

ประสิทธิผลของกระเจี๊ยบแดงต่อความดันโลหิตในผู้ใหญ่ในวารสาร ทางการแพทย์และสาธารณสุขไทย: การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์เมตต้า Effectiveness of roselle on blood pressure in adults in Thai Medical and Public Health Journals: A systematic review and meta-analysis

ฝนทิพย์ บุตรระมี ส.ม. (ชีวสถิติ)*

พอใจ พัทธินิตย์ธรรม ประ.ด. (สาธารณสุขศาสตร์)**

เชษฐา งามจรัส ประ.ด. (ระบาดวิทยา)**

*สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 8 จังหวัดอุดรธานี

**คณะสาธารณสุขศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

Fonthip Buttramee M.P.H. (Biostatistics)*

Porjai Pattanittum Ph.D. (Public Health)**

Chetta Ngamjarus Ph.D. (Epidemiology)**

*Office of Disease Prevention and Control Region 8, Udonthani

**Faculty of Public Health, Khon Kaen University

Received : July 6, 2021

Revised : September 1, 2021

Accepted : August 31, 2021

บทคัดย่อ

การทบทวนวรรณกรรมนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลของกระเจี๊ยบแดงต่อความดันโลหิตในผู้ใหญ่ในวารสารทางการแพทย์และสาธารณสุขไทย ทำการสืบค้นการศึกษาที่ถูกต้องพิมพ์ในฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ประเทศไทย เช่น ศูนย์ดัชนีการอ้างอิงวารสารไทย ระบบฐานข้อมูลวารสารอิเล็กทรอนิกส์กลางของประเทศไทย รวมถึงสืบค้นด้วยมือ ถึงเดือนตุลาคม พ.ศ. 2563 โดยคัดเลือกการศึกษาเชิงทดลองที่มีกลุ่มควบคุม ทั้งแบบสุ่ม และกึ่งทดลอง ที่ศึกษาผลการรับประทานกระเจี๊ยบแดงทุกรูปแบบ เปรียบเทียบกับสิ่งเปรียบเทียบกับอื่น เช่น ยาลดความดันโลหิต ยาหลอก หรือการรับประทานสิ่งเปรียบเทียบกับอื่นในบุคคลอายุ 18 ปีขึ้นไป และไม่ใช่วิธีการตั้งครุฑ ประเมินความเอนเอียงของการศึกษาตามแนวทางของ Cochrane เวอร์ชัน 1.0 และประเมินความแน่นอนของหลักฐานงานวิจัยตามแนวทางของ GRADE อิสระต่อกันโดยผู้วิจัยสองคน สังเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรม Review Manager 5.4

ผลการศึกษา การสืบค้นพบรายงานวิจัย 877 รายการ สอดคล้องกับเกณฑ์คัดเข้าทั้งหมด 4 การศึกษา โดยเป็นการศึกษาในประเทศไทย ศึกษากระเจี๊ยบแดงอย่างเดียวหรือผสมหญ้าหวาน เปรียบเทียบกับ ยาหลอกหรือยา Simvastatin ผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 160 คน อายุเฉลี่ย 56.1 ปี (S.D.= 9.05) ความดันโลหิตส่วนบนและส่วนล่างเฉลี่ย เท่ากับ 132.0 มิลลิเมตรปรอท (มม.ปรอท) (S.D.= 10.58) และ 79.6 มม.ปรอท (S.D.= 8.50) ตามลำดับ รับประทานกระเจี๊ยบแดงตลอดการศึกษารวม 90-300 กรัม เป็นเวลา 28-90 วัน ผลการวิเคราะห์เมตต้าพบว่า 1) กระเจี๊ยบแดงอาจลดหรือไม่ลดความดันโลหิตส่วนบน (ผลต่างค่าเฉลี่ย (Mean difference; MD) = -2.84 มม.ปรอท; 95% CI : -6.28 ถึง 0.60; I^2 ร้อยละ 58; ตัวแบบสุ่ม; งานวิจัย 4 เรื่อง; ผู้เข้าร่วมการศึกษา 160 คน; ความแน่นอนของหลักฐานงานวิจัยระดับต่ำมาก) 2) กระเจี๊ยบแดงลดความดันโลหิตส่วนล่าง (MD = -1.32 มม.ปรอท; 95% CI : -2.82 ถึง -0.15; I^2 ร้อยละ 0; ตัวแบบคงที่; งานวิจัย 4 เรื่อง; ผู้เข้าร่วมการศึกษา 160 คน; ความแน่นอนของหลักฐานงานวิจัยระดับต่ำมาก) 3) อาการไม่พึงประสงค์ พบ 2 อาการ คือ 3.1) ปัสสาวะบ่อย ความเสี่ยงสัมพัทธ์

(RR) 5.32; 95% CI : 1.01 ถึง 27.99; I^2 ร้อยละ 24; ตัวแบบคงที่; งานวิจัย 2 เรื่อง; ผู้เข้าร่วมการศึกษา 74 คน; ความแน่นอนของหลักฐานงานวิจัยระดับต่ำมาก) และ 3.2) อุจจาระเหลว ความเสี่ยงสัมพัทธ์ (RR) 5.71; 95% CI : 0.73 ถึง 44.58; I^2 ร้อยละ 0; ตัวแบบคงที่; งานวิจัย 2 เรื่อง; ผู้เข้าร่วมการศึกษา 74 คน; ความแน่นอนของหลักฐานงานวิจัยระดับต่ำมาก)

