไชยพรพัฒนา
นพพร	กันทะเมืองลี
อดิศักดิ์	พันธุ์หอม
ชัยพวัน	อภิสิทธิ์กุล

คำขอขอบคุณ ขอขอบคุณ ดร.ดำรง พุฒสุกรี ที่ได้ให้สาร stevioside เพื่อศึกษา ขอขอบคุณคณะแพทยศาสตร์, สถาบันวิจัยและพัฒนาวิทยาศาสตร์เทคโนโลยี, คณะเทคนิคการแพทย์, คณะทันตแพทยศาสตร์, นักวิทยาศาสตร์, เจ้าหน้าที่ และนักศึกษามหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ทุกคนที่มีส่วนร่วมในงานนี้

เอกสารอ้างอิง

1. โครงการศูนย์ข้อมูลสมุนไพร มหาวิทยาลัยมหิดล 3 (3), 18-21 1986. และ 3 (4), 1-6 1986.
2. วันชัย แก้วโสภา การศึกษาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของสารสตีวิโอไซด์ ภาคนิพนธ์วิทยาศาสตร์บัณฑิต (เทคนิคการแพทย์) คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ 2530.
3. นันทา แก้วบุลล์ หล้าหวาน วิทยาศาสตร์ 38-5,6 หน้า 302-304 2527.
4. สุทิน ฤทธิกิจ โครงการพัฒนาสตีเวียที่ภาคเหนือของประเทศไทย สยามรัฐ 5(12) 39-40 2523.
5. รายงานการทดสอบความปลอดภัยของสารสตีวิโอไซด์ และสารสกัดจากหล้าหวาน คณะเกษตรศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ (รวบรวมจาก การสัมมนา ข้อมูลจากกรมป่าไม้)
6. ช. สัตยาประเสริฐ ความปลอดภัยในการบริโภคสารหวานจากหล้าหวาน วิศวกรรมสาร ฉบับเดือนเมษายน 2; 83-7 2529.
7. ชัมพวัน ฤทธิริยะกุล Pharmacological Consideration and Safety Evaluation of Stevioside หนังสือการประชุมวิชาการ สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สุขภาพ พ.ศ. 2531.
8. เอมอร์ โสมนะพันธุ์ วารสารเภสัชศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพฯ
9. B. Crammer and B. Ikan Sweet Glycoside from the Stevia Plant, Chemistry in Britain. 10916-10918, 1986.
10. Fugita H. and T. Edahiro, Safety and Utilization of Stevia Sweetener Shokukin Kogyo. 82 (22), 65-72, 1979.
12. A.D. Kinghorn and D.D. Soejarto, Current Status of Stevioside as a sweetening agent for human use. Economic and Medicinal Plant Research vol.1, p. 1-49, 1985.
13. Pezzuto, J.M. Compadre, C.M. Swanson, S.M.; Nanayakkra, P.D. and Kinghorn, A.D.; Metabolically activated steviol, the aglycone of stevioside is mutagenic. Proc. Natl. Acad. Sci. 82, 2478-2482, 1985.
14. Pilgrim, F.J. and Schutz, H.G.; Nature (London) 183-1469, 1959.
15. Staff of Department of Pharmacology. Pharmacological Experiments on Isolated and Intact Preparations. Department of Pharmacology, University of Edinburgh, C & S Livingstone, 1970.

การศึกษาผลของสาร STEVIOSIDE ต่อเม็ดเลือดของกระต่าย

นพพร กันทะเมืองลี¹ อัมภารัตน์ ร่มไทรย์¹ อัมพวัน อภิสริยะกุล²

¹ภาควิชาคลินิกไมโครสโคปี คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

²ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

Nopporn Kanthamuanglee¹ Ampharat Romsai¹ Amphawan Apisariyakul²

¹Department of Clinical Microscopy, Faculty of Associated Medical Science

²Department of Pharmacology, Faculty of medicine, Chiang Mai University.

บทคัดย่อ

การศึกษาผลของสาร stevioside ในแง่ hematological values ในเลือดกระต่าย ที่เจาะจากหลอดเลือดดำ โดยให้สารละลาย stevioside 0.5% , 1% , 10% , w/v เข้าทาง Gastric oral tube ให้ทุกวันติดต่อกันเป็นเวลา 14 วัน พบว่า ไม่ทำให้ผลของ hematological values คือ white blood cell, hematocrit , hemoglobin , platelet และ differential white blood cell count เปลี่ยนแปลงไปจาก control ค่าเหล่านี้ยังคงอยู่ในช่วงปกติ และจากผลการทดลองจะเห็นได้ว่า stevioside อาจจะมีขึ้นครายต่อเม็ดเลือด อย่างไรก็ตาม การศึกษา biological activity และความปลอดภัยในการใช้ stevioside หรือหญ้าหวานในการบริโภค ควรจะได้ศึกษาให้รายละเอียด โดยทดสอบสารนี้ในระบบต่าง ๆ ของร่างกาย และทดสอบในสัตว์ทดลองหลายชนิด เพื่อความมั่นใจในการใช้ นอกจากนี้ การศึกษาวิจัยโดยวิธีพิเศษ เพื่อทดสอบความปลอดภัยของ stevioside ต่อไป

ABSTRACT

In this study , stevioside was selected to investigate the hematological values in blood samples collected from rabbit's ear vein. The solution of stevioside in the concentration of 0.5% w/v , 1% w/v and 10% w/v were given orally to the white rabbits , everyday continuously for 14 days. The blood samples were collected and determination of white blood cell , hematocrit , hemoglobin , platelets and differential white blood cell counts in each blood sample.

It was found that stevioside showed normal appearance in shape of blood cells , The hemotological values were in normal ranges of control. Thus it could be demonstrated that stevioside in these concentrations could possibly be safe and has no effect on hematological system.

Further studies on safety tests and special tests should be more investigated in order to evaluate the possibility of stevioside for use in food and beverage.

การศึกษาความปลอดภัยในการใช้น้ำมะตูมที่ผสมสารหวานที่สกัดจากหญ้าหวาน

อัมพวัน อภิสริยะกุล^{1,2} สุภณมิตร ทิมชุมพหเถียร¹ จีระเดช มโนสร้อย^{2,3} อรัญญา มโนสร้อย^{2,3}
พิมพ์ร ลีลาพรพิสิฐ³ และค้วง พุทธศุภกร⁴

ผู้วิจัยได้ทำการศึกษาความปลอดภัยในการใช้น้ำมะตูมที่ผสมสารสกัดจากหญ้าหวานในขนาด 0.1% w/v, 0.5% w/v และ 10% w/v ในหนูทดลองที่เลี้ยงไว้ในระยะเวลา 2 เดือน โดยให้หนูทดลองได้รับน้ำมะตูมที่ผสมสารสกัดหญ้าหวานโดยผ่านทางปาก (Oral tube) ทุกวัน ติดต่อกันเป็นเวลา 2 เดือน สังเกตอาการของหนูทดลอง ไปวัดค่าต่าง ๆ เพื่อตรวจสอบความปลอดภัยต่อระบบต่าง ๆ ซึ่งได้แก่ liver function test, renal function test และ fasting blood sugar พบว่าหนูเป็นปกติทุกตัว ส่วนการวิจัยในคนจะได้มีการศึกษาเบื้องต้น ได้สังเกตว่าผลของการวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ ไม่มีความแตกต่างระหว่างก่อนและหลังการดื่มน้ำมะตูมอย่างมีนัยสำคัญแต่อย่างใด

¹ ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

² ศูนย์วิจัยผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ สถาบันวิจัยและพัฒนาวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

³ ภาควิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

⁴ ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

รายงานเมื่อ 17 กรกฎาคม พ.ศ. 2540 งานประชุมวิชาการประจำปี ครั้งที่ 15 สถาบันวิทยาศาสตร์สุขภาพ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

หญ้าหวาน - 13 ปี กับการต่อสู้ที่ยังไม่จบสิ้น

รองศาสตราจารย์ ดร. ดำรง พุฒศุภกร *

การวิจัยหญ้าหวานในมหาวิทยาลัย เชียงใหม่ ได้เริ่มขึ้นเมื่อปี พ.ศ. 2524 ในขณะที่รัฐบาลกำลังส่งเสริมการปลูกหญ้าหวาน อย่างเต็มที่ในฐานะเป็นพืชเศรษฐกิจชนิดใหม่ของ ไทย หญ้าหวานทำรายได้เป็นอย่างดีเป็นกอบเป็นกำให้ กับเกษตรกรซึ่งหันมาปลูกพืชชนิดนี้เพิ่มขึ้นเรื่อยๆ ข้าพเจ้าเองก็ได้เห็นต้นหญ้าหวานเป็นครั้งแรกจาก คุณชาญณรงค์ โกมลกุล ซึ่งเป็นพี่ชายของภรรยา และขณะนั้นเพิ่งสำเร็จจากวิทยาลัยเกษตรกรรมแม่ใจ ใหม่ ๆ พอถึงขณะนั้นมีนักศึกษาปริญญาโท คนหนึ่ง ชื่อ คุณวีระชัย อินทรพานิช สนใจที่จะทำวิจัยเรื่อง การสกัดสารหวานจากหญ้าหวาน คุณชาญณรงค์ ซึ่งมีความสนใจร่วมกันจึงเป็นผู้จัดหาวัสดุมาเพื่อ การวิจัยดังกล่าวซึ่งกระทำที่ภาควิชาเคมี คณะวิทยา- ศาสตร์ ในที่สุดหลังจาก 1 ปี คุณวีระชัย ก็สำเร็จ การศึกษาไป โดยทิ้งผลงานการสกัดหญ้าหวานไว้ ผลงานของคุณวีระชัยถือได้ว่าประสบความสำเร็จ ในระดับแรก ซึ่งนับว่ามีประโยชน์อย่างมากและ เป็นแรงจูงใจให้ข้าพเจ้าได้ดำเนินงานวิจัยต่อมาด้วย ความมั่นใจมากขึ้น บุคคลสำคัญคนต่อมาที่เข้ามา สัมพันธ์กับข้าพเจ้าในเรื่องของหญ้าหวานก็คือ คุณหมอเวฬุรีย์ ศรีเทพ และ คุณอดุลย์ ศรีเทพ ซึ่งเป็นสามีของคุณหมอ ขณะนั้น (พ.ศ.2525) คุณ หมอและคุณอดุลย์ กำลังลงทุนทำไร่หญ้าหวานอยู่ที่อำเภอแม่แตง ข้าพเจ้ายังจำคิดว่ายังไม่เคย เห็นต้นหญ้าหวานที่โหนงงามเหมือนที่ไร่ของคุณ อดุลย์เลย ในขณะที่หญ้าหวานเป็นทุกสิ่งทุกอย่าง ของคุณอดุลย์ ทุกลมหายใจเข้าออกของคุณอดุลย์ จะมีแต่หญ้าหวานกับหญ้าหวาน นับตั้งแต่ได้รู้จัก กับคุณอดุลย์ก็ได้กลายเป็นผู้สนับสนุนข้าพเจ้ามา

ตลอด โดยเฉพาะในด้านวัตถุดิบที่ใช้ในการวิจัย ความฝันของคุณอดุลย์คือการมีโรงงานต้นแบบ สำหรับสกัดสารหวานจากหญ้าหวาน ที่คิดและ สร้างขึ้นโดยคนไทย และตั้งอยู่ที่จังหวัดเชียงใหม่ ข้าพเจ้าเองก็พลอยฝันไปกับคุณอดุลย์ด้วย ในเวลา เดียวกันก็พยายามทำความเข้าใจกลายเป็นความ จริงขึ้นมาเรื่อยๆ อย่างไรก็ตามธุรกิจหญ้าหวาน ของคุณอดุลย์ต้องประสบกับความล้มเหลวกลางคัน ในระยะเวลาต่อมาด้วยเหตุสุดวิสัยบางประการ เรา ชาติการติดต่อกันเป็นระยะเวลานานพอสมควร แต่ใน ที่สุดคุณอดุลย์ก็หวนกลับมาปลูกปล้ำกับหญ้าหวาน อีกเป็นครั้งที่สองด้วยแรงบันดาลใจที่มากกว่าเดิม

ในเวลาไล่เรี่ยกัน (พ.ศ.2528) ก็เกิด ความผันผวนของธุรกิจหญ้าหวานภายในประเทศ ข้าพเจ้าเองก็ไม่รู้จะรู้เรื่องราวเบื้องหลังอะไรมากนัก รู้แต่ผลท้ายสุดที่ว่า เกิดปัญหาคือญี่ปุ่นเลิกรับซื้อ หญ้าหวานจากเมืองไทย ทำให้เกษตรกรที่หากินกับ หญ้าหวานเดือดร้อนกันไปทั่วเพราะไม่สามารถขาย ผลผลิตได้ ทำให้มีหญ้าหวานติดค้างสต็อกอยู่เป็น จำนวนมากจนต้องขนเอาไปเผาประท้วงที่หน้า ทำเนียบรัฐบาลกลายเป็นข่าวใหญ่ที่เอิกเกริกมากใน ตอนนั้น รัฐบาลในสมัยนั้นนำโดย นายพิจัย รัตตกุล รองนายกรัฐมนตรี ก็มีความเห็นดำเนินการช่วยเหลือ เกษตรกร แต่ดูเหมือนจะช่วยเหลืออะไรไม่ได้มากนัก แล้ว ตั้งแต่นั้นมาธุรกิจหญ้าหวานในเมืองไทยก็ค่อยๆ อืดลงไปที่ละน้อยๆ รัฐบาลก็รามือปล่อยหญ้าหวาน ไปตามยถากรรมจนแทบไม่มีใครกล่าวถึงหญ้าหวาน อีกต่อไป

ก่อนวิกฤตกาลหญ้าหวาน 1 ปี (พ.ศ.2527) ดร.เบลา เทอร์น่าย อาจารย์จากมหาวิทยาลัย

* ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

กาโทรปแห่งรัฐวิคตอเรีย ประเทศออสเตรเลียได้เดินทางมาเยี่ยมภาควิชาเคมีที่ มช. เป็นครั้งแรก ในขณะนั้น ผศ.ดร.ประสิด์ ประจวบไพบุลย์ กำลังดำรงตำแหน่งหัวหน้าภาควิชาอยู่ ดร.เทอร์นีย์ รู้สึกทั้งและประทับใจอาจารย์ประสิด์ในฐานะหัวหน้าภาควิชาไม่น้อยในขณะนั้น อาจารย์ประสิด์ได้มอบหมายให้ข้าพเจ้าเป็นผู้ดูแลและร่วมงานกับ ดร.เทอร์นีย์ เนื่องจากเป็นอาจารย์ในสาขาวิชาเดียวกัน ดร.เทอร์นีย์ เป็น อาจารย์อาวุโสชาวต่างประเทศที่มีความเมตตาและปรารถนาดีต่อพวกเราทุกคน เมื่อได้ทราบว่า ข้าพเจ้ากำลังวิจัยเรื่องหญ้าหวานอยู่ ท่านก็ได้เข้ามาช่วยข้าพเจ้าโดยไม่รีรอซักช้า ในที่สุดก็ได้วิธีฟอกสีหญ้าหวานที่มีประสิทธิภาพหลังจากไม่ถึง 1 ปี

ในปี พ.ศ.2527 เช่นกัน "กลุ่มสติเวีย 82" อันประกอบด้วย คุณอดุลย์ คุณหมอเวสุรีย์ ดร.ภญ.จรรณ เลียงชเยศ (มหาวิทยาลัยมหิดล) และข้าพเจ้าก็ได้เข้าเป็นสมาชิกอาสาสมัครในโครงการ

ตามพระราชดำริสวนป่าสมุนไพร ซึ่งภายในปีนั้นก็ได้รับแต่งตั้งและจัดตั้งเป็นสำนักงานค้นคว้าวิจัยสมุนไพรไทยในโครงการตามพระราชดำริสวนป่าสมุนไพรโดย พลเรือเอกอนันต์ เนตรโรจน์ ประธานคณะกรรมการโครงการฯ และได้นำความกราบบังคมทูลพระกรุณาทราบฝ่าละอองธุลีพระบาทแล้ว โดยมีคณะกรรมการของสำนักงานฯ เป็นจำนวน 9 ท่าน โครงการพิเศษของสำนักงานฯ ก็คือโครงการหญ้าหวาน

