

## บทคัดย่อ

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

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

ในรายงานนี้ ได้ทบทวนเอกสารงานวิจัยที่ตีพิมพ์ทั้งในและนอกประเทศ ได้วิเคราะห์ข้อมูลเกี่ยวกับความปลอดภัยและพิษวิทยาที่ศึกษาจากสัตว์ทดลองและคน ผลที่ได้ พอจะประเมินได้ว่า หญ้าหวาน สตีวิโอไซด์และสารสกัดจากหญ้าหวานมีคุณสมบัติทางชีวภาพต่อระบบต่าง ๆ สรุปได้ดังต่อไปนี้

### 1. ด้านเภสัชวิทยา สรีรวิทยา และชีวเคมี

- สตีวิโอไซด์ถูกเปลี่ยนให้เป็นสตีวียอลได้โดยแบคทีเรียในลำไส้ใหญ่ของหนูทุก แต่ในคนยังไม่ทราบ
- ไม่มีผลต่อการเจริญเติบโตของสัตว์ทดลอง
- ไม่มีผลต่อการทำงานของตับอ่อน หรือต่อการสร้างและการหลั่งฮอร์โมนอินซูลินและกลูคากอน
- ไม่มีผลต่อการทำงานของหัวใจ ความดันโลหิต ปอดและการหายใจ เมื่อใช้ในขนาดต่ำกว่า LD<sub>50</sub> ในหนูขาว
- ในหลอดทดลอง สตีวิโอไซด์ลดการผลิตสารพลังงานสูง ATP ในไมโทคอนเดรีย แต่ในสัตว์ทดลอง ยังไม่มีการศึกษา และถ้าหากจะวิจัยในสัตว์ คงจะต้องใช้ปริมาณสารสูงมากและระยะเวลานานกว่ามาก จึงจะเห็นผล

### 2. ด้านความเป็นพิษในสัตว์ทดลอง

- ไม่มีความผิดปกติใด ๆ ทั้งพิษเรื้อรัง กึ่งเรื้อรัง และพิษกึ่งเฉียบพลัน ในเลือด ปัสสาวะและอวัยวะต่าง ๆ
- การได้รับอย่างเฉียบพลันในหนู ค่า LD<sub>50</sub> ของสตีวิโอไซด์สูงในขนาด 5-17 ก.ต่อกก.น.น.ตัวต่อวัน

-การฉีดสตีวิโอไซด์เข้าเส้นเลือดในปริมาณสูงมากจะทำให้หนูแฮมสเตอร์ตายเนื่องจากไตล้มเหลวอย่างเฉียบพลัน

### 3. ด้านการกลายพันธุ์และการเกิดมะเร็ง

-สตีวิโอไซด์ไม่เป็นสารก่อการกลายพันธุ์ต่อแบคทีเรียชนิดและสายพันธุ์ต่าง ๆ ที่นำมาทดสอบ

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

- สตีวิโอไซด์ไม่เป็นสารก่อมะเร็งหรือส่งเสริมการเกิดมะเร็ง

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

-หนูที่กินสารสกัดจากหญ้าหวานหรือสตีวิโอไซด์ในระยะเวลานานพอ ไม่พบว่า มีก้อนมะเร็งหรือความผิดปกติที่อวัยวะใด ๆ แต่มีรายงานวิจัยว่า สตีวียอลมีฤทธิ์ต่อต้านสารทูเมอร์โปรโมเตอร์หรือยับยั้งการส่งเสริมเนื้องอก

### 4. ต่อระบบการสืบพันธุ์

- เมื่อให้หนูกินสตีวิโอไซด์ในขนาด 2.5 กรัมต่ออนน.ตัวต่อวัน ทุกวัน ไม่มีผลกระทบต่อการคุมกำเนิด หรือการสืบพันธุ์ของหนูทั้งเพศผู้และเพศเมีย ในรุ่นพ่อแม่ และไม่มีความผิดปกติทางพันธุกรรมในรุ่นลูกและในรุ่นหลาน

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

ดังนั้น ข้อมูลทั้งหมดที่ได้ศึกษามาเป็นพื้นฐานความรู้เบื้องต้นที่แสดงในด้านความปลอดภัยของหญ้าหวานและผลิตภัณฑ์ของหญ้าหวานค่อนข้างจะมีมากเพียงพอ แต่ข้อมูลที่แสดงในด้านความเป็นพิษเรื้อรังนั้นมีค่อนข้างน้อยมาก

แม้การศึกษาทางพันธุพิษวิทยาของสตีวิโอไซด์และสตีวียอลในสัตว์ทดลองยังไม่ครบถ้วน และเมตะบอลิซึมของสารทั้งสองในคนก็ยังไม่ทราบ การศึกษาวิจัยด้านนี้ควรจะมีต่อไปอยู่ อย่างไรก็ตาม คณะทำงานเห็นว่า ในสถานการณ์ปัจจุบันนี้ สมควรที่จะให้มีการประเมินถึงขนาดความปลอดภัยของหญ้าหวานและผลิตภัณฑ์ของหญ้าหวานในรูปแบบสมุนไพร เพื่อการบริโภคทั่วไป หรืออย่างน้อยในกลุ่มผู้ที่เป็นโรคเบาหวาน โรคอ้วน และโรคอื่นๆ ซึ่งไม่สามารถบริโภคน้ำตาลในชีวิตประจำวันได้

## ABSTRACT

### SAFETY OF STEVIA AND ITS PRODUCTS

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

Reported to the Research Promotion Fund Committee, Thailand

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

Faculty of Medicine, Chiang Mai University

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

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