โดยสรุปพบว่า หลักฐานที่พบมีความแน่นอนในระดับต่ำมากที่บ่งชี้ว่ากระเจี๊ยบแดงอาจลดความดันโลหิตส่วนบนและส่วนล่าง หลักฐานดังกล่าวไม่พอเพียงสำหรับหาข้อสรุปประสิทธิผลและความปลอดภัยของการรับประทานกระเจี๊ยบแดง ควรมีการศึกษาการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (RCTs) ที่มีระเบียบวิธีวิจัยที่ดีในตัวอย่างอายุ 18 ปีขึ้นไป และขนาดตัวอย่างที่เหมาะสม

คำสำคัญ: ความดันโลหิต กระเจี๊ยบแดง ประสิทธิผล การทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ วิเคราะห์เมตต้า

Abstract

The objectives of this systematic review was to assess the effects of roselle on blood pressure in adults in Thai medical and public health journals. We searched the following databases up to October 2020: Thai Journal Citation Index Center (TCI), Thai Journals Online (ThaiJO), including a hand search for randomized controlled trials (RCTs) involving any form of Roselle (*Hibiscus sabdariffa*) consumption compared with antihypertensive medications, inactive substance (e.g. placebo) or other interventions in adults aged at least 18 years old, except pregnant women. We independently assessed risk of bias using Cochrane risk of bias tool (RoB V.1.0), and certainty of evidence using GRADE approach. Data syntheses performed through Review Manager Software (RevMan V.5.4).

The search identified 877 articles, of which four met the inclusion criteria. These four included studies involving 160 participants, conducted in Thailand. Investigated Roselle or Roselle plus Stevia compared with placebo or Simvastatin. Participants were aged 56.1 years (S.D. = 9.05) on average, means systolic and diastolic blood pressure (SBP, DBP) were 132.0 mmHg (S.D. = 10.58) and 79.6 mmHg (S.D. = 8.50), respectively. Overall Roselle intakes were 90–300 grams throughout the study period of 28–90 days. The results of meta-analyses showed that. 1) Roselle probable reduced or not reduced SBP (Mean difference (MD) –2.84 mmHg; 95% CI : –6.28 to 0.60; $I^2=58\%$; random-effects model; 4 RCTs; 160 participants; very low certainty of evidence). 2) Roselle may reduce DBP (MD –1.32 mmHg (95% CI : –2.82 to –0.15; $I^2=0\%$; fixed-effect model; 4 RCTs; 160 participants; very low certainty of evidence). 3) Two included studies reported adverse events; 3.1) urination frequency (RR 5.32, 95% CI : 1.01 to 27.99; $I^2=24\%$; fixed-effect model; 2 RCTs; 74 participants; very low certainty of evidence), and 3.2) loose stools (RR 5.71, 95% CI : 0.73 to 44.59; $I^2=0\%$; fixed-effect model; 2 RCTs; 74 participants; very low certainty of evidence).

In summary, there was insufficient evidence to assess the effectiveness and safety of Roselle consumption on blood pressure. Future RCTs should focus on sufficient samples with age at least 18 years old, and rigorous method of research methodology.

Keywords: Blood pressure, Roselle, Hibiscus, Effective, RCT, Systematic Review, Meta-analysis

บทนำ

โรคความดันโลหิตสูง (ระดับความดันโลหิตส่วนบน ตั้งแต่ 140 มิลลิเมตรปรอท และ/หรือ ส่วนล่างตั้งแต่ 90 มิลลิเมตรปรอทขึ้นไป) เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญและเป็นปัจจัยเสี่ยงอันดับต้นในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ (Cardiovascular disease; CVD)^(1,2) vascular function and other cardiometabolic risk markers. SUBJECTS/METHODS: Twenty-five men with 1% to 10% cardiovascular disease (CVD) ซึ่งเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตและปัญหาสุขภาพของประชากรทั่วโลกและนำไปสู่การเสียชีวิตก่อนวัยอันควร^(2,3) ในประเทศไทยค่าเฉลี่ยความดันโลหิตส่วนบน เพิ่มขึ้นจาก 115.3 มิลลิเมตรปรอท (มม.ปรอท) ในปี พ.ศ. 2535 เป็น 121.8 มม.ปรอท ในปี พ.ศ. 2557⁽²⁾ ปัญหาการควบคุมความดันโลหิตในประเทศไทยอาจเกิดจาก (1) ผู้ป่วยไม่ทราบว่าตนเองเป็นโรคความดันโลหิตสูง หรือเคยทราบแต่ไม่ตระหนัก พบประมาณ 5.8 ล้านคน (2) ผู้ป่วยทราบและตระหนักว่าเป็นโรคความดันโลหิตสูงแต่ปฏิเสธการรักษา จำนวน 0.8 ล้านคน และ (3) ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแต่ควบคุมระดับความดันโลหิตไม่ได้ จำนวน 2.5 ล้านคน ซึ่งเกิดจากภูมิลำเนาห่างไกล รับประทานยาไม่สม่ำเสมอ ขาดความรู้ความเข้าใจ⁽²⁾ การรักษาภาวะความดันโลหิตสูงตามแนวทางการรักษาโรคความดันโลหิตสูงในเวชปฏิบัติทั่วไป พ.ศ. 2562 โดยสมาคมความดันโลหิตสูงแห่งประเทศไทยมี 2 วิธี ได้แก่ การให้ยาลดความดันโลหิตซึ่งยาที่ใช้ในการรักษาโรคความดันโลหิตสูงมีอยู่ 5 กลุ่มหลัก คือ Angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs), Angiotensin receptor blockers (ARBs), Beta-blockers, Calcium-channel blockers (CCBs) และยาขับปัสสาวะ (Thiazides และยาขับปัสสาวะที่ใกล้เคียงกับ Thiazides ได้แก่ Chlorthalidone และ Indapamide)⁽²⁾ และการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมสุขภาพหรือปรับเปลี่ยนวิถีการดำเนินชีวิต เช่น การลดน้ำหนัก การจำกัดปริมาณเกลือและโซเดียมในอาหาร การปรับรูปแบบการบริโภคอาหารเพื่อสุขภาพ อย่างไรก็ตามการใช้ยาลดความดันโลหิต อาจเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อร่างกายในระยะยาว เช่น เกิดผลกระทบต่อสภาวะสมดุลของกลูโคสทำให้