ผู้ที่คิดกอบกู้หญ้าหวานเพื่อให้เป็นสมบัติที่แท้จริงของคนไทยอีกผู้หนึ่งก็คือ ดร.ประดิษฐ์ เจริญจิตร จากสถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีแห่งประเทศไทย หลังจากวิกฤตการณ์หญ้าหวานเพียงเล็กน้อยท่านผู้นี้ก็ได้ประสานและรวบรวมนักวิจัยทั่วประเทศเพื่อมาแก้ปัญหาหญ้าหวาน เท่าที่ข้าพเจ้าพอจะจำได้ก็มี ศ.ดร.ธีระยุทธ กลิ่นสุคนธ์ (มหาวิทยาลัยมหิดล) ศ.ดร.สมศักดิ์ ดำรงเลิศ (จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย) คุณพนัส บุรณศิลป์

ประกาศกระทรวงสาธารณสุข

ฉบับที่ 145 (พ.ศ.2535)

เรื่อง กำหนดอาหารที่ห้ามผลิต นำเข้า หรือจำหน่าย

โดยที่เป็นการสมควรกำหนดให้หญ้าหวาน (Stevia) และผลิตภัณฑ์ที่ทำหรือได้จากหญ้าหวาน เป็นอาหารที่ห้ามผลิต นำเข้า หรือจำหน่าย ในประเทศ

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

ให้หญ้าหวาน (Stevia) และผลิตภัณฑ์ที่ทำหรือได้จากหญ้าหวาน เช่น สตีวิโอไซด์ (Stevioside) หรือ รีบาโดไซด์ (Rebaudioside) หรือ ดัลโคไซด์ (Dulcoside) หรือ สตีวียอลไบโอไซด์ (Steviolbioside) เป็นต้น เป็นอาหารที่ห้ามผลิต นำเข้า หรือจำหน่าย ยกเว้นการผลิตเพื่อจำหน่ายในการส่งออก

ประกาศฉบับนี้ให้ใช้บังคับตั้งแต่วันถัดจากวันประกาศในราชกิจจานุเบกษาเป็นต้นไป

ประกาศ ณ วันที่ 29 กรกฎาคม พ.ศ. 2535

(ลงชื่อ) ไพโรจน์ นิงสานนท์

(นายไพโรจน์ นิงสานนท์)

รัฐมนตรีว่าการกระทรวงสาธารณสุข

(คัดจากราชกิจจานุเบกษา เล่ม 109 ตอนที่ 119 ลงวันที่ 17 กันยายน 2535)

ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง ชี้แจงเกี่ยวกับประกาศกระทรวงสาธารณสุขเรื่อง กำหนดอาหารที่ห้ามผลิต นำเข้า หรือจำหน่าย

เนื่องจากในปัจจุบันมีการใช้สารให้ความหวานจากหญ้าหวานเป็นวัตถุให้ความหวานแทนน้ำตาลในต่างประเทศมากขึ้นโดยเฉพาะในประเทศจีนและญี่ปุ่น ทำให้มีการตั้งโรงงานผลิตสารให้ความหวานจากหญ้าหวานขึ้นในประเทศไทยหลายราย เพื่อส่งไปจำหน่ายยัง

(มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์), รศ.ดร.ดำรง คีวลิย (มหาวิทยาลัยเชียงใหม่) รวมทั้งตัวข้าพเจ้าเอง ผลงานวิจัยในระยะเวลา 2 ปีของกลุ่มบุคคลดังกล่าว นับได้ว่าเป็นผลงานชิ้นสำคัญที่ได้มาโดยสติปัญญาของคนไทย แต่น่าเสียดายที่ท่านผู้ประสานงานคือ ดร.ประดิษฐ์ ได้มาถึงแก่กรรมไปเสียเมื่อใกล้จะเสร็จสิ้นโครงการวิจัย ทำให้โครงการไม่บรรลุเป้าหมายเท่าที่ควร

ย้อนกลับมาที่เชียงใหม่ แรงบันดาลใจของกลุ่มบุคคลที่นี้ยังไม่เหือดหายไปเท่าไรนัก นอกจากตัวข้าพเจ้าเองที่ยอมรับว่าเกิดความท้อแท้ไม่น้อยแล้วสถาบันวิจัยและพัฒนาวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ นำโดย รศ.ดร.ธิรพัฒน์ วิสัยทอง ก็ได้เข้ามามีส่วนช่วยโอบอุ้มการวิจัยหญาหวานในระยะต่อมา ในรูปของการประสานงานเพื่อให้มีการวิจัยร่วมกับต่างประเทศ อุปกรณ์การวิจัย เงินอุดหนุนการวิจัย รวมทั้งการมีส่วนร่วมก่อสร้างสถานที่ให้สำหรับการวิจัย ได้แก่ห้อง

ปฏิบัติงานหญาหวานและเคมีไขมัน ซึ่งภาควิชาเคมีอันมี ดร.อาวุธ ประเสริฐวิทยากิจ เป็นหัวหน้าภาควิชาในสมัยนั้น เป็นผู้ดำเนินการอีกส่วนหนึ่ง

ปี พ.ศ.2533 ด้วยความมุ่งมั่นอีกเลื่อกหนึ่งที่จะให้มีการยอมรับหญาหวานในประเทศไทย สถาบันวิจัยและพัฒนาวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีก็ได้เป็นแกนนำจัดสัมมนาเรื่องการวิจัยหญาหวานขึ้นเป็นครั้งแรกร่วมกับสำนักงานคั่นคว้าวิจัยสมุนไพรไทย สมาคมพืชวิทยาแห่งประเทศไทย และชมรมพันธุ์พืชในสิ่งแวดล้อม มีการเสนอข้อมูลหลากหลายในแง่ต่างๆ โดยผู้ที่เกี่ยวข้องกับหญาหวานทั่วประเทศ ผลจากการสัมมนาทำให้มีการรวบรวมข้อมูลเกี่ยวกับการวิจัยหญาหวานในประเทศไทยไว้อย่างค่อนข้างจะสมบูรณ์ อย่างไรก็ตามในการสัมมนายังไม่มีการสรุปชัดเจนในเรื่องของหญาหวาน โดยเฉพาะในเรื่องเกี่ยวกับความปลอดภัย แม้จะไม่มีรายงานของการเกิดพิษในคนเลยก็ดี

ปีต่อมาผลการประสานงานกับต่างประเทศ

ต่างประเทศทั้งๆ ที่ข้อมูลเกี่ยวกับความปลอดภัยในการบริโภคสารดังกล่าวยังมีไม่เพียงพอ ดังนั้นกระทรวงสาธารณสุขจึงได้พิจารณาหามาตรการควบคุมหญาหวานสารให้ความหวานจากหญาหวาน และอาหารที่มีสารให้ความหวานดังกล่าวผสมอยู่ โดยการออกประกาศกระทรวงสาธารณสุข ฉบับที่ 145 (พ.ศ.2535) เรื่อง กำหนดอาหารห้ามผลิต นำเข้า หรือจำหน่าย กำหนดให้หญาหวานและผลิตภัณฑ์ที่ทำหรือได้จากหญาหวาน เช่น สตีวิโอไซด์ (Stevioside) หรือรีบาอูดิโอไซด์ (Rebaudioside) หรือ คัลโคไซด์ (Dulcoside) หรือ สตีวียอลไบโอไซด์ (Steviolbioside) เป็นอาหารที่ห้ามผลิต นำเข้าหรือจำหน่าย ยกเว้นกรณีผลิตเพื่อจำหน่ายในการส่งออกเท่านั้น ทั้งนี้เพื่อคุ้มครองผู้บริโภคภายในประเทศ และเพื่อมิให้เป็นอุปสรรคต่อการผลิตส่งออกไม่จำหน่ายยังประเทศที่ยอมรับการบริโภคสารดังกล่าว

ประกาศกระทรวงสาธารณสุข ฉบับที่ 145 (พ.ศ.2535) ประกาศในราชกิจจานุเบกษา เล่มที่ 109 ตอนที่ 119 ลงวันที่ 17 กันยายน 2535 มีผลบังคับใช้ตั้งแต่วันที่ 18 กันยายน 2535 เป็นต้นไป และนับแต่วันนี้ประกาศฉบับนี้มีผลใช้บังคับแล้ว หญาหวานและ

ผลิตภัณฑ์ที่ทำหรือได้จากหญาหวาน ดังกล่าวข้างต้นจะต้องไม่มีวางจำหน่ายภายในประเทศ สำหรับผู้ที่ทำการผลิตเพื่อส่งออกโดยมีสถานที่ผลิต เข้าข่ายเป็นโรงงานตามกฎหมายว่าด้วยโรงงาน จะต้องได้รับใบอนุญาตผลิตอาหารและใบสำคัญการขึ้นทะเบียนคำรับอาหารจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ก่อน จึงจะดำเนินการผลิตเพื่อส่งออกได้

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาจึงขอประกาศให้ทราบโดยทั่วกันและขอความร่วมมือให้ปฏิบัติตามประกาศดังกล่าวโดยเคร่งครัดด้วย มิฉะนั้นอาจจะได้รับโทษตามกฎหมาย หากมีข้อสงสัยประการใดโปรดติดต่อสอบถามได้ที่กองควบคุมอาหาร สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข โทร.2818330 หรือ 2826520 ในเวลาราชการ

ประกาศ ณ วันที่ 13 ตุลาคม พ.ศ.2535

(ลงชื่อ) มรกต กรเกษม

(นายมรกต กรเกษม)

เลขาธิการคณะกรรมการอาหารและยา

ของอาจารย์ถิรพัฒน์ และอธิการบดี ศ.ดร.อาวุธ ศรีสุกรี ก็สัมฤทธิ์ผลในที่สุด กลุ่มวิจัยหญ้าหวาน มช. อันมี รศ.ดร.อัมพวัน อภิสรียะกุล (คณะแพทยศาสตร์) เป็นหัวหน้า ได้รับเชิญจากศูนย์วิจัยและพัฒนาอาหาร รัฐควิเบค ประเทศแคนาดา ให้ไปทำงานวิจัยร่วมกันเรื่องหญ้าหวาน ผลสรุปจากงานนี้ก็คือถ้าจะมีผลประโยชน์ใดๆ อันเกิดจากการนำผลงานวิจัยร่วมไปใช้ในอนาคตก็จะต้องให้มีการแบ่งผลประโยชน์เท่าๆ กันระหว่างศูนย์วิจัยอาหารกับ มช. "Quebec Connection" นี้ จึงถือได้ว่าเป็นความสำเร็จอีกระดับหนึ่งของกลุ่มหญ้าหวาน มช. ซึ่งมี รศ.ดร.นรินทร์ ทองศิริ และ รศ.ดร.พิทยา สรรวมศิริ จากคณะเกษตรศาสตร์ และ ผศ.มรกต สุกโชติรัตน์ จากภาควิชาชีววิทยา ร่วมอยู่ด้วย

เมื่อมีขึ้นก็ต้องมีลง ปีถัดมา (2535) คือ ปีดับของหญ้าหวานในประเทศไทย เมื่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (อย.) กระทรวง

สาธารณสุข ออกประกาศ "ห้ามผลิต จำหน่าย หรือนำเข้าหญ้าหวานหรือผลิตภัณฑ์จากหญ้าหวาน" โดยมีเหตุผลประกอบสั้นๆ คือ "เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลความปลอดภัยในการบริโภคเพียงพอ" และ "ผู้ฝ่าฝืนอาจได้รับโทษตามกฎหมาย"

เมื่อพิจารณาตามตัวอักษร จะเห็นว่าประกาศข้างต้นทำให้หญ้าหวานมีสถานะภาพผิดกฎหมายและกัญชานิคมเดียวเท่านั้นเอง แต่คำขึ้นกว่ายาสูบแน่นอน ท่านปลูกฝิ่นไว้ดูเล่นไม่ได้แต่ยังปลูกหญ้าหวานไว้ดูเล่นได้ แต่เมื่อใดที่ท่านเด็ดใบมันมาตากแห้งท่านก็อาจมีความผิดแล้วเพราะถือว่าเป็นการ "ผลิต" หญ้าหวาน ยังไม่ต้องพูดถึงการเอาไปวางขายหรือ

ถ้าอ่านประกาศดังกล่าวต่อไปอีก ท่านก็อาจจะซ็อกเป็นครั้งที่สองเมื่อเจอกับข้อความที่ว่า "ยกเว้นผลิตเพื่อการส่งออก" --นี่มันอะไรกัน คนไทยกินหญ้าหวานไม่ได้เลยส่งให้ต่างชาติกิน? ชะรอยรัฐบาลไทยคงจะคิดแก้เผ็ดต่างชาติที่ชอบหลอกส่ง

เชียงใหม่

วันที่ 16 มกราคม 2536

เรื่อง การห้ามผลิต นำเข้า จำหน่าย หญ้าหวานและผลิตภัณฑ์ที่ทำหรือได้จากหญ้าหวาน

เรียน ส.ส.ดร. วิชัย วงศ์ไชย

ตามที่ได้มีประกาศกระทรวงสาธารณสุขฉบับที่ 145 (พ.ศ.2535) เรื่อง กำหนดอาหารที่ห้ามผลิต นำเข้า หรือจำหน่าย ความว่า "ให้หญ้าหวาน (stevia) และผลิตภัณฑ์ที่ทำหรือได้จากหญ้าหวาน เช่น สตีวิโอไซด์ (Stevioside) หรือรีบาโดไซด์ (Rebaudioside) หรือ ดีลโคไซด์ (Dulcoside) หรือ สตีวียอลไบโอไซด์ (Steviolbioside) เป็นต้น เป็นอาหารที่ห้ามผลิต นำเข้า หรือจำหน่าย ยกเว้นการผลิตเพื่อจำหน่ายในการส่งออก" และตามด้วยประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเรื่องชี้แจงเกี่ยวกับประกาศฉบับดังกล่าว ลงวันที่ 13 ตุลาคม 2535 อ้างว่า "เนื่องจากปัจจุบันมีการใช้

สารให้ความหวานจากหญ้าหวานเป็นวัตถุให้ความหวานแทนน้ำตาลในต่างประเทศมากขึ้น โดยเฉพาะในประเทศไทยหลายราย เพื่อส่งไปจำหน่ายยังต่างประเทศ ทั้งๆ ที่ข้อมูลเกี่ยวกับความปลอดภัยในการบริโภคสารดังกล่าวยังไม่เพียงพอ ดังนั้นกระทรวงสาธารณสุขจึงได้พิจารณาหามาตรการควบคุมหญ้าหวาน สารให้ความหวานจากหญ้าหวาน และอาหารที่มีสารให้ความหวานดังกล่าวผสมอยู่" โดยการออกประกาศดังกล่าว

พวกเราในฐานะนักวิชาการกลุ่มหนึ่งที่มีชื่อท้ายจดหมายฉบับนี้ได้พิจารณาแล้ว มีความเห็นพ้องกันว่าประกาศดังกล่าวไม่สมควรจะเป็นที่ยอมรับในทางวิชาการไม่เป็นธรรม เป็นอุปสรรคต่อการพัฒนาและวิจัยสมุนไพรเพื่อนำมาใช้ประโยชน์ไม่เฉพาะในแง่ของการป้องกันและรักษาโรค ไม่เป็นผลดีต่อผู้เกี่ยวข้องกับเกษตรกรและผู้ผลิตอุตสาหกรรมหญ้าหวานในประเทศ และรุดรค่อสิทธิเสรีภาพพื้นฐานทางเศรษฐกิจและสังคมของประเทศ เสรีนิยมด้วยเหตุผลหลายประการซึ่งมีดังต่อไปนี้

1. ข้ออ้างของประกาศดังกล่าวมีเพียงว่ายังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับความปลอดภัยเพียงพอในการบริโภคหญ้าหวาน หรือผลิตภัณฑ์จากหญ้าหวาน ซึ่งเป็น

ของเสียๆ เข้ามาเมืองไทยกระมัง

ด้วยหน้าที่ชีวิตรับผิดชอบทำให้ ดร.วิชัย วงศ์ไชย สส.เชียงใหม่และอดีตอาจารย์คณะแพทยศาสตร์ มช. ไม่สามารถจะทนนิ่งเฉยต่อไปได้อีกต่อคำร้องเรียนของนักวิชาการและผู้ประกอบการหญาหวานในเชียงใหม่ ได้นำเรื่องนี้เข้าหารือในคณะกรรมการสาธารณสุข และหลังจากนั้นไม่นานก็ได้มีการเชิญนักวิชาการนำโดย รศ.ดร.ไมตรี

สุทธจิตต์ คณะแพทยศาสตร์ มช. อุปนายกสมาคมพิษวิทยาแห่งประเทศไทยและประธานชมรมพิษพิษในสิ่งแวดล้อมเข้าชี้แจง ณ รัฐสภา ผลการชี้แจงจะออกมาในรูปใดคงจะต้องรอดูกันต่อไป แต่เมื่อไม่กี่วันมานี้เอง ข้าพเจ้ายังคงได้ยินโฆษกวิทยุอ่านประกาศฉบับเร่งด่วนด้วยน้ำเสียงเน้นๆ เหมือนเดิมหรืออาจจะยิ่งกว่าเดิม คล้ายกับจะบอกเป็นนัยว่าเรื่องของหญาหวานได้จบสิ้นลงไปแล้วสำหรับคนไทย

ข้ออ้างที่ไม่ตรงกับข้อเท็จจริงเพราะได้มีการนำหญาหวานมาใช้บริโภคในรูปของส่วนผสมในเครื่องดื่มโดยชนพื้นเมืองชาวปารากวัยและบราซิลมานานนับเป็นศตวรรษแล้ว ในปัจจุบันการบริโภคสารหวานจากหญาหวานในหลายประเทศโดยเฉพาะในญี่ปุ่น จีน รวมทั้งไทย ได้ดำเนินมาเป็นระยะเวลาเกือบ 20 ปีแล้ว ในทั้งสองกรณียังไม่มีผู้ใดบริโภคหญาหวานหรือสารสกัดจากหญาหวานแสดงอาการของความเป็นพิษใดๆ เลย จึงอาจกล่าวได้ว่าหญาหวานเป็นพิษอีกชนิดหนึ่งที่ได้รับการยืนยันความปลอดภัยโดยกาลเวลาเช่นเดียวกับพืชผักที่กินได้ชนิดอื่นๆ อีกนับไม่ถ้วน

2. ถ้าจะห้ามหญาหวานเพียงเพราะข้อมูลเกี่ยวกับความปลอดภัยยังไม่เพียงพอก็ควรจะห้ามสิ่งอื่นๆ อีกหลายอย่าง อาทิ ชา กาแฟ ยาสูบ แอลกอฮอล์ ผงชูรส สีสันอาหารบางอย่าง ฯลฯ ที่มีจำหน่ายอย่างดาษดื่นในปัจจุบัน เพราะสิ่งเหล่านี้ก็ยังไม่มีความปลอดภัยในการบริโภคเพียงพอทั้งสิ้น ตรงกันข้ามบางอย่างกลับมีข้อมูลเกี่ยวกับความไม่ปลอดภัยอย่างโจ่งแจ้ง แต่สินค้าเหล่านี้ก็ยังถูกปล่อยปละละเลยให้มีการผลิตและจำหน่ายภายในประเทศ ในขณะที่ในต่างประเทศมีการห้ามหรือจำกัด การใช้อย่างเข้มงวดแล้ว

3. ความเป็นพิษของสารหวานจากหญาหวานที่ได้รับการเพ่งเล็งมากที่สุดคือ การมีสมบัติเป็นสารก่อกลายพันธุ์ (mutagen) เป็นความจริงที่ว่าสารอนุพันธ์บางตัวของสารหวานจากหญาหวานมีฤทธิ์ เป็นสารก่อกลายพันธุ์คือแบคทีเรียบางชนิดได้ แต่ข้อเท็จจริงเพียงเท่านั้นยังไม่เพียงพอที่จะสรุปได้ว่าสารหวานนี้ไม่ปลอดภัย เพราะยังไม่ปรากฏหลักฐานว่าฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์ดังกล่าวเกิดกับแบคทีเรียอีกหลายชนิดหรือกับสัตว์ทดลองทั้งไม่ปรากฏหลักฐานว่าสารหวานจากหญาหวานสามารถเปลี่ยนเป็นสารที่มีฤทธิ์ ก่อกลายพันธุ์ในสิ่งมีชีวิตใดๆ เลย อนึ่งสารก่อกลายพันธุ์หลายชนิดไม่จำเป็น

ที่จะเป็นสารก่อมะเร็ง (carcinogen) หรือน่ากลัวแต่อย่างใด เพราะมีสารก่อกลายพันธุ์ในพืชผักและในอาหารหรือเครื่องดื่มประจำวันอยู่แล้ว

4. องค์การอาหารและยาในหลายประเทศ ได้แก่ ญี่ปุ่น สาธารณรัฐประชาชนจีน เกาหลีใต้ บราซิล และปารากวัย ได้ยอมรับแล้วว่าหญาหวานและสารหวานจากหญาหวานมีความปลอดภัยเพียงพอต่อการบริโภคประเทศอังกฤษและประเทศในเขตลุ่มยุโรป ก็กำลังพิจารณาอนุญาตให้ใช้หญาหวานและสารสกัดผสมในอาหารและเครื่องดื่มได้ ในขณะเดียวกัน นักวิทยาศาสตร์ไทยโดยเฉพาะในจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ก็ได้ตั้งโรงงานต้นแบบสำหรับสกัดสารหวานจากหญาหวานให้บริสุทธิ์ได้สำเร็จแล้ว มหาวิทยาลัยมหิดล มหาวิทยาลัยรังสิต และมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ก็กำลังศึกษาเพื่อยืนยันในความปลอดภัยของสารหวานจากหญาหวานในการบริโภค อนึ่งสารหวานจากหญาหวาน ยังสามารถนำไปใช้ประโยชน์ทางด้านอื่นๆ นอกเหนือจากการใช้บริโภค อาทิ นำไปผลิตเป็นสารเร่งการเจริญเติบโตของพืช นำไปใช้ทำเครื่องสำอางค์ นำไปใช้ทำหมึก จึงสมควรให้มีการสนับสนุนในด้านการวิจัยและการพัฒนาสารจากหญาหวานเพื่อการนำไปใช้เป็นประโยชน์ในด้านต่างๆ ดังกล่าว การประกาศห้ามผลิตและจำหน่ายจะเป็นอุปสรรคต่อการวิจัยและพัฒนาผลิตภัณฑ์จากหญาหวานโดยตรง และจะทำให้การให้ทุนการวิจัยและแรงสนับสนุนลดน้อยหรือหมดไป ซึ่งจะเป็นที่น่าเสียดายอย่างยิ่งในสภาพการปัจจุบันที่คนไทยมีเทคโนโลยีในการปลูกและแปรรูปหญาหวานอยู่พร้อมแล้ว

5. การห้ามผลิตและจำหน่ายดังกล่าวมีผลกระทบกระเทือนโดยตรงต่อผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวานหรือโรคอื่นๆ ซึ่งกำลังบริโภคหญาหวานเป็นประจำอยู่เป็นจำนวนมากในประเทศ โดยเฉพาะคนยากจนที่จะต้องไปซื้อสารหวานอื่นที่ต้องสั่งซื้อมาจากต่างประเทศในราคาค่อนข้างแพง

กว่าหญาหวานมาก ทำให้มีความรู้สึกกว่าหญาหวานไม่ได้รับการเหลียวแลหรือสนับสนุนเมื่อเปรียบเทียบกับสารสหวานชนิดอื่น ซึ่งมีข้อมูลในด้านความปลอดภัยไม่ดีไปกว่าหญาหวานเท่าใดนัก ทั้งๆ ที่ประเทศไทยเราปลูกเอง ผลิตเองและกำลังพัฒนาที่จะสกัดสารสำคัญจากหญาหวานมาใช้เองอย่างพึ่งตนเองและครบวงจร

6. การห้ามผลิตและจำหน่ายหญาหวานมีผลกระทบต่อเกษตรกรรายย่อยที่ปลูกหญาหวานเพื่อจำหน่ายภายในประเทศ เพราะไม่สามารถจะทำได้ถูกต้องกฎหมายอีกต่อไป ถือได้ว่าเป็นการรื้อถอนสิทธิเสรีภาพในการค้าขายอย่างเสรีของประชาชนทั้งนี้เพราะหญาหวานเป็นเพียงพืชธรรมดาชนิดหนึ่งซึ่งไม่เคยปรากฏเลยว่ามีพิษร้ายแรง หรือทำให้เป็นโรคมะเร็ง หรือเป็นยาเสพติดเช่น ผิ่น กัญชา หรือแม้แต่ยาสูบ จึงไม่มีเหตุผลหรือความจำเป็นเร่งด่วนใดๆ เลย ในการพยายามทำให้หญาหวานกลายเป็นพืชต้องห้ามอีกชนิดหนึ่งของประเทศไทยไป โดยที่ถ้าจะผลิตขายก็ต้องเอาไปขายให้กับนายทุนส่งออกเท่านั้น

จากเหตุผลที่กล่าวมาโดยสังเขป จึงสรุปได้ว่า ทั้งจากผลการศึกษาวิจัยหญาหวาน ทั้งในและ นอกประเทศ และจากข้อเท็จจริงในทางปฏิบัติ นับได้ว่าข้อมูลเกี่ยวกับความปลอดภัยในการบริโภคหญาหวานน่าจะเพียงพอแล้ว ครบถ้วนข้าม สิ่งที่ยังไม่เพียงพอคือข้อมูลที่เกี่ยวกับความปลอดภัยของหญาหวาน เมื่อเป็นเช่นนี้เราจึงเห็นว่ายังไม่มีเหตุผลสมควรหรือความจำเป็นเร่งด่วนที่จะต้องให้มีการห้ามผลิตและจำหน่ายหญาหวานในราชอาณาจักร ดังประกาศกระทรวงสาธารณสุข ฉบับที่ 145 พ.ศ.2535 ประกาศดังกล่าวกลับจะเป็นอุปสรรคต่อความก้าวหน้าทางวิชาการ และต่อการพัฒนาพืชเศรษฐกิจและกลับจะทำให้ประชาชนเสียประโยชน์ทั้งในด้านสุขภาพและเสรีภาพอันจะพึงมี เราจึงเห็นสมควรว่า ควรยกเลิกประกาศดังกล่าวเสีย จะเป็นผลดีต่อประเทศชาติมากกว่า

ในฐานะที่ท่าน ส.ส.ดร.วิชัย วงศ์ไชย ก็เป็นนักวิชาการคนหนึ่ง เราหวังว่าคงจะพิจารณา และเห็นด้วยกับความคิดและวิจารณ์ของเร และเห็นแก่พี่น้องประชาชนที่ได้รับความเดือดร้อน เราจึงขอท่านกระทำการใดๆ ที่เหมาะสม เพื่อหาทางยกเลิกประกาศดังกล่าวเสีย จักเป็นความชอบธรรม และความกรุณาอย่างสูง

ขอแสดงความนับถืออย่างสูง
คณะนักวิชาการตามรายชื่อท้ายบันทึกนี้

ที่ 4/2536 สำนักงานคณะกรรมการอาหารการสาธารณสุข
สภาผู้แทนราษฎร ถนนอุทองใน เขตดุสิต
10300

11 มีนาคม 2536

เรื่อง ผลการพิจารณาเรื่องขอให้ยกเลิกประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่องการห้ามการผลิต นำเข้า หรือจำหน่ายหญาหวาน และผลิตภัณฑ์จากหญาหวาน

เรียน ดร.วิชัย วงศ์ไชย สมาชิกสภาผู้แทนราษฎร
จังหวัดเชียงใหม่ และกรรมการอาหารการสาธารณสุข

ตามที่ท่านได้ส่งเรื่องขอให้ยกเลิกประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่องการห้ามการผลิต นำเข้า หรือจำหน่ายหญาหวานและผลิตภัณฑ์จากหญาหวานจากคณะนักวิชาการ พร้อมทั้งข้อมูลประกอบ เพื่อให้คณะกรรมการอาหารการสาธารณสุขพิจารณาเพื่อให้ความช่วยเหลือนั้น

บัดนี้เรื่องดังกล่าวได้บรรจุในระเบียบวาระการประชุมคณะกรรมการอาหารการสาธารณสุข เมื่อวันที่ 3 มีนาคม 2536 และเมื่อวันที่ 10 มีนาคม 2536 เป็นครั้งที่สอง เพื่อให้มีการพิจารณากันอย่างละเอียดและกว้างขวาง เพราะกรรมการแต่ละท่านให้ความสนใจในเรื่องนี้เป็นอย่างมาก สำหรับผลการประชุมทั้งสองครั้งได้มีมติในที่ประชุมให้เชิญผู้ที่เกี่ยวข้องทั้งสองฝ่ายคือ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา และนักวิชาการผู้ร้อง ได้มาชี้แจงข้อมูลและรายละเอียดต่างๆ เพื่อประกอบการพิจารณาสรุปผล

จึงเรียนมาเพื่อทราบและแจ้งให้ผู้ที่เกี่ยวข้องได้รับทราบด้วย จักเป็นพระคุณยิ่ง

ขอแสดงความนับถือ

(ลงชื่อ) อร่าม อามระดิษ

(นายอร่าม อามระดิษ)

ประธานคณะกรรมการอาหารการสาธารณสุข

งานเลขานุการประจำคณะกรรมการอาหารการสาธารณสุข
โทร.2436857-8

ทั้งหมดนี้เป็นการประมวลสถานการณ์ของ
หญ้าหวานอย่างค่อนข้างจะรวบรัด โดยพยายาม
เน้นถึงบุคคลที่เกี่ยวข้องเท่าที่ข้าพเจ้ายังพอจะจำได้
บุคคลอีก 2 ท่านที่ข้าพเจ้ายังไม่ได้เอ่ยถึงคือ รศ.ดร.
ชัยวัฒน์ ต่อสกุลแก้ว จากคณะวิทยาศาสตร์ มหา
วิทยาลัยมหิดล และ นายแพทย์วีระสิงห์ เมืองมัน
(โรงพยาบาลรามารัตน์) ซึ่งขณะนี้ยังดำเนินงานวิจัย
หญ้าหวานอยู่ต่อไปในด้านของการทดสอบความ
เป็นพิษ ผลงานของท่านทั้งสองนี้อาจจะเป็นขั้นที่
สำคัญที่สุดที่จะชี้ชะตาของหญ้าหวานในประเทศไทย

สุดท้ายนี้ในฐานะของผู้ที่คลุกคลีกับ
หญ้าหวานผู้หนึ่ง ข้าพเจ้าก็อดที่จะรู้สึกภูมิใจเสีย
มิได้ว่า ในที่สุดหญ้าหวานก็เป็นอีกสิ่งหนึ่งใน
บรรดาของสิ่งที่คุณคนไทยสามารถทำได้อย่างครบ
วงจรถ้าประเทศชาติต้องการ จึงต้องถือว่าพวกเรา
ทั้งหมดข้างต้นในฐานะของนักวิชาการที่เริ่มร่วมงาน
กันมาตั้งแต่กลุ่มสตีเวีย 82 เป็นต้นมา ได้ประสบ
ความสำเร็จแล้วในด้านของผลงานทางวิชาการ
บริสุทธิ์ หน้าที่ของเราในด้านนี้ได้เสร็จสิ้นไปแล้ว
การที่หญ้าหวานยังไปไม่ถึงดวงดาวจะโทษเราไม่ได้
แล้ว เพราะเราเองก็ขมขื่นและท้อแท้มามากพอแล้ว
คงจะต้องขอพักเหนื่อยและรอเวลาเมื่อความชอบ
ธรรมอาจจะคืนกลับมาในวันข้างหน้าถ้ายังไม่สาย
เกินไป

ข้อมูลและสิ่งที่น่าสนใจเกี่ยวกับหญ้าหวาน

- ชื่อไทย : หญ้าหวาน, สตีเวีย
- ชื่ออังกฤษ : Stevia
- ชื่อพฤกษศาสตร์ : *Stevia rebaudiana*
- เป็นพืชชนิด : ส้มลูก ลักษณะคล้ายต้นกะเพรา หรือ
โหระพา
- ถิ่นกำเนิด : อเมริกาใต้
- ชื่อสารหวานหลักในใบ : สตีวิโอไซด์ (stevioside)
- ความหวาน : หวานมากกว่าน้ำตาลทราย 100 เท่า
(ในทางปฏิบัติ)
- เป็นสารก่อกลายพันธุ์หรือไม่ : ไม่เป็น
- ประเทศที่ยอมรับอย่างเป็นทางการ : ญี่ปุ่น,
สาธารณรัฐประชาชนจีน, เกาหลีใต้,
บราซิล, พารากวัย