น้ำตาลในเลือดสูงขึ้น กรดยูริกในร่างกายสูงขึ้น ระดับโปแทสเซียมลดลง และระบบเผาผลาญของร่างกายเปลี่ยนไป รวมไปถึงภาระเรื่องค่าใช้จ่ายในการซื้อยาที่ต้องซื้ออย่างสม่ำเสมอตลอดการรักษา⁽⁴⁾ ผู้ป่วยจำนวนหนึ่งมีความพยายามที่จะหลีกเลี่ยงหรือชะลอการรักษาด้วยการรับประทานยา และหันมาปรับเปลี่ยนพฤติกรรมสุขภาพและวิถีชีวิต รวมถึงการรับประทานเครื่องดื่ม เช่น กระเจี๊ยบแดง (Roselle หรือ Hibiscus sabdariffa L.)⁽⁵⁾ กระเจี๊ยบแดงเป็นสมุนไพรที่รู้จักอย่างแพร่หลาย พบงานวิจัยในสัตว์และหลอดทดลองสนับสนุนฤทธิ์ของกระเจี๊ยบแดงต่อการลดความดันโลหิต^(1,5) vascular function and other cardiometabolic risk markers. SUBJECTS/METHODS: Twenty-five men with 1% to 10% cardiovascular disease (CVD) ซึ่งแอนโธไซยานินที่อยู่ในกระเจี๊ยบแดงนั้นมียากลไกในการลดความดันโลหิตโดยการเพิ่มสารไนตริกออกไซด์ (Nitric oxide) เพื่อกระตุ้นการทำงานของเอนโดเธลิอัล NO synthase (eNOS) ซึ่งเป็นเอนไซม์ในการสร้างสารไนตริกออกไซด์ และหน้าที่ของสารตัวนี้คือการขยายหลอดเลือดทั้งหลอดเลือดใหญ่และหลอดเลือดเล็ก ๆ ทั่วร่างกายทำให้สามารถลดระดับแรงดันที่เกิดขึ้นในเส้นเลือดได้จึงทำให้ความดันโลหิตลดลง และแอนโธไซยานินยังทำหน้าที่ยับยั้งการสังเคราะห์ Angiotensin II ที่มีคุณสมบัติทำให้หลอดเลือดบีบตัวและส่งผลให้ความดันโลหิตเพิ่มขึ้น⁽⁶⁾ อย่างไรก็ตามพบรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์แต่ไม่รุนแรงจากการรับประทานกระเจี๊ยบแดง เช่น อาการท้องอืด หรือท้องผูกชั่วคราว⁽⁷⁾

ในส่วนของการวิจัยสมุนไพรไทยที่ผ่านมาพบว่าการวิจัยประยุกต์ที่มุ่งวิจัยด้านสมุนไพรเพื่อใช้ประโยชน์ทางคลินิกยังมีปริมาณน้อยและกระจุกกระจาย ทำให้ไม่สามารถใช้ประโยชน์จากงานวิจัยได้อย่างแท้จริง⁽⁸⁾ ปัจจุบันพบการศึกษาประสิทธิภาพทางคลินิกของกระเจี๊ยบแดงในมนุษย์⁽⁹⁾ ที่เป็นการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบในวารสารประเทศไทย สืบค้นงานวิจัยจนถึงเดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ. 2549 พบการศึกษาที่ผ่านเกณฑ์คัดเข้าจำนวน 2 เรื่อง ศึกษาในประเทศเม็กซิโก และอิหร่าน ระยะเวลาการศึกษา 12-28 วัน การสังเคราะห์เชิงเนื้อหา

(Narrative summary) พบว่า ชากระเจียบแดงอาจมีผลลดความดันโลหิต ความเอนเอียงของการศึกษาอยู่ในระดับต่ำ (ค่าคะแนนของ Jadad) และมีความแตกต่างกันในประเด็นของระเบียบวิธีวิจัย ปริมาณและความเข้มข้นของกระเจียบแดง สิ่งเปรียบเทียบ ดังนั้นผู้วิจัยจึงสนใจทำการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบเพื่อให้ได้หลักฐานเชิงประจักษ์ที่เป็นปัจจุบัน จากฐานข้อมูลในประเทศไทยเกี่ยวกับประโยชน์และอันตรายที่อาจเกิดขึ้นในผู้ป่วยที่ใช้กระเจียบแดงเป็นยาทางเลือกในการรักษาความดันโลหิต

วัตถุประสงค์การวิจัย

เพื่อศึกษาประสิทธิผลของกระเจียบแดงต่อระดับความดันโลหิตในผู้ป่วยในวารสารทางการแพทย์และสาธารณสุขไทย

วิธีการดำเนินการวิจัย

1. รูปแบบการวิจัย รูปแบบการศึกษาค้นครั้งนี้เป็นแบบการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (Systematic review)

2. เกณฑ์คัดเข้า (Inclusion criteria) กำหนดดังนี้
รูปแบบการศึกษา (Types of studies) เป็นการศึกษาที่มีรูปแบบการวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (Randomized controlled trials) และงานวิจัยกึ่งทดลอง (Quasi-randomized studies)

ลักษณะของผู้เข้าร่วมการศึกษา (Types of participants) บุคคลอายุ 18 ปีขึ้นไป (ไม่จำกัดเพศ) และไม่ใช่หญิงตั้งครรภ์