Stevia Rebaudiana Bertoni

- ประเทศที่กำลังจะยอมรับ : อังกฤษ, แคนาดา, เยอรมัน
- ประวัติการบริโภค : ชาวปารากวัยและบราซิลรู้จักบริโภค
หญ้าหวานกว่า 400 ปีแล้ว ชาวญี่ปุ่น
บริโภคมาแล้วประมาณ 20 ปี คนไทย
บริโภคมาแล้วประมาณ 10 ปี
- ประวัติความเป็นพิษในคนทั่วโลก : ไม่มีรายงานความเป็น
พิษ
- ทำไม อย. จิงห้าม : อย. เชื่อข้อมูลที่ได้จากการทดลองกับ
แบคทีเรียและหนูมากกว่าข้อมูลประวัติ
การบริโภคของคนจริงๆ และประเทศ
สหรัฐอเมริกา ก็ยังไม่ยอมรับหญ้าหวาน
- กินหญ้าหวานมากๆ ตายได้ไหม : ยืนยันว่าแค่หญ้าหวานเลย
กินซ้ำๆ มากๆ ก็ตายได้
- ทำไมประเทศข้างต้นจึงยอมรับหญ้าหวาน : เพราะข้อมูล
ความเป็นพิษยังไม่พอเพียงที่จะหักล้าง
ข้อมูลความปลอดภัยของหญ้าหวานได้
- โอกาสพื้นของหญ้าหวานในประเทศไทย : มีอยู่เหมือนกัน
แต่เมื่อถึงเวลานั้นก็คงไม่มีใครใส่ใจแล้ว

การใช้ชาสตีโลว์ในโรคอ้วน

วิระสิงห์ เมืองมัน*

นินธนา วิมลกิตติวัฒน์**

ภาควิชาศัลยศาสตร์* และภาควิชาพยาบาลศาสตร์**

คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

โรคอ้วน เป็นปัญหาสาธารณสุขของประเทศ เป็นโรคที่บั่นทอนสุขภาพ ทำให้ผู้เป็นโรคอ้วนมีอัตราพิการและตายสูงกว่าผู้มีน้ำหนักปกติ โรคอ้วนเกิดจากไขมันภายในร่างกายมากกว่าปกติ เนื่องจากรับประทานมากกว่าพลังงานที่ใช้ ทำให้เกิดภาวะต่อไปนี้เพิ่มสูงขึ้น คือ โรคหัวใจและหลอดเลือด โรคความดันโลหิตสูง โรคเบาหวานไม่พึ่งอินซูลิน โรคถุงน้ำดี โรคข้อเสื่อม ภาวะไขมันในเลือดสูง ภาวะกรดยูริกในเลือดสูง โรคมะเร็งบางชนิด เช่นมะเร็งของต่อมลูกหมาก เต้านมและรังไข่¹ ฉะนั้นหญ้าหวาน (Stevia rebaudiana Bertoni, วงศ์ compositae) ซึ่งปลูกกันทางภาคเหนือของประเทศไทยจึงได้นำมาใช้กับผู้ป่วยโรคอ้วนของ รพ.รามาธิบดี แผนกศัลยกรรม ตั้งแต่ พ.ศ. 2524 โดยนำมาใช้ในรูปแบบของชาหญ้าหวาน (Stevia tea) โดยนำต้นและใบหญ้าหวานตากแห้งบดเป็นผง และบรรจุในซองกระดาษพรุณ ซองละ 1.8 กรัม โดยมีขนาดใช้ชาหญ้าหวาน 1 ซอง ชงน้ำร้อน 1 แก้ว (250 ซีซี.) ดื่มวันละ 1-3 ครั้ง หรือใช้ชา 1-3 ถ้วย ผสมกับน้ำเดือดตามต้องการ ดื่มต่างน้ำตลอดวัน ผลปรากฏว่าผู้เป็นโรคอ้วนได้วันเวียนมาซื้อชาหญ้าหวานไปรับประทานอย่างไม่สม่ำเสมอ และแจ้งผลการรักษาว่าได้ผลบ้าง ไม่ได้ผลบ้าง แต่ไม่ปรากฏผลเสียแต่ประการใด และมียอดจำหน่ายชาหญ้าหวานปีละประมาณหนึ่งหมื่นซอง

เนื่องจากการติดตามผลของผู้ป่วยโรคอ้วนที่รับประทานชาหญ้าหวานในระยะยาว ยังไม่เคยทำเป็นระบบ ดังนั้นในต้นปี พ.ศ.2540 คณะผู้วิจัยจึงได้ทำการศึกษาผู้ป่วยโรคอ้วนของแผนกผู้ป่วยนอกศัลยกรรม รพ.รามาธิบดี โดยให้รับประทานชาหญ้าหวานนาน 4 เดือน ติดต่อกันโดยมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลการใช้ชาหญ้าหวาน (Stevia tea) ในคนไข้โรคอ้วน และศึกษาความปลอดภัยเพื่อให้ได้ข้อเสนอแนะในการนำผลิตภัณฑ์หญ้าหวานมาใช้ในประเทศไทย

ลักษณะคนไข้และการดำเนินการ

คนไข้ที่เข้าร่วมในโครงการนี้คือ บุคลากรของโรงพยาบาลรามาธิบดี ที่ลงทะเบียนไว้ที่แผนกผู้ป่วยนอกศัลยกรรม รพ.รามาธิบดี จำนวน 21 คน เป็นชาย 1 คน หญิง 20 คน มีอายุเฉลี่ย 46.6 ปี น้ำหนักเฉลี่ย 62.77 กก. ส่วนสูงเฉลี่ย 155.4 ซม. มี Body mass index (BMI) เฉลี่ย = $\frac{\text{นน. (กก.)}}{\text{ส่วนสูง (ม.)}^2} = 27.89$

คนไข้ส่วนใหญ่ (ร้อยละ 71.43) ต้องการลดน้ำหนัก และให้เจาะเลือดเพื่อวิเคราะห์ค่าทางเคมีเลือดก่อนรับประทานชาหญ้าหวาน และหลังจากสิ้นสุดการรับประทานดังต่อไปนี้ Blood sugar, Blood urea nitrogen, SGOT, SGPT, Hb, Hct, Plt, WBC และ Rbc

ได้ชั่งน้ำหนัก วัดส่วนสูงของคนไข้ก่อนเริ่มโครงการ และทุกเดือนจะชั่งน้ำหนักซ้ำ

ได้จัดชาหญ้าหวานให้แต่ละ คนครั้งละ 1 เดือน ใช้หญ้าหวานน้ำหนัก 2 กรัมต่อซอง จำนวน 90 ซอง ซองน้ำร้อน 1 ซองต่อน้ำ 1 แก้ว (250 ซีซี.) ดื่มวันละ 3 ครั้งตลอดวัน เมื่อครบเดือนให้คนไข้มารับชาหญ้าหวานไปใหม่ พร้อมสอบถามอาการและชั่งน้ำหนักตัว และเมื่อสิ้นสุดโครงการ (กำหนดไว้ 4 เดือน) ก็เจาะเลือดวิเคราะห์ค่าชีวเคมีดังกล่าวมาแล้วข้างต้น สำหรับผู้ที่ไม่สามารถร่วมโครงการได้จนครบ ก็ขอเจาะเลือด ชั่งน้ำหนักและสอบถามอาการ ณ จุดสิ้นสุด

ผู้ดำเนินการวิจัยคือ พยาบาลประจำ โอฟิติ จะเป็นคนเดียวตลอดการวิจัย ส่วนผู้วิเคราะห์ข้อมูลนั้นจะเป็นอีกกลุ่มต่างหาก เพื่อป้องกันการลำเอียง

ผลการวิจัย

1. ระยะเวลาที่เข้าร่วมโครงการ

คนไข้จำนวน 21 คน มีระยะเวลาที่เข้าร่วมในโครงการ

น้อยกว่า 1 เดือน	จำนวน 2 คน	= 9.5%
1 เดือน	จำนวน 8 คน	= 38.1%
2 เดือน	จำนวน 3 คน	= 14.3%
3 เดือน	จำนวน 5 คน	= 23.8%
4 เดือน	จำนวน 3 คน	= 14.3%

ผู้เข้าร่วมโครงการน้อยกว่า 1 เดือน เลิกเพราะ 1) เวียนศีรษะ หน้ามืด 2) ทิวน้อย เนื่องจากจำนวนตัวอย่างเข้าร่วมโครงการไม่ครบ 4 เดือน จึงแยกเป็นแต่ละเดือน

2. น้ำหนักตัว

1 เดือน มีชาย 1 คน หญิง 27 คนที่เข้าร่วมโครงการมีน้ำหนักตัวก่อน (เฉลี่ย) 63.91 กก., BMI 26.26 และน้ำหนักตัวหลัง (เฉลี่ย) 63.32 กก., BMI 26.02 ส่วนค่าน้ำตาลในเลือด, BUN, SGOT, SGPT, Hb, Hct, Plt, Wbc, Rbc และความดันโลหิตไม่เปลี่ยนแปลง คงอยู่ในเกณฑ์ปกติทั้งก่อนและหลัง

2 เดือน มีหญิง 3 คน เข้าร่วมโครงการ มีน้ำหนักก่อน (เฉลี่ย) 62.27 กก. BMI 26.26 หลัง (เฉลี่ย) 61.17 กก., BMI 26.26 ส่วนค่าน้ำตาลในเลือด BUN, SGOT, SGPT, Hb, Hct, Plt, Wbc, Rbc และความดันโลหิตไม่เปลี่ยนแปลง คงอยู่ในเกณฑ์ปกติทั้งก่อนและหลัง

3 เดือน มีหญิง 5 คน ที่เข้าร่วมโครงการ มีน้ำหนักก่อน (เฉลี่ย) 58.1 กก., BMI 25.14 และน้ำหนักหลัง (เฉลี่ย) 57.96, BMI 25.09 ส่วนค่าความดันเลือด น้ำตาลในเลือด BUN, SGOT, SGPT, Hb, Hct, Plt, Wbc, Rbc ไม่เปลี่ยนแปลง คงอยู่ในเกณฑ์ปกติทั้งก่อนและหลัง

4 เดือน มีหญิง 3 คนที่เข้าร่วมโครงการ (จากเดิมเมื่อเริ่มโครงการ 21 คน) มีน้ำหนักก่อน (เฉลี่ย) 67.5 กก., BMI 26.71 น้ำหนักหลัง (เฉลี่ย) 66.67, BMI 26.37 ส่วนความดันโลหิต น้ำตาลในเลือด BUN, SGOT, SGPT, Hb, Hct, Plt., Wbc, Rbc ไม่เปลี่ยนแปลง คงอยู่ในเกณฑ์ปกติทั้งก่อนและหลัง

3. อาการอื่นๆ

ผู้เข้าร่วมโครงการมีอาการเวียนศีรษะ หน้ามืด 1 คน ปวดเข่ามาก หัวบ่อ 1 คน ทำให้ต้องเลิกไปก่อนกินชาหญ้าหวานครบ 1 เดือน ส่วนผู้เข้าร่วมโครงการเกิน 1 เดือนถึง 4 เดือน มีอาการหวานจนคลื่นไส้ หากดื่มชาขรสรเข้มข้น 1 คน เวียนศีรษะเล็กน้อย 1 คน ปัสสาวะบ่อยจนไม่เป็นอันหลับนอน 1 คน และมีน้ำตาลในเลือด และความดันโลหิตสูงขึ้น 1 คน บุคคลผู้นี้มีน้ำตาลในเลือดก่อนกินชา 165 มก.เปอร์เซ็นต์ และหลังกินชา 2 เดือน 225 มก.เปอร์เซ็นต์ และความดันโลหิต ก่อน 120/80 มม.ปรอท หลัง 180/90 มม.ปรอท จึงเลิกไป.

วิจารณ์

ผู้เข้าร่วมโครงการทั้ง 21 คน เป็นผู้รู้ตัวว่าอยู่ในภาวะโภชนาการเกิน และเป็นโรคอ้วน คือมีปริมาณไขมันในร่างกายมากกว่าที่ควรจะเป็น ตามคำนิยามของ Keys และคณะ โดยใช้ดัชนีความหนาของร่างกาย Body mass index - BMI² เป็นตัววัด ซึ่งใช้ได้สำหรับผู้ใหญ่ที่อายุเกิน 20 ปีขึ้นไป ค่าดัชนีความหนาของร่างกาย - BMI คิดเป็นกิโลกรัมต่อตารางเมตร ในคนผอมจะมีค่าน้อยกว่า 20 คนปกติ 20.0 - 24.9 ส่วนคนอ้วนจะมีค่า BMI เกิน 25.0 ทั้งนี้ โดยแบ่งเป็นอ้วน ระดับ 1 25.0 - 29.9, อ้วนระดับ 2 30.0 - 39.9 และอ้วนระดับ 3 > 40.0³

ผู้เข้าร่วมโครงการทุกคนมี BMI เกิน 25.0 ทั้งนี้ จึงนับว่าเป็นโรคอ้วนตามกฎเกณฑ์ดังกล่าว และน้ำหนักตัวเฉลี่ยลดลงทุกกลุ่มโดยมีค่าตั้งแต่ 0.14 ถึง 1.10 กก. โดยมี นน.เฉลี่ยลดลงทุกกลุ่ม โดยมีค่าตั้งแต่ 0.14 ถึง 1.10 กก. โดยมี นน.เฉลี่ยลดลง 0.59, 1.10, 0.14 และ 0.86 กก. ในเวลา 1, 2, 3 และ 4 เดือน ตามลำดับ สิ่งนี้อาจสะท้อนให้เห็นแนวโน้มของการลดน้ำหนักตัวได้หลังรับประทานชาหญ้าหวาน โดยผู้บริโภครู้ต้องคำนึงถึงภาวะโภชนาการเกิน และลดอาหารมันลง ประกอบกับออกกำลังกายวันละ 15 - 45 นาที ทุกวัน

อาการข้างเคียงเช่น เวียนศีรษะ ความจนคลื่นไส้ ปัสสาวะบ่อย เป็นผลของพฤติกรรมซึ่งเชื่อว่าอาจเปลี่ยนแปลงได้ หากปรับเปลี่ยน เวลา และวิธีการบริโภค ดังนั้นอาการดังกล่าวจึงไม่น่าจะเป็นอุปสรรคต่อการใช้ชาหญ้าหวาน

ในด้านความปลอดภัยในคนนั้น ถึงแม้คนใช้จำนวน 21 คนที่เข้าร่วมโครงการส่วนใหญ่ 8 คน (38.1%) จะรับประทานชาหญ้าหวานได้เพียง 1 เดือน มี 5 คน (23.8%) รับประทานได้ 3 เดือน และเพียง 3 คน (14.3%) รับประทานได้ครบ 4 เดือนตามเป้าหมายที่วางไว้ทุกคนในโครงการได้รับการเจาะเลือดตรวจหาค่าชีวเคมี และการนับเม็ดเลือด ไม่ปรากฏว่ามีการเบี่ยงเบนของค่าดังกล่าวไปจากเกณฑ์ปกติ จึงพออนุมานได้ว่า ชาหญ้าหวานเมื่อบริโภคในปริมาณวันละไม่เกิน 6 กรัม ในระยะเวลาติดต่อกันนาน 1 - 4 เดือน ไม่มีผลเสียต่อระบบการสร้างเลือด ตับ ไต และไม่ทำให้เป็นเบาหวาน แต่การที่จะสรุปให้แน่ชัดถึงความปลอดภัยของชาหญ้าหวานในคน เพื่อให้ไปเป็นระยะเวลายาวนาน คงต้องการกลุ่มทดลองที่มากกว่า และระยะเวลานานกว่านี้

อย่างไรก็ตามคณะผู้วิจัยหวังว่า การทดลองในคนเรื่องชาหญ้าหวานกับความปลอดภัยในการบริโภค น่าจะให้ข้อมูลความปลอดภัยในเบื้องต้น เพื่อผู้ศึกษาท่านอื่นจะได้นำไปวิเคราะห์เพื่อดำเนินการขั้นต่อไป

ขอขอบคุณ คุณอุบลรัตน์ รุ่งเรืองศิลป์, อ.ปาริชาติ โรจนพลากร ที่ได้กรุณาวิเคราะห์ข้อมูล ขอขอบคุณพยาบาล ผู้ช่วยพยาบาลและเจ้าหน้าที่ของ รพ.รามธิบดี ที่เสียสละมาเป็นคนใช้ อาสาสมัครโรคอ้วน เพื่อให้การวิจัยในครั้งนี้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี.

นายแพทย์วิระสิงห์ เมืองมั่น

12 สค. 2540

เอกสารอ้างอิง

1. วิชัย ตันไพจิตร โรคอ้วนกับสิ่งแวดล้อม ในโภชนศาสตร์คลินิก 2539;1:1-18
2. Keys A, Findana F, Karoness MJ, Kimura N, Taylor HL. Indices of relative weight and obesity. J Chr Dis 1972;25:329-43.
3. Garow JS. Obesity and related disease. Lond : Churchill Livingstone, 1988.

ข้อมูลข่าวสารของหน่วยงานจากอินเทอร์เน็ตและซีดีรอม
รศ. ดร. ไผตรี สุทธจิตต์ และ อ. รวีวรรณ พัวชนาโชคชัย

ข้อมูลจากอินเทอร์เน็ต เกี่ยวกับหญ้าหวานและสตีวียา Website: [www http://www.yahoo.com](http://www.yahoo.com)
 From mdbci002@cmuThu Feb 6 23:02:12 1997 Date: Wed, 15 Jan 1997 00:17:44 -
 0700 Subject: stevia.htm

STEVIA

This information is provided for educational purposes only. Medical advice is neither implied nor intended. Please consult a health professional for medical advice.

What Is Stevia

The stevia leaf is one of the most effective health restoring plants on earth. What stevia does both inside the human body and on the skin is incredible.

What may be the most important health event of this decade occurred September 18, 1995 when the FDA announced that stevia can be sold and consumed as a dietary supplement. This reversed the 1991 action when the FDA stopped all importation of stevia leaves and stevia products: (The FDA later determined that liquid stevia extract could be sold for use as a skin care product.)

Stevia as a Dietary Supplement

- How It Improves Health Stevia for Exceptional Skin Care

Stevia as Sweetener

Note and Order Information

More About Stevia: A Detailed Look (bibliography included) Stevia, which is 30 times sweeter than sugar but contains no calories, has been used as a sweetener in Paraguay for over 1500 years and surrounding countries for centuries. In the 1970's the Japanese developed a method of refining the sweet glycosides out of the stevia leaf, creating a new product called Stevioside, which is 300 times sweeter than sugar. While Stevioside does not affect blood glucose levels and is an excellent sweetener for both diabetics and hypoglycemics, it does not retain the other extraordinary healing benefits of stevia leaves and extract.

In all of its current forms Stevia has a taste unique to itself.

Along with its sweetness there is also a bitter taste when the pure whole leaf extract or the white Stevioside powder is placed in the mouth. However, this bitter flavor disappears as does the slight licorice taste when the product is appropriately diluted in water or other liquid prior to use.

Consumers looking solely for a sweetener which has no calories and which does not alter blood sugar levels will probably prefer the white Stevioside powder or consumer products made from Stevioside. However, consumers who also want health restoring benefits will want premium quality stevia leaves, ground or whole and/or water-based stevia extract (concentrate). The following information references whole leaf or ground stevia leaves and water based stevia extract for internal use and water-based stevia extract or stevia based products for skin and hair.

Topics:

Stevia as a dietary Supplement - How It Can Improve Your Health

Stevia for Exceptional Skin Care

Stevia as Sweetener

Stevia as a Dietary Supplement

Scientific research has revealed that stevia effectively regulates blood sugar. This is of vital importance for people who have either high or low blood sugar. In some South American countries stevia is sold as a helpful aid to people with diabetes and hypoglycemia. An important benefit for hypoglycemics is that following the ingestion of stevia (but not Stevioside) blood sugar rises, thus rapidly increasing energy levels and mental acuity. Other studies have demonstrated that stevia lowers elevated blood pressure, but does not seem to affect normal blood pressure. Stevia inhibits the growth and reproduction of some bacteria and other infectious organisms, including the bacteria that cause tooth decay and gum disease. This may help explain why users of stevia-enhanced products report of lowered incidence of colds and flu and why it has such exceptional qualities when used as a mouthwash or added to toothpaste. People who have tried this report significant improvement in gum disease following a regular practice of using Stevia as a mouthwash. Stevia is a wonderful aid in weight loss and weight management because it contains no calories, and research indicates it significantly increases glucose tolerance and inhibits glucose absorption. People who ingest Stevia daily often report a decrease in their desire for sweets and fatty foods.

Other benefits of adding whole leaf Stevia to the daily diet is that it improves digestion and gastrointestinal function, soothes upset stomachs and helps speed recovery from minor illnesses. An interesting but undocumented claim made by many users is that drinking stevia tea or stevia-enhanced teas or placing stevia leaves in the mouth reduces desire for tobacco and alcoholic beverages.

Caution is appropriate when buying stevia. In order to obtain these extraordinary benefits, use a water-based extract made from premium quality stevia leaves. Do not use an alcohol-based extract. Also, do not use Stevioside or a clear liquid made from Stevioside.

You also may find premium quality pulverized stevia leaves in tea bags. Use them to prepare stevia tea. Enjoy it by itself or as a sweet liquid for cooking and baking. The tea bags may also be torn open and the contents sprinkled lightly over cereals, salads or cooking vegetables, enhancing their natural flavor and increasing the nutritional benefit.

Stevia for Exceptional Skin Care

Pure stevia extract offers several exceptional benefits when used regularly in skin care. Use only water-based extracts without alcohol. These are dark in color and thicker than water. When applied as a facial mask it effectively softens the skin and smoothes out wrinkles while helping to heal various skin blemishes, including acne. Smooth the extract over the face and allow it to dry at least 30-60 minutes. As it dries you will feel the facial skin tightening. A drop of the extract may be applied directly on the blemish or acne outbreak. Apply a drop of the extract directly on lip sores. The extract is easily washed away with soap and warm water. An excellent product for this washing is a natural Paraguayan body and hair cleanser that is made from edible fruit and oils extracted from plant leaves unique to the Paraguayan rain forest.

This Cream of Coco Hair & Body Shampoo, which bonds well with the extract, is available from Wisdom of the Ancients. Used together these two products make an

excellent hair shampoo and conditioner, helping to retard the graying process and maintain a natural hair color, eliminating dandruff and various scalp problems, while improving the health and luster of the hair.

Water-based whole leaf Stevia extract is highly effective when used on skin blemishes, acne, seborrhea, dermatitis and eczema. People report that if a few drops of stevia extract are placed in cuts and wounds there is more rapid healing without scarring. This will sting for several seconds followed by a significant lowering of pain. This procedure has not been reviewed by the FDA.

Caution is appropriate when buying stevia. In order to obtain these extraordinary benefits, use a water-based extract made from premium quality stevia leaves. Do not use an alcohol-based extract. Also, do not use Stevioside or a clear liquid made from Stevioside.

Stevia as Sweetener

While current FDA rulings prohibit the labeling of stevia in any form as a sweetener or flavor enhancer, this is the true future of stevia. In all of its forms, most experts agree one day stevia will be regarded as one of the best and certainly the most "good for you" sweetener on earth. Stevia is currently in use as a healthful, no calorie sweetener in South America, China, Taiwan, Thailand, Korea, Malaysia, Indonesia and Japan where Stevioside (the highly refined but non-health restoring) product enjoys a 41% share of the commercial market.

Where else on earth is there a plant like Stevia? The leaves are a delicious and nutritious food, a fantastic no calorie sweetener, an incredible external and internal medicine, and when gently extracted into a water-based concentrate, is wonderful for smoothing wrinkles, softening and beautifying the skin and healing blemishes and sores.

This brief review of the Stevia plant and its world-wide uses in no way constitutes an endorsement of such uses. At this time the FDA permits Stevia to be imported and labeled only for its approved use as a dietary supplement and in skin care.

How to Order Stevia More About Stevia: A Detailed Look (bibliography included)
 | Home | Dead Doctors Don't Lie | Wallach's letter | The Secret | Books & Tapes |
 Toddy Shop | Freebies |

ในกันยายน ปี 2539 ใบหญ้าหวาน สารสกัด สตีวิโอไซด์ เป็นที่ยอมรับโดยองค์การอาหารและยาสหรัฐฯ และให้ใช้ในการประกอบอาหารหรือเป็นส่วนปรุงอาหาร(food ingredient)และเครื่องสำอางผิวหนังได้ แล้ว หลังจาก ถูกกฎหมายห้ามใช้ ห้ามจำหน่ายมานาน 4-5 ปี แต่ยังไม่ให้เป็นสารเจือปน(food additive) ที่ใส่ลงไปอาหาร!!!

To: mdbci002@cmu Subject: stevia.shtml Last Updated 7/30/96

You are visitor number 440 to this page since May 23rd. Thanks for visiting.

As a result of the Health Freedom Act passed in September 1995 by Congress, Stevia leaves, or the extract of Stevia leaves, or Stevioside, are allowable for import and commerce in the United States of America, if they are explicitly labeled as a DIETARY SUPPLEMENT, or for use as a dietary ingredient of a dietary supplement. The FDA still has not approved this product for use as a food additive.

What is Stevia?

The extract of the Stevia plant is a white, crystalline powder taken from the leaves of the Stevia rebaudiana (Bert.) Bertoni plant known as Stevioside and this extract is approximately 300 times sweeter than sugar. The plant is native to the region of the Amambai mountain range along the Brazil-Paraguay border. Since pre-Columbian times the Guarani Indians, native to this region, have used the Stevia leaves to sweeten their medicines and drinks, or just used them to eat as a sweet treat. The plant was first technically identified by Moises S. Bertoni in 1905. In 1964, Stevia plants were taken to Japan, where they were grown largely in greenhouses, and in 1970, Japan began extracting the pure sweet powder found in the leaf. The Stevia sweetener has been fully approved and widely used in Japan for some fifteen years now in products as varied as soft drinks, pastries, yogurts, candies and pickles, as well as for table-top use. It is also fully approved and in use in Brazil, where it is also recommended for use by diabetics. PLEASE NOTE: THE USE OF STEVIA IN THE UNITED STATES IS APPROVED ONLY AS A DIETARY SUPPLEMENT BY THE FDA! Some of the advantages presented by Stevia include:

Stevia Plant:

- 100% Natural
- No calories
- Non-fermentable
- Plaque retardant
- Recommended for diabetics
- Extensively tested in animals
- 250 to 300 times sweeter than sugar
- Heat stable to 200 degrees Celsius (392 degrees Fahrenheit)
- Flavor enhancer
- Anti-caries (prevents cavities)
- Non-toxic
- Extensively used by humans with no adverse effects

Stevia Plant

Stevia solid extracts are produced in Brazil and Japan. Japan's production is so limited by climatic and soil conditions that they cannot meet the demands of their own internal market. Consequently, Japan is now being forced to import the extract from Steviafarma Industrial, to whom they can pose no competitive threat. Steviafarma Industrial is the only large source of solid Stevia extract in the Western Hemisphere, and has the great advantage of being located where the plant is native, thus having all of the ideal conditions for abundant production. In addition to the company's own plant development and study farm, it has an area of over 100 hectares (about 250 acres) that are fully irrigated and in cultivation. There are also some 250 other growers in the region under contract to produce Stevia leaves for the company, under Steviafarma's strict technical supervision. The Steviafarma extraction facilities technology and equipment were all locally financed and developed and are, justifiably, an object of great pride and support in the community and area of Maringa, in Southwest Brazil. Stevita Company Inc. is the distributor for Steviafarma Industrial products in the United States. A consultant who for

many years worked for the FDA, audited the G.M.P. (Good Manufacturing Processes) of the plant, to see how they would fare in an FDA inspection. After a thorough and exhaustive inspection and report, he stated in his concluding remarks:

"This firm is being operated by a highly qualified staff who is intent on producing a quality product. The facility is relatively new and in an excellent state of repair. Based on my physical examination of the operation of this facility, the operation is essentially in compliance with the United States Code with respect to a food product production."

Legal Information

As a result of the Health Freedom Act passed in September 1995 by Congress, Stevia leaves, or the extract of Stevia leaves, or Stevioside, are allowable for import and commerce in the United States of America, if they are explicitly labeled as a DIETARY SUPPLEMENT, or for use as a dietary ingredient of a dietary supplement. The FDA still has not approved this product for use as a food additive.

Product Information

Stevita Co., Inc. sells Stevia leaves, Stevioside Crystals, which is the pure Stevioside, for industrial use, and for dietary supplement use by consumers. Since the pure Stevia extract is extremely strong, to facilitate its daily usage and ease to measure, we have developed Stevita which is the pure Stevia extract diluted with maltodextrin which is used to give body to the mixture. Maltodextrin which is also a natural product supplied in quantities that contribute practically no calories. Stevita makes it convenient to use the Stevia extract as a dietary supplement. Stevita is packaged in a handy plastic jar. Stevita also can be used in gelatin, pudding, ice-cream, juices, soft drinks, chocolates, fruit-salads, yogurts, biscuits, cakes, and many other products.

More information on Stevia and other sweeteners

Please feel free to E-Mail us at petro@fastlane.net if you have any questions or would like more information. You can also call us at: 1-800-783-8422.

Stevita Co., Inc. 7650 U.S. hwy. 287 #100 Arlington, Texas 76017

หญ้าหวานดีเกินไปที่จะถูกยอมรับโดยกฎหมาย (Stevia Leaf - Too Good To Be Legal)

ทำไมและเหตุผลเบื้องหลังที่ทางอย. ของสหรัฐจึงโจมตี ห้ามใช้และห้ามการสังเคราะห์ ห้ามการจำหน่ายหญ้าหวานมาหลายปี เพิ่งจะมายกเลิกกฎหมายควบคุมในปีนี้ เพราะโดนรัฐสภาสหรัฐ ประท้วงเอา ดูเหมือนอดีตนั้นเป็นเรื่องราวการแข่งขันธุรกิจสารหวานสังเคราะห์กับสารหวานธรรมชาติมากกว่า ----- by Rob McCaleb, Herb Research Foundation

For hundreds of years, people in Paraguay and Brazil have used a sweet leaf to sweeten bitter herbal teas including mate. For nearly 20 years, Japanese consumers by the millions have used extracts of the same plant as a safe, natural, non-caloric sweetener. The plant is stevia, formally known as *Stevia rebaudiana*, and today it is under wholesale attack by the U.S. Food and Drug Administration.

Stevia is a fairly unassuming perennial shrub of the aster family (*Asteraceae*), native to the northern regions of South America. It has now been grown commercially in Brazil, Paraguay, Uruguay, Central America, the United States, Israel, Thailand and China. The leaves contain several chemicals called glycosides, which taste sweet, but do not provide calories. The major glycoside is called stevioside, and is one of the major sweeteners in use in Japan and Korea. Stevia and its extracts have captured over 40% of the Japanese market. Major multinational food companies like Coca Cola and Beatrice foods, convinced of its safety, use stevia extracts to sweeten foods for sale in Japan, Brazil, and other countries where it is approved. Europeans first learned of stevia when the Spanish Conquistadors of the Sixteenth Century sent word to Spain that the natives of South America had used the plant to sweeten herbal tea since "ancient times".

The saga of American interest in stevia began around the turn of the Twentieth Century when researchers in Brazil started hearing about "a plant with leaves so sweet that a part of one would sweeten a whole gourd full of mate." The plant had been described in 1899 by Dr. M. S. Bertoni. In 1921 the American Trade Commissioner to Paraguay commented in a letter "Although known to science for thirty years and used by the Indians for a much longer period nothing has been done commercially with the plant. This has been due to a lack of interest on the part of capital and to the difficulty of cultivation."