สิ่งแทรกแซง (Interventions) การรับประทานกระเจียบแดงทุกรูปแบบ (ใช้กระเจียบแดงอย่างเดียวหรือใช้ร่วมกับสิ่งแทรกแซงอื่น)

สิ่งเปรียบเทียบ (Comparisons) การรับประทานสิ่งแทรกแซงอื่น (เช่น ยาลดความดันโลหิต) หรือยาหลอก (Placebo/Inactive substance) หรือไม่ได้รับสิ่งแทรกแซงใด

การวัดผลลัพธ์ (Types of outcome measures) แบ่งเป็น ผลลัพธ์หลัก (Primary outcomes) ได้แก่

1) ระดับความดันโลหิตส่วนบนและส่วนล่าง ณ วันสิ้นสุดการศึกษา (มิลลิเมตรปรอท (มม.ปรอท)) 2) ระดับความดันโลหิตส่วนบนและส่วนล่างที่เปลี่ยนแปลง (มม.ปรอท); คำนวณจาก ระดับความดันโลหิต ณ วันสิ้นสุดการศึกษา ลบด้วย ระดับความดันโลหิตพื้นฐาน 3) อาการไม่พึงประสงค์ เช่น อาการท้องอืด การปัสสาวะบ่อย และผลลัพธ์รอง (Secondary outcomes) ได้แก่ 1) การถอนตัวจากการวิจัยเนื่องจากผลกระทบบในการทดลอง 2) ความดันชีพจร (มม.ปรอท) 3) การเต้นของหัวใจ (ครั้งต่อนาที)

3. การสืบค้นและฐานข้อมูล (Search methods and databases)

ผู้วิจัยสืบค้นการศึกษาโดยไม่มีข้อจำกัดในการสืบค้นด้านภาษาหรือวันที่เผยแพร่ในวารสารทางการแพทย์และสาธารณสุขไทย จนถึงเดือนตุลาคม พ.ศ. 2563 สืบค้นจากคำสำคัญ “กระเจียบ” “ความดันโลหิต” “Roselle” “Hibiscus” “Roselle AND Blood pressure” โดยสืบค้นจากแหล่งต่อไปนี้

3.1 ฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ออนไลน์ (Electronic searches) ศูนย์ดัชนีการอ้างอิงวารสารไทย (Thai-Journal Citation Index: TCI) ฐานข้อมูลคลังปัญญาจุฬาฯ เพื่อประเทศไทย (CUIR) ฐานข้อมูลวารสารอิเล็กทรอนิกส์กลางของประเทศไทย (ThaiJo) ฐานข้อมูลจัดเก็บเอกสารในรูปอิเล็กทรอนิกส์ (TDC) และ ฐานข้อมูลการลงทะเบียนงานวิจัยทางคลินิกของไทย (TCTR)

3.2 แหล่งสืบค้นอื่น (Searching other resources) สืบค้นด้วยมือ (Hand search) จากวารสารที่มีค่าดัชนีผลกระทบการอ้างอิง (Impact factor) สูง 10 อันดับแรก พ.ศ. 2561 (อ้างอิงจากค่า Thai-Journal Impact Factors ปี พ.ศ. 2561) ฐานข้อมูล Google Scholar จำนวน 167 เรื่อง (16 หน้าของการสืบค้น) วารสารด้านการแพทย์แผนไทยและสมุนไพร และบทความด้านวิชาการและงานวิจัยที่ไม่ได้ตีพิมพ์เผยแพร่จากฐานข้อมูลสุจิตปกรานประชุมวิชาการของกระทรวงสาธารณสุข ผู้วิจัยคนที่ 1 รวบรวมผลการสืบค้นทั้งหมดแล้วจัดการด้วยโปรแกรม Mendeley⁽¹⁰⁾

4. การคัดเลือกการศึกษา (Selection of studies) และการสกัดข้อมูล (Data Extraction)

ผู้วิจัยคนที่ 1 คัดกรองการศึกษาจากชื่อเรื่องและบทคัดย่อ จากนั้นอ่านบทความฉบับเต็ม ผู้วิจัยคนที่ 2 เป็นผู้ตรวจสอบความถูกต้องกระบวนการคัดเลือกดังกล่าว ใช้แบบฟอร์มการสกัดข้อมูลที่ปรับจาก Cochrane⁽¹¹⁾ ผู้วิจัยคนที่ 1 และ 2 สกัดข้อมูลเชิงปริมาณและเชิงคุณภาพอย่างอิสระกัน กรณีการตัดสินใจคัดเลือกบทความ/สกัดข้อมูลไม่ตรงกัน ผู้วิจัยทั้ง 2 คนปรึกษาร่วมกัน หากยังคงไม่ได้ข้อสรุปทำการอภิปรายร่วมกับผู้วิจัยคนที่ 3

5. การประเมินความเอนเอียงของการศึกษา (Assessment of risk of bias in included studies)

ผู้วิจัยผู้วิจัยคนที่ 1 และ 2 ประเมินความเอนเอียงของการศึกษาอย่างอิสระต่อกัน ตามแนวทางของ Cochrane เวอร์ชัน 1.0⁽¹¹⁾ จำนวน 7 ประเด็น ซึ่งครอบคลุมโอกาสเกิดความเอนเอียง 6 ชนิด ได้แก่ Selection bias, Performance bias, Detection bias (Objective outcomes และ Subjective outcomes), Attrition bias, Reporting bias และ Other biases แต่ละประเด็นถูกประเมินเป็น ความเอนเอียงระดับต่ำ ไม่ชัดเจน หรือ สูง และประเมินภาพรวมความเอนเอียงของแต่ละการศึกษา (Overall risk of bias) ดังนี้ (1) ระดับต่ำ เมื่อทุกการศึกษามีความเอนเอียงระดับต่ำทั้ง 7 ประเด็น หรือ (2) ระดับไม่ชัดเจน เมื่ออย่างน้อย 1 การศึกษามีความเอนเอียงระดับไม่ชัดเจน แต่ไม่มีความเอนเอียงระดับสูง หรือ (3) ระดับสูง เมื่ออย่างน้อย 1 การศึกษามีความเอนเอียงระดับสูง กรณีพบข้อขัดแย้งในการประเมินความเอนเอียงอภิปรายร่วมกับผู้วิจัยคนที่ 3

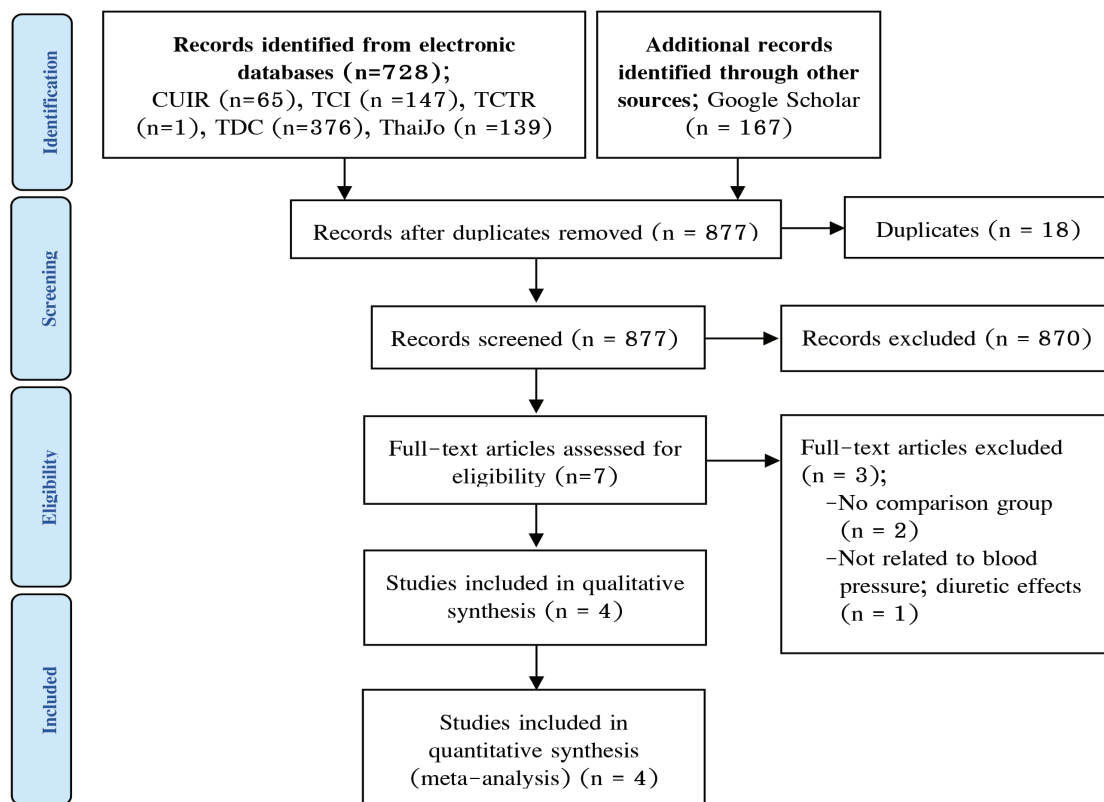
6. การสังเคราะห์ข้อมูล (Data synthesis)

การวิเคราะห์ด้วยโปรแกรม Review Manager (RevMan) เวอร์ชัน 5.4⁽¹²⁾ นำเสนอผลการสังเคราะห์ตัวแปรผลลัพธ์แบบต่อเนื่อง (Continuous outcomes) เช่น ระดับความดันโลหิต ระดับความดันโลหิตที่เปลี่ยนแปลง ด้วยผลต่างค่าเฉลี่ย (Mean difference; MD) พร้อมด้วยช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 (95% CIs) ด้วยวิธีส่วนกลับของความแปรปรวน (Inverse variance

method) และนำเสนอผลการสังเคราะห์ตัวแปรผลลัพธ์แบบทวิภาค (Binary outcomes) เช่น อาการไม่พึงประสงค์ ด้วยความเสี่ยงสัมพัทธ์ (Risk ratio; RR) พร้อมด้วยช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 (95% CIs) ด้วยวิธีแมนเทล-แฮนส์เซล (Mantel-Haenszel method) ผู้วิจัยพิจารณาภาวะความต่างที่สำคัญ (Substantial heterogeneity) จาก 1) ทิศทางการศึกษาในแผนภาพ Forest plot 2) ค่าสถิติ I-squared (I^2) เมื่อ I^2 มากกว่าร้อยละ 60 และ/หรือ 3) การทดสอบ Cochrane's Q เมื่อค่า P (P-value) น้อยกว่า 0.10 กรณีพบภาวะความต่างที่สำคัญวางแผนสำรวจแหล่งของภาวะความต่างโดยการวิเคราะห์กลุ่มย่อย (Subgroup analysis) จำแนกตามปริมาณกระเจียบแดง ความรุนแรงของโรคความดันโลหิตสูง หากพบภาวะความต่างที่สำคัญและไม่สามารถอธิบายแหล่งของภาวะความต่างได้ การวิเคราะห์เมตต้าใช้ตัวแบบสุ่ม (Random-effects model) กรณีไม่พบภาวะความต่างที่สำคัญใช้ตัวแบบคงที่ (Fixed-effect model) วางแผนทำการวิเคราะห์ความไว (Sensitivity analysis) โดยนำการศึกษาที่มีภาพรวมความเอนเอียง (Overall risk of bias) ระดับสูงออกจากการวิเคราะห์ สรุปผลการศึกษาและประเมินความแน่นอนของหลักฐาน (Summary of findings and assessment of the certainty of the evidence) ตามแนวทางของ GRADE⁽¹³⁾ โดยประเมินแต่ละผลลัพธ์หลักเป็นระดับต่ำมาก ต่ำ ปานกลาง หรือ สูง อย่างอิสระต่อกันโดยผู้วิจัยคนที่ 1 และ 2 กรณีพบข้อขัดแย้งทำการอภิปรายร่วมกัน และ/หรืออภิปรายร่วมกับผู้วิจัยคนที่ 3 โดยพิจารณา 5 ประเด็น ได้แก่ Risk of bias, Heterogeneity, Indirectness, Imprecision และ Publication bias