Dr. Bertoni wrote some of the earliest articles on the plant in 1905 and 1918. In the latter article he notes:

"The principal importance of Ka he'e (stevia) is due to the possibility of substituting it for saccharine. It presents these great advantages over saccharine:

1. It is not toxic but, on the contrary, it is healthful, as shown by long experience and according to the studies of Dr. Rebaudi.
2. It is a sweetening agent of great power.
3. It can be employed directly in its natural state, (pulverized leaves).
4. It is much cheaper than saccharine."

Unfortunately, this last point may have been the undoing of stevia. Noncaloric sweeteners are a big business in the U.S., as are caloric sweeteners like sugar and the sugar-alcohols, sorbitol, mannitol and xylitol. It is small wonder that the powerful sweetener interests here, do not want the natural, inexpensive, and non-patentable stevia approved in the U.S.

In the 1970s, the Japanese government approved the plant, and food manufacturers began using stevia extracts to sweeten everything from sweet soy sauce and pickles to diet Coke. Researchers found the extract interesting, resulting in dozens of well-designed studies of its safety, chemistry and stability for use in different food products.

Various writers have praised the taste of the extracts, which has much less of the bitter aftertaste prevalent in most noncaloric sweeteners. In addition to Japan, other governments have approved stevia and stevioside, including those of Brazil, China and South Korea, among others.

Unfortunately, the US was destined to be a different story. Stevia has been safely used in this country for over ten years, but a few years ago, the trouble began.

FDA ATTACK ON STEVIA

Around 1987, FDA inspectors began visiting herb companies who were selling stevia, telling them to stop using it because it is an "unapproved food additive". By mid 1990 several companies had been visited. In one case FDA's inspector reportedly told a company president they were trying to get people to stop using stevia "because Nutra Sweet complained to FDA."

The Herb Research Foundation(HRF), which has extensive scientific files on stevia, became concerned and filed a Freedom of Information Act request with FDA for information about contacts between Nutra Sweet and FDA about stevia. It took over a year to get any information from the FDA, but the identity of the company who prompted the FDA action was masked by the agency.

In May, 1991 FDA acted by imposing an import alert on stevia to prevent it from being imported into the US. They also began formally warning companies to stop using the "illegal" herb. By the beginning of 1991, the American Herbal Products Association (AHPA) was working to defend stevia. At their general meeting at Natural Products Expo West, members of the industry pledged most of the needed funds to support work to convince FDA of the safety of stevia. AHPA contracted HRF to produce a professional review of the stevia literature. The review was conducted by Doug Kinghorn, Ph.D., one of the world's leading authorities on stevia and other natural non-nutritive sweeteners. Dr. Kinghorn's report was peer-reviewed by several other plant safety experts and concluded that historical and current common use of stevia, and the scientific evidence all support the safety of this plant for use in foods. Based on this report, and other evidence, AHPA filed a petition with FDA in late October asking FDA's "acquiescence and concurrence" that stevia leaf is exempt from food additive regulations and can be used in foods.

FDA, apparently attempting to regulate this herb as they would a new food additive, contends that there is inadequate evidence to approve stevia. However, because of its use in Japan, there is much more scientific evidence of stevia's safety than for most foods and additives. The extent of evidence FDA is demanding for the approval of stevia, far exceeds that which has been required to approve even new synthetic food chemicals like aspartame (Nutra Sweet).

AHPA's petition points out that FDA's food additive laws were meant to protect consumers from synthetic chemicals added to food. FDA is trying, in the case of stevia to claim that stevia is the same as a chemical food additive. But as the AHPA petition points out, Congress did not intend food additive legislation to regulate natural constituents of food itself.

In fact, Congressman Delaney said in 1956, "There is hardly a food sold in the market today which has not had some chemicals used on or in it at some stage in its production, processing, packaging, transportation or storage."

He stressed that his proposed bill was to assure the safety of "new chemicals that are being used in our daily food supply," and when asked if the regulations would apply to whole foods, he replied "No, to food chemicals only." AHPA contends that stevia is a food, which is already recognized as safe because of its long history of food use. Foods which have a long history of safe use are exempted by law from the extensive laboratory tests required of new food chemicals. The AHPA petition, however, supports the safe use of stevia with both the historical record, and references to the numerous toxicology studies conducted during the approval process in Japan, and studies by interested researchers in other countries.

To date, the FDA still refuses to allow stevia to be sold in the U.S. but the recently-enacted Dietary Supplement Health and Education Act of 1994 may prevent the FDA from treating stevia and other natural herbs as "food additives."

rmccaleb@rbs.org -- [also herbal@tcom.com]

U. S. Food and Drug Administration
Center for Food Safety and Applied Nutrition
December 1, 1995

DIETARY SUPPLEMENT
HEALTH AND EDUCATION ACT OF 1994

For decades, the Food and Drug Administration regulated dietary supplements as foods, in most circumstances, to ensure that they were safe and wholesome, and that their labeling was truthful and not misleading. An important facet of ensuring safety was FDA's evaluation of the safety of all new ingredients, including those used in dietary supplements, under the 1958 Food Additive Amendments to the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act). However, with passage of the Dietary Supplements Health and Education Act of 1994 (DSHEA), Congress amended the FD&C Act to include several provisions that apply only to dietary supplements and dietary ingredients of dietary supplements. As a result of these provisions, dietary ingredients used in dietary supplements are no longer subject to the premarket safety evaluations required of other new food ingredients or for new uses of old food ingredients. They must, however, meet the requirements of other safety provisions.

Signed by President Clinton on October 25, 1994, the DSHEA acknowledges that millions of consumers believe dietary supplements may help to augment daily diets and provide health benefits. Congress's intent in enacting the DSHEA was to meet the concerns of consumers and manufacturers to help ensure that safe and appropriately labeled products remain available to those who want to use them. In the findings associated with the DSHEA, Congress stated that there may be a positive relationship between sound dietary practice and good health, and that, although further scientific research is needed, there may be a connection between dietary supplement use, reduced health-care expenses, and disease prevention.

The provisions of DSHEA define dietary supplements and dietary ingredients; establish a new framework for assuring safety; outline guidelines for literature displayed where supplements are sold; provide for use of claims and nutritional support statements; require ingredient and nutrition labeling; and grant FDA the authority to establish good manufacturing practice (GMP) regulations. The law also requires formation of an executive level Commission on Dietary Supplement Labels and an Office of Dietary Supplements within the National Institutes of Health.

These specific provisions of the DSHEA are synopsized below.

DEFINITION OF DIETARY SUPPLEMENT

FDA traditionally considered dietary supplements to be composed only of essential nutrients, such as vitamins, minerals, and proteins. The Nutrition Labeling and Education Act of 1990 added "herbs, or similar

nutritional substances," to the term "dietary supplement." Through the DSHEA, Congress expanded the meaning of the term "dietary supplements" beyond essential nutrients to include such substances as ginseng, garlic, fish oils, psyllium, enzymes, glandulars, and mixtures of these.

The DSHEA established a formal definition of "dietary supplement" using several criteria. A dietary supplement:

- * is a product (other than tobacco) that is intended to supplement the diet that bears or contains one or more of the following dietary ingredients: a vitamin, a mineral, an herb or other botanical, an amino acid, a dietary substance for use by man to supplement the diet by increasing the total daily intake, or a concentrate, metabolite, constituent, extract, or combinations of these ingredients.
- * is intended for ingestion in pill, capsule, tablet, or liquid form.
- * is not represented for use as a conventional food or as the sole item of a meal or diet.
- * is labeled as a "dietary supplement."
- * includes products such as an approved new drug, certified antibiotic, or licensed biologic that was marketed as a dietary supplement or food before approval, certification, or license (unless the Secretary of Health and Human Services waives this provision).

SAFETY

The DSHEA amends the adulteration provisions of the FD&C Act. Under DSHEA a dietary supplement is adulterated if it or one of its ingredients presents "a significant or unreasonable risk of illness or injury" when used as directed on the label, or under normal conditions of use (if there are no directions). A dietary supplement that contains a new dietary ingredient (i.e., an ingredient not marketed for dietary supplement use in the U.S. prior to October 15, 1994) may be adulterated when there is inadequate information to provide reasonable assurance that the ingredient will not present a significant or unreasonable risk of illness or injury. The Secretary of HHS may also declare that a dietary supplement or dietary ingredient poses an imminent hazard to public health or safety. However, like any other foods, it is a manufacturer's responsibility to ensure that its products are safe and properly labeled prior to marketing.

LITERATURE

The DSHEA provides that retail outlets may make available "third-party" materials to help inform consumers about any health-related benefits of dietary supplements. These materials include articles, book chapters, scientific abstracts, or other third-party publications. These provisions stipulate that the information must not be false or misleading; cannot promote a specific

supplement brand; must be displayed with other similar materials to present a balanced view; must be displayed separate from supplements; and may not have other information attached (product promotional literature, for example).

NUTRITIONAL SUPPORT STATEMENTS

The DSHEA provides for the use of various types of statements on the label of dietary supplements, although claims may not be made about the use of a dietary supplement to diagnose, prevent, mitigate, treat, or cure a specific disease (unless approved under the new drug provisions of the FD&C Act). For example, a product may not carry the claim "cures cancer" or "treats arthritis." Appropriate health claims authorized by FDA—such as the claim linking folic acid and reduce risk of neural tube birth defects and the claim that calcium may reduce the risk of osteoporosis—may be made in supplement labeling if the product qualifies to bear the claim. Under DSHEA, firms can make statements about classical nutrient deficiency diseases—as long as these statements disclose the prevalence of the disease in the United States. In addition, manufacturers may describe the supplement's effects on "structure or function" of the body or the "well-being" achieved by consuming the dietary ingredient. To use these claims, manufacturers must have substantiation that the statements are truthful and not misleading and the product label must bear the statement "This statement has not been evaluated by the Food and Drug Administration. This product is not intended to diagnose, treat, cure, or prevent any disease." Unlike health claims, nutritional support statements need not be approved by FDA before manufacturers market products bearing the statements, however, the agency must be notified no later than 30 days after a product that bears the claim is first marketed.

INGREDIENT AND NUTRITION INFORMATION LABELING

Like other foods, dietary supplement products must bear ingredient labeling. This information must include the name and quantity of each dietary ingredient or, for proprietary blends, the total quantity of all dietary ingredients (excluding inert ingredients) in the blend. The label must also identify the product as a "dietary supplement" (e.g., "Vitamin C Dietary Supplement"). Labeling of products containing herbal and botanical ingredients must state the part of the plant from which the ingredient is derived. If a supplement is covered by specifications in an official compendium and is represented as conforming, it is misbranded if it does not conform to those specifications. Official compendia include the U.S. Pharmacopeia, the Homeopathic Pharmacopeia of the United States, or the National Formulary. If not covered by a compendium, a dietary supplement must be the product identified on the label and have the strength it is represented as having.

Labels also must provide nutrition labeling. This labeling must first list dietary ingredients present in "significant amounts" for which FDA has established daily consumption recommendations, followed by dietary ingredients with no daily intake recommendations. Dietary ingredients that are not present in significant amounts need not be listed. The nutrition labeling must include the quantity per serving for each dietary ingredient (or proprietary blend) and may include the

source of a dietary ingredient (for example, "calcium from calcium gluconate"). If an ingredient is listed in the nutrition labeling, it need not appear in the statement of ingredients. Nutrition information must precede ingredient statements on the product label.

NEW DIETARY INGREDIENTS

Supplements may contain new dietary ingredients--those not marketed in the United States before October 15, 1994--only if those ingredients have been present in the food supply as an article used for food in a form in which the food has not been chemically altered or there is a history of use, or some other evidence of safety exists that establishes that there is a reasonable expectation of safety when the product is used according to recommended conditions of use. Supplement manufacturers must notify FDA at least 75 days before marketing products containing new dietary ingredients, providing the agency with the information on which the conclusion that a dietary supplement containing the new dietary ingredient "will reasonably be expected to be safe" was based. Any interested party, including a manufacturer of a dietary supplement, may petition FDA to issue an order prescribing the conditions of use under which a new dietary ingredient will reasonably be expected to be safe.

GOOD MANUFACTURING PRACTICES (GMPs)

DSHEA grants FDA the authority to establish GMP regulations governing the preparation, packing, and holding of dietary supplements under conditions that ensure their safety. These regulations are to be modeled after current good manufacturing practice regulations in effect for the rest of the food industry. FDA intends to work with the supplement industry and other interested persons to develop GMPs and, in doing so, will seek public comment as to their scope.

COMMISSION ON DIETARY SUPPLEMENTS

The DSHEA requires the formation of a Commission to conduct a study and make recommendations on the regulation of label claims and statements for dietary supplements and procedures for the evaluation of the claims. The members of the Commission will evaluate how best to provide truthful, scientifically valid, and not misleading information to consumers so that they can make informed and appropriate health care choices. The Commission will be composed of seven members, appointed by the President, with experience in dietary supplements and in the manufacture, regulation, distribution, and use of supplements. Three members must be qualified by scientific training and experience to evaluate supplements' health benefits, and one of these must be trained in pharmacognosy, medical botany, traditional herbal medicine, or other related sciences. All Commission members and staff should be unbiased about supplement use.

On October 2, 1995, the White House announced the names of the seven individuals the President intends to appoint to the Commission. The members include nutritionists, industry representatives, a

pharmacognosist, and attorneys.

The Commission will submit a final report including recommendations and legislation related to label claims for dietary supplements to the President and Congress within two years of convening.

OFFICE OF DIETARY SUPPLEMENTS

The HHS Secretary will establish an office within the National Institutes of Health to explore the potential role of supplements to improve health care in the U.S. The office will also promote scientific study of supplements and their value in preventing chronic diseases; collect and compile scientific research, including data from foreign sources and the NIH Office of Alternative Medicine; serve as a scientific adviser to HHS and FDA; and compile a database of scientific research on supplements and individual nutrients.

EFFECTIVE DATE

DSHEA's provisions for use of nutritional support statements and third-party literature became effective when the law was signed. The effective date for other labeling provisions and any FDA implementing regulations is after December 31, 1996, although manufacturers may label their products consistent with provisions of DSHEA until that date.

Hypertext updated by dms 8/24/96

รายงานวิจัย-โทษและอันตรายของสารรสหวาน “แอสปาแตม” จากอินเทอร์เน็ต

รศ. ดร. ไมตรี สุทธจิตต์

1 รายงานวิจัย-โทษและอันตรายต่อสุขภาพของสารรสหวาน “แอสปาร์แตม”

ข่าวจากอินเตอร์เน็ต

เรื่องราว รายละเอียด และงานวิจัย เกี่ยวกับ โทษและอันตรายของแอสปาร์แตม

by Aspartame Consumer Safety Network

This is the first article I wrote about aspartame. Versions of this article have been edited and published in two different newsletters. It is not very well written, but I don't have the edited version on-line (I had some excellent editors). It does, however, contain quite a bit of important information about aspartame (NutraSweet). Since I wrote this article, I have looked into the history and science of aspartame in more detail and have begun to document those details in a much longer piece entitled "Aspartame Review."

Aspartame

Aspartame is the technical name for the brand names, *NutraSweet*, *Equal*, *Spoonful*, and *Equal-Measure*. Aspartame was discovered by accident in 1965, when James Schlatter, a chemist of G.D. Searle Company was testing an anti-ulcer drug. Aspartame was approved for dry goods in 1981 and for carbonated beverages in 1983. (Actually, it was originally approved for dry goods on July 26, 1974, but objections filed by neuroscience researcher Dr. John W. Olney and Consumer attorney James Turner in August 1974 as well as investigations of G.D. Searle's research practices caused the FDA to put approval of aspartame on hold). In 1985, Monsanto purchased G.D. Searle and made Searle Pharmaceuticals and The NutraSweet Company separate subsidiaries.