ผลการศึกษา

ผลการสืบค้นพบ 877 รายการ การศึกษาจำนวน 7 เรื่องถูกนำเข้าสู่การอ่านบทความวิจัยฉบับเต็ม จากนั้นคัดออก 3 เรื่อง (จำนวน 2 เรื่อง ไม่มีกลุ่มควบคุม^(14,15) และ 1 เรื่อง ศึกษาฤทธิ์ขับปัสสาวะ⁽¹⁶⁾) พบการศึกษาที่ผ่านการคัดเลือกมีทั้งหมด 4 การศึกษา^(17,18,19,20) (ภาพที่ 1 PRISMA Flow Diagram)



ภาพที่ 1 PRISMA Flow Diagram

การศึกษาที่ผ่านเงื่อนไขการพิจารณาคัดเลือก (Included studies) มีรูปแบบการศึกษาเป็นงานวิจัยเชิงทดลองที่มีการสุ่มคนเข้ากลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม (RCTs) ทั้ง 4 การศึกษา โดยเป็นนิพนธ์ต้นฉบับ จำนวน 1 เรื่อง⁽¹⁹⁾ ทำการศึกษาที่โรงพยาบาลวังน้ำเย็น และวิทยานิพนธ์ จำนวน 3 เรื่อง^(17,18,20) ทำการศึกษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้ง 4 เรื่องมีขนาดตัวอย่าง 20-64 คน ข้อมูลลักษณะพื้นฐานใกล้เคียงกันในการศึกษา 3 เรื่อง^(17,18,20) เช่น มีภาวะเสี่ยงหรือเป็นความดันโลหิตสูง ยกเว้นอีก 1 เรื่อง⁽¹⁹⁾ เป็นอาสาสมัครที่มีความดันโลหิตระดับเหมาะสม (117.8/77.2 มม.ปรอท) และอายุเฉลี่ยน้อยที่สุด 50.2 ปี (S.D. = 5.44) การได้รับสิ่งแทรกแซงพบปริมาณกระเจี๊ยบแดงรวมทั้ง

ศึกษาพบ 90-300 กรัม ระยะเวลาศึกษา 28-90 วัน โดยพบ 2 การศึกษา^(17,18) ให้สิ่งแทรกแซงเหมือนกัน คือ ชากระเจี๊ยบแดงผสมหญ้าหวาน (Stevia) เปรียบเทียบกับการดื่มน้ำอุ่น อีกหนึ่งการศึกษา⁽²⁰⁾ ให้ชาดอกกระเจี๊ยบแดงเปรียบเทียบกับชาหลอก (แก่นฝางและใบชะมวง) และพบเพียงการศึกษาเดียว⁽¹⁹⁾ ที่ใช้แคปซูลสารสกัดกระเจี๊ยบแดงเปรียบเทียบกับยา Simvastatin ตัวแปรผลลัพธ์ที่ศึกษา พบว่า ทั้ง 4 การศึกษา ศึกษาระดับความดันโลหิต (ณ วันสิ้นสุดการศึกษา และ/หรือระดับความดันโลหิตที่เปลี่ยนแปลง) พบหนึ่งการศึกษา⁽¹⁷⁾ ไม่ศึกษาอาการไม่พึงประสงค์ และทั้ง 4 เรื่องไม่ศึกษาผลลัพธ์รอง (การถอนตัวจากการวิจัยเนื่องจากผลกระทบบในการทดลอง ความดันชีพจร และการเต้นของหัวใจ) (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ลักษณะทั่วไปของการศึกษาที่ผ่านเงื่อนไขการคัดเลือก

ผู้แต่ง (ปีที่พิมพ์) รูปแบบการศึกษา สถานที่ศึกษา	ขนาดตัวอย่าง และ คุณลักษณะสำคัญ ณ สภาวะพื้นฐาน	อายุเฉลี่ย (ปี)	การทดลอง		ระยะเวลา (ปริมาณการเจ็บ โดยรวม)	ตัวแปรผลลัพธ์ที่ศึกษา
			กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม		
กิตติพงษ์ (2555) ⁽¹⁷⁾ RCT โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์	- 20 คน; กลุ่มละ 10 คน (ชาย 6 คน หญิง 14 คน)	66.3 (SD 10.02)	ชากระเจียบแดง (2.5 กรัม/ครั้ง) และหญ้าหวาน (0.2 กรัม/ครั้ง)	น้ำอุ่น 240 มล. เข้า-เย็น ระหว่างมื้ออาหาร	60 วัน (300 กรัม)	SBP, DBP, MAP, Rama-EGAT heart score, LABs (FPG, HbA1C, CHOL, TG, HDL, LDL, BUN, Creatinine, SGOT, SSGOT)
	- ได้รับยา Diuretic, ACEI/ARB, Beta-blocker, Calcium channel blocker, Sulfonylurea, Metformin, Statin		ในน้ำอุ่น 240 มล. เข้า-เย็น ระหว่างมื้ออาหาร			
	- 30 คน; กลุ่มละ 15 คน (ชาย 12 คน หญิง 18 คน)	56.7 (SD 10.06)	ชาดอกกระเจียบแดง (2.5 กรัม/ครั้ง)	ชาพลอก (แทนฝางและใบชะมวง) (2.5 กรัม/ครั้ง)	28 วัน (140 กรัม)	SBP, DBP, MAP, LABs (FPG, CHOL, TG, HDL, LDL, BUN, Creatinine, SGOT, SSGOT), อาการไม่พึงประสงค์
	- ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อความดันโลหิตสูงและความดันโลหิตสูงระดับปฐมภูมิ		เข้า-เย็น หลังอาหาร	เข้า-เย็น หลังอาหาร		
พชร (2558) ⁽²⁰⁾ RCT โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์	- SBP/DBP*เฉลี่ย 138.8 (SD 7.26)/78.2 (SD 9.44)					
	- ได้รับยา Diuretic, ACEI/ARB, Beta-blocker, Calcium channel blocker					
	- 64 คน; กลุ่มละ 32 คน (ชาย 23 คน หญิง 41 คน)	50.1 (SD 5.44)	แคปซูลสารสกัดกระเจียบแดง (250 มก./แคปซูล) (ครึ่งละ 2 แคปซูล) เข้า-เย็น หลังอาหาร	ยา Simvastatin (10 มก./แคปซูล) และยาพลอก (500 มก./แคปซูล) เข้า-เย็น หลังอาหาร	90 วัน (90 กรัม)	SBP, DBP, LABs (FPS, CHOL, TG, HDL, LDL, BUN, Creatinine, SGOT, SSGOT, Uric acid, Hct, WBC, RBC, Platelet, ALP), อาการไม่พึงประสงค์
	- อาสาสมัครที่มารับบริการ มีผู้ป่วยเบาหวาน					
สุชาติ (2553) ⁽¹⁸⁾ RCT โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์	- SBP/DBP*เฉลี่ย 117.8 (SD 14.91)/DBP 77.2 (SD 9.16)					
	- 46 คน; กลุ่มละ 23 คน (ชาย 15 คน หญิง 31 คน)	59.8 (SD 11.27)	ชากระเจียบแดง (2.5 กรัม/ครั้ง) และหญ้าหวาน (0.2 กรัม/ครั้ง)	น้ำอุ่น 240 มล. เข้า-เย็น ระหว่างมื้ออาหาร	30 วัน (150 กรัม)	SBP, DBP, LABs (FPS, CHOL, TG, HDL, LDL, BUN, Creatinine, SGOT, SSGOT), อาการไม่พึงประสงค์
	- ผู้ป่วยเบาหวาน มีประวัติเป็นความดันโลหิตสูง					
	- ได้รับยา Diuretic, ACEI/ARB, Beta-blocker, Calcium channel blocker, Sulfonylurea, Metformin, Insulin, Statin		ในน้ำอุ่น 240 มล. เข้า-เย็น ระหว่างมื้ออาหาร			

หมายเหตุ : RCT คือ การวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (Randomized controlled trials), SD คือ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน, * มม.ปรอท คือ มิลลิเมตรปรอท, มล. คือ มิลลิลิตร, มก. คือ มิลลิกรัม (รายละเอียดเพิ่มเติมติดต่อได้จากผู้เขียน)

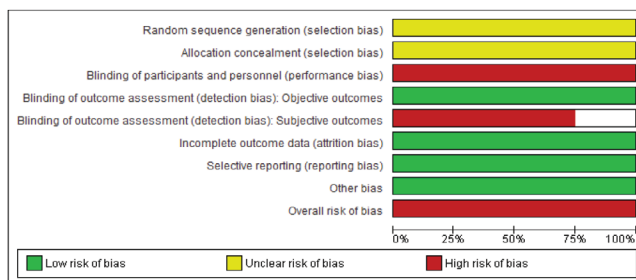
ความเอนเอียงของการศึกษาพบว่า 1) ทั้ง 4 การศึกษามีความเอนเอียงในการเลือกตัวอย่าง (Selection bias) ไม่ชัดเจน เนื่องจากไม่มีข้อมูลระบุถึงวิธีการสร้างลำดับเลขสุ่มและการปกปิดลำดับเลขสุ่ม 2) ทั้ง 4 การศึกษาความเอนเอียงในการเลือกปฏิบัติ (Performance bias) ระดับสูง เนื่องจากผู้เข้าร่วมการศึกษาอาจทราบว่าได้รับสิ่งแทรกแซงชนิดใด โดย 2 การศึกษา^(17,18) มีความแตกต่างกันของบรรจภัณฑ์ (ซองออลูมิเนียมบรรจุสิ่งแทรกแซง กลุ่มเปรียบเทียบดื่ม น้ำอุ่นจึงไม่มีบรรจภัณฑ์) และความแตกต่างของสีและรสชาติระหว่างน้ำกระเจียบแดงและน้ำอุ่น อีกหนึ่งการศึกษา⁽¹⁹⁾ ไม่มีข้อมูลบรรจภัณฑ์ของแคปซูลและไม่มีข้อมูลระบุลักษณะของแคปซูล และอีกหนึ่งการศึกษา⁽²⁰⁾ ผู้เข้าร่วมการศึกษาอาจทราบว่าได้รับชาดอกกระเจียบแดง หรือชาใบชะมวงและแก่นฝาง เนื่องจากรสชาติที่แตกต่างกัน 3) ความเอนเอียงในการประเมินผล (Detection bias) 3.1) กรณี Objective outcomes พบระดับต่ำทั้ง 4 การศึกษา เนื่องจากเป็นผลจากการวัดโดยใช้เครื่องมือและผลตรวจจากห้องปฏิบัติการ 3.2) กรณี Subjective outcomes ได้แก่ อาการไม่พึงประสงค์ พบระดับสูง 3 การศึกษา^(18,19,20) 4) ทั้ง 4 การศึกษามีความเอนเอียงจากการสูญหาย (Attrition bias) ระดับต่ำ โดย 2 การศึกษา^(17,19) ไม่มีการสูญหายของผู้เข้าร่วมการศึกษา อีก 2 การศึกษา^(18,19,20) พบ