Aspartame is, by far, the most dangerous substance on the market that is added to foods. Aspartame accounts for over 75 percent of the adverse reactions to food additives reported to the U.S. Food and Drug Administration (FDA). Many of these reactions are very serious including seizures and death as recently disclosed in a February 1994 Department of Health and Human Services report.[1] A few of the 90 different documented symptoms listed in the report as being caused by aspartame include:

Headaches/Migraines	Dizziness	Seizures	Nausea
Numbness	Muscle spasms	Weight gain	Rashes
Depression	Fatigue	Irritability	Joint Pain
Tachycardia	Insomnia	Vision Problems	Anxiety
Hearing Loss	Heart palpitations	Breathing difficulties	attacks
Slurred Speech	Loss of taste	Memory loss	
Tinnitus	Vertigo		

According to researchers and physicians studying the adverse effects of aspartame, the following chronic illnesses can be triggered or worsened by ingesting of aspartame[2]:

Brain tumors	Multiple sclerosis	Epilepsy	Chronic fatigue syndrome
Parkinson's Disease	Alzheimer's	Mental retardation	Lymphoma
Birth defects	Fibromyalgia	Diabetes	

2 รายงานวิจัย-โทษและอันตรายต่อสุขภาพของสารรสหวาน “แอสปาร์แตม”

Aspartame is made up of three chemicals, aspartic acid, phenylalanine, and methanol. The book, "Prescription for Nutritional Healing" by James and Phyllis Balch lists aspartame under the category of "Chemical Poison." As you shall see, that is exactly what it is.

Aspartic Acid (40% of aspartame) & Glutamic acid (99% of MSG)

Dr. Russell L. Blaylock, a professor of Neurosurgery at the Medical University of Mississippi, recently published a book thoroughly detailing the damage that is caused by the ingestion of excessive aspartic acid from aspartame and glutamic acid from MSG. Dr. Blaylock uses almost 500 scientific references to prove how excess free excitatory amino acids such as aspartic acid and glutamic acid in our food supply are causing serious chronic neurological disorders and a myriad of other acute symptoms.[3]

Summary of How Glutamate and Aspartate Cause Damage

Aspartate and glutamate act as neurotransmitters in the brain by facilitating the transmission of information from neuron to neuron. Too much aspartate or glutamate in the brain kills certain neurons by allowing the influx of too much calcium into the cells. This influx triggers excessive amounts of free radicals which kill the cells. The neural cell damage that can be caused by excessive aspartate and glutamate is why they are referred to as "excitotoxins." They "excite" or stimulate the neural cells to death.

Aspartic acid is an amino acid. Taken in its free form (unbound to proteins) it significantly raises the blood plasma level of aspartate and glutamate. The excess aspartate and glutamate in the blood plasma shortly after ingesting aspartame or products with free glutamic acid (glutamate precursor) leads to a high level of those neurotransmitters in certain areas of the brain.

The blood brain barrier (BBB) which normally protects the brain from excess glutamate and aspartate as well as toxins 1) is not fully developed during childhood, 2) does not fully protect all areas of the brain, 3) is damaged by numerous chronic and acute conditions, and 4) allows seepage of excess glutamate and aspartate into the brain even when intact.

The excess glutamate and aspartate slowly begin to destroy neurons. The large majority (75%+) of neural cells in a particular area of the brain are killed before any clinical symptoms of a chronic illness are noticed. A few of the many chronic illnesses that have been shown to be contributed to by long-term exposure excitatory amino acid damage include:

MS	ALS	Memory Loss	Hormonal Problems	Hearing Loss
Epilepsy	Alzheimer's Disease	Parkinson's Disease	Hypoglycemia	
AIDS Dementia	Brain Lesions	Neuroendocrine Disorders		

The risk to infants, children, pregnant women, the elderly, and persons with certain chronic health problems from excitotoxins are great. Even the Federation of American Societies For Experimental Biology (FASEB), which usually understates problems and mimicks the FDA party-line, recently stated in a review that "it is prudent to avoid the use of dietary supplements of L-glutamic acid by pregnant women, infants, and children. The Existence of evidence of potential endocrine responses, i.e., elevated cortisol and prolactin, and differential responses between males and females, would also suggest a neuroendocrine link and that supplemental L-glutamic acid

3 รายงานวิจัย-ไทยและอันตรายต่อสุขภาพของสารรสหวาน “แอสปาร์แตม”

should be avoided by women of childbearing age and individuals with affective disorders.”[4]
Aspartic acid from aspartame has the same deleterious effects on the body as glutamic acid.

The exact mechanism of acute reactions to excess free glutamate and aspartate is currently being debated. As reported to the FDA, those reactions include [5]:

Headaches/Migraines Nausea Abdominal Pains Fatigue (blocks sufficient glucose entry into brain) Sleep Problems Vision Problems Anxiety attacks Depression
Asthma/Chest Tightness

One common complaint of persons suffering from the effect of aspartame is memory loss. Ironically, in 1987, G.D. Searle, the manufacturer of aspartame, undertook a search for a drug to combat memory loss caused by excitatory amino acid damage.

Dr. Blaylock is one of many scientists and physicians who are concerned about excitatory amino acid damage caused by ingestion of aspartame and MSG. A few of the many experts who have spoken out against the damage being caused by aspartate and glutamate include:

- Adrienne Samuels, Ph.D. -- an experimental Psychologist specializing in research design.
- John W. Olney, MD -- a Professor in the Department of Psychiatry, School of Medicine, Washington University. He is a Neuroscientist and researcher, and one of the world's foremost authorities on excitotoxins. (He informed Searle in 1971 that aspartic acid caused holes in the brain of mice.)
- Francis J. Waickman, MD -- a recipient of the Rinkel and Forman Awards and Board certified in Pediatrics, Allergy and Immunology.
- John R. Hain, MD -- Board Certified Forensic Pathologist
- H.J. Roberts, MD, FACP, FCCP -- Diabetic Specialist, Who's Who in American, The World, Science and Technology, and selected by a national medical publication as "The Best Doctor in the U.S."
- John Samuels -- Compiled a listed of scientific research sufficient to show the dangers of ingesting excess free glutamic and aspartic acid.
... and many more.

Phenylalanine (50% of aspartame)

Phenylalanine is an amino acid normally found in the brain. Persons with the genetic disorder, phenylketonuria (PKU) cannot metabolize phenylalanine. This leads to dangerously high levels of phenylalanine in the brain (sometimes lethal).

It has been shown that ingesting aspartame, especially along with carbohydrates can lead to excess levels of phenylalanine in the brain even in persons who do not have PKU. This is not just a theory, as many people who have eaten large amounts of aspartame over a long period of time and do not have PKU have been shown to have excessive levels of phenylalanine in the blood. Excessive levels of phenylalanine in the brain can cause the levels of serotonin in the brain to

4 รายงานวิจัย-โทษและอันตรายต่อสุขภาพของสารรสหวาน “แอสปาร์แตม”

decrease, leading to emotional disorders such as depression. It was shown in human testing that phenylalanine levels of the blood were increased significantly in human subjects who chronically used aspartame.[6] Even a single use of aspartame raised the blood phenylalanine levels. In his testimony before the U.S. Congress, Dr. Louis J. Elsas showed that high blood phenylalanine can be concentrated in parts of the brain, and is especially dangerous for infants and fetuses. He also showed that phenylalanine is metabolised much more effeciently by rodents than by humans.[7]

One account of a case of extremely high phenylalanine levels caused by aspartame was recently published the the "Wednesday Journal" in an article entitled "An Aspartame Nightmare." John Cook began drinking 6 to 8 diet drinks every day. His symptoms started out as memory loss and frequent headaches. He began to crave more aspartame-sweetened drinks. His condition deteriorated so much that he experienced wide mood swings and violent rages. Even though he did not suffer from PKU, a blood test revealed a phenylalanine level of 80 mg/dl. He also showed abnormal brain function and brain damage. After he kicked his aspartame habit, his symptoms improved dramatically.[8]

As Dr. Blaylock points out in his book, early studies measuring phenylalanine buildup in the brain were flawed. Investigators who measured specific brain regions and not the average throughout the brain notice significant rises in phenylalanine levels. Specifically the hypothalamus, medulla oblongata, and corpus striatum areas of the brain had the largest increases in phenylalanine. Dr. Blaylock goes on to point out that excessive buildup of phenylalanine in the brain can cause schizophrenia or make one more susceptible to seizures.

Therefore, long-term, excessive use of aspartame may provided a boost to sales of serotonin reuptake inhibitors such as Prozac and drugs to control schizophrenia and seizures.

Methanol (aka wood alcohol/poison) (10% of aspartame)

Methanol/wood alcohol is a deadly poison. Some people may remember methanol as the poison that has caused some "skid row" alcoholics to end up blind or dead. Methanol is gradually released in the small intestine when the methyl group of aspartame encounter the enzyme chymotrypsin.

The absorption of methanol into the body is sped up considerably when free methanol is ingested. Free methanol is created from aspartame when it is heated to above 86 Fahrenheit (30 entigrade). This would occur when aspartame-containing product is improperly stored or when it is heated (e.g., as part of a "food" product such as Jello).

Methanol breaks down into formic acid and formaldehyde in the body. Formaldehyde is a deadly neurotoxin. An EPA assessment of methanol states that methanol "is considered a cumulative poison due to the low rate of excretion once it is absorbed. In the body, methanol is oxidized to formaldehyde and formic acid; both of these metabolites are toxic." The recommend a limit of consumption of 7.8 mg/day. A one-liter (approx. 1 quart) aspartame-sweetened beverage contains about 56 mg of methanol. Heavy users of aspartame-containing products consume as much as 250 mg of methanol daily or 32 times the EPA limit.[9]

Symptoms from methanol poisoning include headaches, ear buzzing, dizziness, nausea, gastrointestinal disturbances, weakness, vertigo, chills, memory lapses, numbness and shooting pains in the extremities, behavioral disturbances, and neuritis. The most well known problems

5 รายงานวิจัย-โทษและอันตรายต่อสุขภาพของสารรสหวาน “แอสปาร์แตม”

from methanol poisoning are vision problems including misty vision, progressive contraction of visual fields, blurring of vision, obscuration of vision, retinal damage, and blindness. Formaldehyde is a known carcinogen, causes retinal damage, interferes with DNA replication, causes birth defects. [10]

Due to the lack of a couple of key enzymes, humans are many times more sensitive to the toxic effects of methanol than animals. Therefore, tests of aspartame or methanol on animals do not accurately reflect the danger for humans. As pointed out by Dr. Woodrow C. Monte, Director of the Food Science and Nutrition Laboratory at Arizona State University, "There are *no* human or mammalian studies to evaluate the possible mutagenic, teratogenic, or carcinogenic effects of chronic administration of methyl alcohol." [11]

He was so concerned about the unresolved safety issues that he filed suit with the FDA requesting a hearing to address these issues. He asked the FDA to "slow down on this soft drink issue long enough to answer some of the important questions. It's not fair that you are leaving the full burden of proof on the few of us who are concerned and have such limited resources. You must remember that you are the American public's last defense. Once you allow usage (of aspartame) there is literally nothing I or my colleagues can do to reverse the course. Aspartame will then join saccharin, the sulfiting agents, and God knows how many other questionable compounds enjoined to insult the human constitution with governmental approval." [10] Shortly thereafter, the Commissioner of the FDA, Arthur Hull Hayes, Jr., approved the use of aspartame in carbonated beverages and then left for a position with G.D. Searle's Public Relations firm. [11]

It has been pointed out that some fruit juices and alcoholic beverages contain small amounts of methanol. It is important to remember, however, that methanol never appears alone. In every case, ethanol is present, usually in much higher amounts. Ethanol is an antidote for methanol toxicity in humans. [9]

The troops of Desert Storm were "treated" to large amounts of aspartame-sweetened beverages which had been heated to over 86 F in the Saudi Arabian sun. Many of them returned home with numerous disorders similar to what has been seen in persons who have been chemically poisoned by formaldehyde. The free methanol in the beverages may have been a contributing factor in these illnesses.

In a 1993 act that can only be described as "unconscionable," the FDA approved aspartame as an ingredient in numerous food items that would always be heated to above 86 F (30 C).

Diketopiperazine (DKP)

DKP is a breakdown product of aspartame. DKP has been implicated in the occurrence of brain tumors. Dr. John Olney noticed that DKP, when nitrosated in the gut, produced a compound which was similar to N-nitrosourea, a powerful brain tumor causing chemical. G.D. Searle conducted animal experiments on the safety of DKP. The FDA found numerous experimental errors occurred, including "clerical errors, mixed-up animals, animals not getting drugs they were supposed to get, pathological specimens lost because of improper handling," and many other errors. [12] These sloppy laboratory procedures may explain why both the test and control animals had sixteen times more brain tumors than would be expected in experiments of this length.

6 รายงานวิจัย-ไทยและอันตรายต่อสุขภาพของสารรสหวาน “แอสปาร์แตม”

Here is some breakdown info:

	Date of Bottling	6 Months After Bottling	36 Months After Bottling
Aspartame	550.0 mg	155.34 mg	19.70 mg
L-phenylalanine methyl ester	0.0 mg	28.62 mg	13.01 mg
DKP	0.0 mg	135.66 mg	173.28 mg
L-aspartylphenylalanine	0.0 mg	158.31 mg	189.05 mg
L-phenylalanine	0.0 mg	42.22 mg	101.27 mg

Reference

Tsang, Wing-Sum, et al., 1985. "Determination of Aspartame and Its Breakdown Products in Soft Drinks by Reverse-Phase Chromatography with UV Detection," Journal of Agriculture and Food Chemistry, Vol. 33, No. 4, page 734-738.

In an ironic twist, shortly after these experimental errors were discovered, the FDA used guidelines recommended by G.D. Searle to develop the Industry-wide FDA standards for Good Laboratory Practices.[11]

DKP has also been implicated as a cause of uterine polyps and changes in blood cholesterol by FDA Toxicologist Dr. Jacqueline Verrett in her testimony before the U.S. Senate.[13]

The components of aspartame can lead to a wide variety of ailments. Some of these problems occur gradually, others are immediate, acute reactions. There is an enormous population of people who are suffering from symptoms contributed to by aspartame, yet they have no idea why herbs or drugs are not helping relieve their problems. There are other users of aspartame who *appear* not to be suffering immediate reactions to aspartame. But even these individuals are susceptible to the long-term damage caused by excitatory amino acids, phenylalanine, methanol, and DKP.

A *few* of the many disorders that are of particular concern to me include the following.

Birth Defects

Dr. Diana Dow Edwards, a researcher was funded by Monsanto to study possible birth defects caused by the ingestion of aspartame. After preliminary data showed damaging information about aspartame, funding for the study was cut off. A Genetic Pediatrician at Emory University has testified that aspartame is causing birth defects. [7]

In the book, "While Waiting: A Prenatal Guidebook" by George R. Verrilli, M.D. and Anne Marie Mueser, it is stated that aspartame is suspected of causing brain damage in sensitive individuals. A

7 รายงานวิจัย-โทษและอันตรายต่อสุขภาพของสารรสหวาน “แอสปาร์แตม”

fetus may be at risk for these effects...some researchers have suggested that high doses of aspartame may be associated with problems ranging from dizziness and subtle brain changes to mental retardation."

Cancer (Brain Cancer)

In 1981, Satya Dubey, an FDA statistician, stated that the brain tumor data on aspartame was so "worrisome" that he could not recommend approval of NutraSweet.[14] In a two-year study conducted by the manufacturer of aspartame, twelve of the 320 rats fed a normal diet and aspartame developed brain tumors while none of the control rats had tumors. Five of the 12 tumors were in rats given a low dose of aspartame.[15]

The approval of aspartame was a violation of the Delaney Amendment which was supposed to prevent cancer-causing substances such as Methanol (formaldehyde) and DKP from entering our food supply. The late Dr. Adrian Gross, an FDA toxicologist, testified before the U.S. Congress that aspartame was capable of producing brain tumors. This made it illegal for the FDA to set an allowable daily intake at any level. He stated in his testimony that Searle's studies were "to a large extent unreliable" and that "at least one of those studies has established beyond any reasonable doubt that aspartame is capable of inducing brain tumors in experimental animals...." He concluded his testimony by asking, "What is the reason for the apparent refusal by the FDA to invoke for this food additive the so-called Delaney Amendment to the Food, Drug and Cosmetic Act? And if the FDA itself elects to violate the law, who is left to protect the health of the public?"[16]

In the mid-1970s it was discovered that the manufacturer of aspartame falsified studies in several ways. One of the techniques used was to cut tumors out of test animals and put them back in the study. Another technique used to falsify the studies was to list animals that had actually died as surviving the study. Thus, the data on brain tumors was likely worse than discussed above. In addition, a former employee of the manufacturer of aspartame, Raymond Schroeder told the FDA on July 13, 1977 that the particles of DKP were so large that the rats could discriminate between the DKP and their normal diet.[12]

It is interesting to note that the incidence of brain tumors in persons over 65 years of age has increase 67% between the years 1973 and 1990. Brain tumors in all age groups has jumped 10%. The greatest increase has come during the years 1985-1987.[17] In his book, "Aspartame (NutraSweet). Is it Safe?" Dr. H.J. Roberts gives evidence that aspartame can cause a particularly dangerous form of cancer – primary lymphoma of the brain.

Diabetes

The American Diabetes Association (ADA) is actually recommending this chemical poison to persons with diabetes. According to research conducted by H.J. Roberts, a diabetes specialist, a member of the ADA, and an authority on artificial sweeteners, aspartame:

- 1) Leads to the precipitation of clinical diabetes.
- 2) Causes poorer diabetic control in diabetics on insulin or oral drugs.
- 3) Leads to the aggravation of diabetic complications such as retinopathy, cataracts, neuropathy and gastroparesis.

8 รายงานวิจัย-โทษและอันตรายต่อสุขภาพของสารรสหวาน “แอสปาร์แตม”

4) Causes convulsions.

In a statement concerning the use of products containing aspartame by persons with diabetes and hypoglycemia, Dr. Roberts says:

"Unfortunately, many patients in my practice, and others seen in consultation, developed serious metabolic, neurologic and other complications that could be specifically attributed to using aspartame products. This was evidenced by:

"The loss of diabetic control, the intensification of hypoglycemia, the occurrence of presumed 'insulin reactions' (including convulsions) that proved to be aspartame reactions, and the precipitation, aggravation or simulation of diabetic complications (especially impaired vision and neuropathy) while using these products."

"Dramatic improvement of such features after avoiding aspartame. *and* the prompt predictable recurrence of these problems when the patient resumed aspartame products, knowingly or inadvertently."

Dr. Roberts goes on to state:

"I regret the failure of other physicians and the American Diabetes Association (ADA) to sound appropriate warnings to patients and consumers based on these repeated findings which have been described in my corporate-neutral studies and publications."

Dr. Russell L. Blaylock, a professor of Neurosurgery at the Medical University of Mississippi has stated that excitotoxins such as that found in aspartame can precipitate diabetes in persons who are genetically susceptible to the disease.[5]

Emotional Disorders

A double blind study of the effects of aspartame on persons with mood disorders was recently conducted by Ralph G. Walton. Since the study wasn't funded/controlled by the makers of aspartame, The NutraSweet Company refused to sell him the aspartame. Dr. Walton was forced to obtain and certify it from an outside source.

The study showed a large increase in serious symptoms for persons taking aspartame. Since some of the symptoms were so serious, the Institutional Review Board had to stop the study. Three of the participants had said that they had been "poisoned" by aspartame. Dr. Walton concludes that "individuals with mood disorders are particularly sensitive to this artificial sweetener; its use in this population should be discouraged." [18] Aware that the experiment could not be repeated because of the danger to the test subjects, Dr. Walton was recently quoted as saying, "I know it causes seizures. I'm convinced also that it definitely causes behavioral changes. I'm very angry that this substance is on the market. I personally question the reliability and validity of any studies funded by the NutraSweet Company." [19]

There are numerous reported cases of low brain serotonin levels, depression and other emotional disorders that have been linked to aspartame and often are relieved by stopping the intake of aspartame. Researchers have pointed out that increasing in phenylalanine levels in the brain, which can and does occur in persons without PKU, leads to a decreased level of the neurotransmitter,

9 รายงานวิจัย-โทษและอันตรายต่อสุขภาพของสารรสหวาน “แอสปาร์แตม”

serotonin, which leads to a variety of emotional disorders. Dr. William M. Pardridge of UCLA testified before the U.S. Senate that a youth drinking four 16-ounce bottles of diet soda per day leads to an enormous increase in the phenylalanine level.

Epilepsy/Seizures

With the large and growing number of seizures caused by aspartame, it is sad to see that the Epilepsy Foundation is promoting the "safety" of aspartame. At Massachusetts Institute of Technology, 80 people who had suffered seizures after ingesting aspartame were surveyed. Community Nutrition Institute concluded the following about the survey: "these 80 cases meet the FDA's own definition of an imminent hazard to the public health, which requires the FDA to expeditiously remove a product from the market."

Both the Air Force's magazine "Flying Safety" and the Navy's magazine, "Navy Physiology" published articles warning about the many dangers of aspartame including the cumulative delirious effects of methanol and the greater likelihood of birth defects. The articles note that the ingestion of aspartame can make pilots more susceptible to seizures and vertigo.[20]

Articles sounding warnings about ingesting aspartame while flying have also appeared in the National Business Aircraft Association Digest (NBAA Digest 1993), Aviation Medical Bulletin (1988), The Aviation Consumer (1988), Canadian General Aviation News (1990), Pacific Flyer (1988), General Aviation News (1989), Aviation Safety Digest (1989), and Plane & Pilot (1990) and a paper warning about aspartame was presented at the 57th Annual Meeting of the Aerospace Medical Association (1986).

Recently, a hotline was set up for pilots suffering from acute reactions to aspartame ingestion. Over 600 pilots have reported symptoms including some who have reported suffering grand mal seizures in the cockpit due to aspartame.[21]

One of the original studies on aspartame was performed in 1969 by an independent scientist, Dr. Harry Waisman. He studied the effects of aspartame on infant primates. Out of the seven infant monkeys, one died after 300 days and five others had grand mal seizures. Of course, these negative findings were not submitted to the FDA during the approval process.[22]

The reason many people do not hear about serious reactions to aspartame is twofold:

- 1) Lack of awareness by the general population. Aspartame-caused diseases are not reported in the newspapers like plane crashes. This is because these incidents occur *one at a time* in thousands of different locations across the U.S.
- 2) Most people do not associate their symptoms with the long-term use of aspartame. For the people who have killed a significant percentage of the brain cells and thereby caused a chronic illness, there is no way that they would normally associate such an illness with aspartame consumption.

How aspartame was approved is a lesson in how chemical and pharmaceutical companies can manipulate government agencies such as the FDA, "bribe" organizations such as the American

10 รายงานวิจัย-โทษและอันตรายต่อสุขภาพของสารรสหวาน “แอสปาร์แตม”

Dietetic Association, and flood the scientific community with flawed industry-sponsored studies funded by the makers of aspartame.

Erik Millstone, a researcher at the Science Policy Research Unit of Sussex University has compiled thousands of pages of evidence, some of which have been obtained using the freedom of information act [23], stating:

1. According to Millstone, laboratory tests were faked and dangers were concealed.
2. Tumors were removed from animals and animals that had died were "restored to life" in laboratory records.
3. False and misleading statements were made to the FDA. The two U.S. Attorneys given the task of bringing fraud charges against the aspartame manufacturer took positions with the manufacturer's law firm, letting the statute of limitations run out.
5. The Commissioner of the FDA overruled the objections of the FDA's own scientific board of inquiry. Shortly after that decision, he took a position with Burson-Marsteller, the firm in charge of public relations for G.D. Searle.

In 1980, the FDA formed an independent scientific Public Board of Inquiry to judge the safety of aspartame as a food additive. The Board unanimously recommended against approval. The FDA Commissioner then formed his own scientific team of experts to make a recommendation. His own team was against aspartame approval by a three to two margin. He then added a sixth member to his team and a re-vote was taken in order to make it look like there was a deadlock. Dr. Jacqueline Verrett, a Toxicologist and a senior member of an earlier FDA investigation in G.D. Searle's aspartame research stated, "It was pretty obvious that somewhere along the line, the bureau officials were working up to a whitewash." In 1987, Dr. Verrett testified before the U.S. Senate stating that the experiments conducted by Searle were a "disaster." She stated that her team was instructed *not* to comment on or be concerned with the overall validity of the studies. She stated that questions about birth defects have not been answered. She continued her testimony by discussing the fact that DKP has been shown to increase uterine polyps and change blood cholesterol and that increasing the temperature of the product leads to an increase in production of DKP.[13]

The FDA and the manufacturers of aspartame have had a revolving door of employment for many years. In addition to the FDA Commissioner and two U.S. Attorneys leaving to take positions with companies connected with G.D. Searle, four other FDA officials connected with the approval of aspartame took positions connected with the NutraSweet industry between 1979 and 1982 including the Deputy FDA Commissioner, the Special Assistant to the FDA Commissioner, the Associate Director of the Bureau of Foods and Toxicology and the Attorney involved with the Public Board of Inquiry.[24] It is important to realize that this type of revolving-door activity has been going on for decades. The Townsend Letter for Doctors (11/92) reported on a study revealing that 37 of 49 top FDA officials who left the FDA took positions with companies they had regulated. They also reported that over 150 FDA officials owned stock in drug companies they were assigned to manage.

Many organizations and universities receive large sums of money from companies connected to the NutraSweet Association, a group of companies promoting the use of aspartame. In January 1993, the American Dietetic Association received a \$75,000 grant from the NutraSweet Company. The American Dietetic Association has stated that the NutraSweet Company writes their "Facts" sheets.

11 รายงานวิจัย-โทษและอันตรายต่อสุขภาพของสารรสหวาน “แอสปาร์แตม”

[25] Many other "independent" organizations and researchers receive large sums of money from the manufacturers of aspartame.

A researcher in New England who has pointed out the dangers of aspartame in the past is now a Monsanto consultant. Another researcher in the Southeastern U.S. had testified about the dangers of aspartame on fetuses. An investigative reporter has discovered that he was told to keep his mouth shut to avoid causing the loss of a large grant from a diet cola manufacturer in the NutraSweet Association.

What is the FDA doing to protect the consumer from the dangers of aspartame?

Less than nothing.

In 1992, the FDA approved aspartame for use in malt beverages, breakfast cereals, and refrigerated puddings and fillings. In 1993 the FDA approved aspartame for use in hard and soft candies, non-alcoholic flavored beverages, tea beverages, fruit juices and concentrates, baked goods and baking mixes, and frostings, toppings and fillings for baked goods.

In 1991, the FDA banned the importation of Stevia. The powder of the leaf has been used for hundreds of years as an alternative sweetener. It is used widely in Japan with *no* adverse effects.

Scientists involved in reviewing Stevia have declared it to be safe for human consumption -- something which has been well known in many parts of the world where it is not banned. Everyone that I have spoken with in regards to this issue believes that Stevia was banned to keep the product from taking hold in the U.S. and cutting into sales of aspartame.[26]

What is the U.S. Congress doing to protect the consumer from the dangers of aspartame?

Nothing.

What is the U.S. Administration (President) doing to protect the consumer from the dangers of aspartame?

Nothing.

Aspartame consumption is not only a problem in the U.S. It is being sold in over 70 countries throughout the world.

Aspartame can be found in:

- | | |
|-----------------------------------|--------------------------|
| - instant breakfasts | - beath mints |
| - cereals | - sugar-free chewing gum |
| - cocoa mixes | - coffee beverages |
| - frozen desserts | - gelatin desserts |
| - juice beverages | - laxatives |
| - multivitamins | - milk drinks |
| - pharmaceuticals and supplements | |
| - shake mixes | - soft drinks |
| - tabletop sweeteners | - tea beverages |
| - instant teas and coffees | - topping mixes |
| - wine coolers | - yogurt |

12 รายงานวิจัย-โทษและอันตรายต่อสุขภาพของสารรสหวาน “แอสปาร์แตม”

I have been told that aspartame has been found in products where it is ***not*** listed on the label. One must be particular careful of pharmaceuticals and supplements. I have been informed that even some supplements made by well-known supplement manufacturers such as Twinlabs contain aspartame.

The information I have related above is just the tip of the iceberg as far as the damaging information about aspartame. In order to find out more information, I have included some resources below.

Books

"Excitotoxins: The Taste That Kills" by Russell L. Blaylock, M.D.
Health Press, Santa Fe, New Mexico, c1994
ISBN 0-929173-14-7

Dr. Blaylock is an Associate Professor of Neurosurgery at the Medical University of Mississippi. One of the best books available on excitotoxins. Well worth reading!

"Aspartame (NutraSweet)-Is it Safe?"

by H.J. Roberts, MD Available from the Aspartame Consumer Safety Network

"The Deadly Deception"

edited by Mary Nash Stoddard Available from the Aspartame Consumer Safety Network

"Bittersweet Aspartame - A Diet Delusion" by Barbara Mullarkey

Available from the Aspartame Consumer Safety Network

"The Aspartame Consumer Safety Network Synopsis"

Available from the Aspartame Consumer Safety Network

"Sweet'ner Dearest"

by H.J. Roberts, MD Available from the Aspartame Consumer Safety Network

"The Bitter Truth About Artificial Sweeteners"

by Dennis Remington, MD and Barbara Higa, RD Available from the Aspartame Consumer Safety Network
Organizations

Aspartame Consumer Safety Network
P.O. Box 780634
Dallas, Texas 75378
(214) 352-4268

(1) Department of Health and Human Services. "Report on All Adverse Reactions in the Adverse Reaction Monitoring System." (February 25 and 28, 1994).

(2) Compiled by researchers, physicians, and artificial sweetener experts for Mission Possible, a group dedicated to warning consumers about aspartame.

(3) "Excitotoxins: The Taste That Kills" by Russell L. Blaylock, M.D.

13 รายงานวิจัย-ไทยและอันตรายค่อสุขภาพของสารรสหวาน “แอสปาร์แตม”

- (4) "Safety of Amino Acids" Life Sciences Research Office, FASEB, FDA Contract No. 223-88-2124, Task Order No. 8
- (5) FDA Adverse Reaction Monitoring System.
- (6) "Dietary Phenylalanine and Brain Function" Wurtman and Walker Proceedings of the First International Meeting on Dietary Phenylalanine and Brain Function., Washington, D.C., May 8-10, 1987.
- (7) Hearing Before the Committee On Labor and Human Resources United States Senate, First Session on Examining the Health and Safety Concerns of Nutrasweet (Aspartame). November 3, 1987
- (8) Account of John Cook as published in Informed Consent Magazine. "How Safe Is Your Artificial Sweetner" by Barbara Mullarkey. September/October 1994.
- (9) Woodrow C. Monte, Ph.D., R.D. "Aspartame: Methanol and the Public Health" Journal of Applied Nutrition. 36(1): 42-53.
- (10) U.S. Court of Appeals for the District of Columbia Circuit. No. 84-1153 Community Nutrition Institute and Dr. Woodrow Monte v. Dr. Mark Novitch, Acting Commissioner. US FDA (9/24/85).
- (11) Aspartame Time Line by Barbara Mullarkey as published in Informed Consent Magazine. May/June 1994.
- (12) FDA Searle Investigation Task Force. "Final Report of Investigation of G.D. Searle Company." (March 24, 1976)
- (13) Testimony of Dr. Jacqueline Verrett, FDA Toxicologist before the U.S. Senate Committee on Labor and Human Resources. (November 3, 1987)
- (14) Internal FDA memorandum.
- (15) Analysis prepared by Dr. John Olney as a statement before the Aspartame Board of Inquire of the FDA. Also "Excitotoxins" by Russell Blaylock, M.D.(16) Congressional Record SID835: 131 (August 1, 1985)
- (17) National Cancer Institute SEER Program Data.
- (18) Walton, Ralph G., Robert Hudak, Ruth Green-Waite "Adverse - Reactions to Aspartame: Double-Blind Challenge in Patients from a Vulnerable Population" Biological Psychiatry. 1993;34:13-17.
- (19) "How Safe Is Your Artificial Sweetner" by Barbara Mullarkey, September/October 1994 issue of Informed Consent Magazine.
- (20) U.S. Air Force. "Aspartame Alert." Flying Safety 48(5): 20-21 (May 1992).
- (21) Reported by the Aspartame Consumer Safety Network.
- (22) "Bittersweet Aspartame, A Diet Delusion" by Barbara Mullarkey.
- (23) Millstone, Eric "Sweet and Sour." The Ecologist 25 (March/April 1994).
- (24) "The Deadly Deception" Edited by Mary Nash Stoddard. Aspartame Consumer Safety Network.
- (25) ADA Courier, January 1993, Volume 32, Number 1.
- (26) "FDA Rejects AHPA Stevia Petition" by Mark Blumenthal Whole Foods, April 1994.