ผู้สูญหายจำนวน 2 รายในกลุ่มควบคุม โดยเหตุผลไม่เกี่ยวข้องกับสิ่งแทรกแซงที่ศึกษาและใช้การวิเคราะห์ Intention-to-treat (ITT) 5) ทั้ง 4 การศึกษามีความเอนเอียงในการรายงาน (Reporting bias) ระดับต่ำ เนื่องจากพบการรายงานผลลัพธ์ครบตามที่ระบุไว้ในส่วนของระเบียบวิธีวิจัย (หมายเหตุ: ทั้ง 4 การศึกษาไม่พบการลงทะเบียนงานวิจัยแบบทดลองคลินิก (Thai Clinical Trials Registry: TCTR)) และ 6) ทั้ง 4 การศึกษามีความเอนเอียงแหล่งอื่น (Other biases) ระดับต่ำ เนื่องจากไม่พบความเอนเอียงอื่น ๆ ที่อาจเกิดขึ้น ภาพรวมความเอนเอียงของแต่ละการศึกษา (Overall risk of bias) พบระดับสูงทั้ง 4 การศึกษา^(17,18,19,20) (ภาพที่ 2)

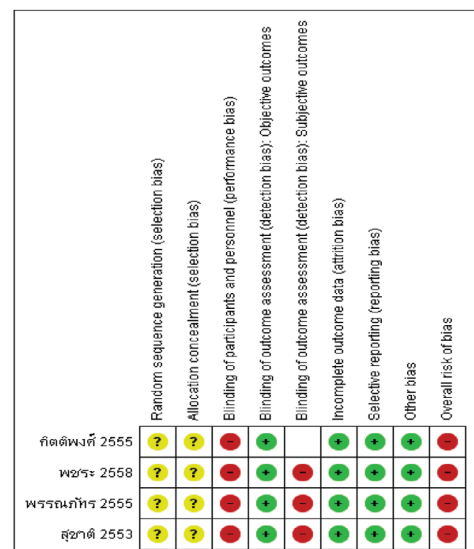
ผลการวิเคราะห์สังเคราะห์ข้อมูล

1) ตัวแปรผลลัพธ์หลัก (Primary outcomes)

1.1) กระเจียบแดงหรือกระเจียบแดงผสมหญ้าหวาน อาจลดหรือไม่ลดความดันโลหิตส่วนบน เมื่อเปรียบเทียบกับน้ำอุ่น แก่นฝางและใบชะมวง หรือยา Simvastatin (ผลต่างค่าเฉลี่ย (Mean difference; MD) -2.84 มม.ปรอท; 95% CI: -6.28 ถึง 0.60; I^2 ร้อยละ 58; ตัวแบบสุ่ม; งานวิจัย 4 เรื่อง; ผู้เข้าร่วมการศึกษา 160 คน; ความแน่นอนของหลักฐานงานวิจัยระดับต่ำมาก) (ภาพที่ 3A, ตารางที่ 2)



ภาพที่ 2 Risk of bias และ Risk of bias summary แสดงผลการประเมินความเอนเอียงของผู้วิจัย (หมายเหตุ: การศึกษาของ กิตติพงษ์ 2555 ไม่ศึกษา Subjective outcomes จึงไม่ประเมิน)

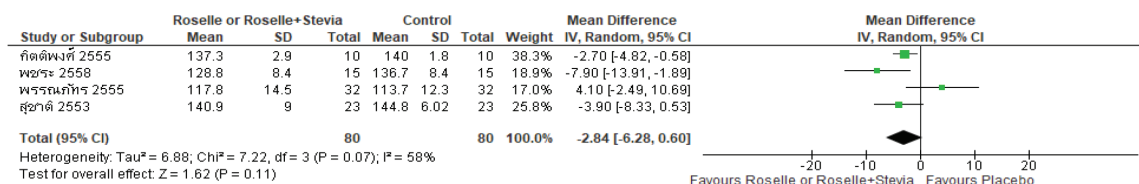


ตารางที่ 2 Summary of findings: Effect of Roselle on Blood Pressure in Adults Patient or population: Adults with hypertension and/or Type 2 diabetes, or adults without hypertension **Setting:** Chulalongkorn Hospital, Wang Nam Yen Hospital, Thailand **Intervention:** Roselle or Roselle plus Stevia **Comparison:** Inactive substance/Placebo or Simvastatin

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Number of participants (Studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments	Explanation
	Risk with Comparison	Risk with Intervention					
SBP (mmHg) Follow-up: 28–90 days	The mean SBP was 130.2	MD 2.84 lower (6.28 lower to 0.6 higher)	-	160 (4 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ^{1,2,3,4}	Subgroup analyses** (1) MD 4.10 95% CI -2.49 to 10.69), 1 RCT, 64 participants. (2) MD -3.38 95% CI -5.20 to -1.56, I ² 24%, Fixed-effect model, 3 RCTs, 96 participants	1. Downgraded two levels for study limitations: all includes studies were at unclear risk for selection bias, high risk for performance bias, and detection bias (subjective outcomes; 3 includes studies) 2. Downgraded one level due to heterogeneity; I ² = 58%, P-value=0.07 3. Downgraded one level due to indirectness; range of age of participants were 51–66 years old on average 4. Downgraded two levels for imprecision; small sample size (rule of thumb 400), and wide CI; MID 5 mmHg 5. Downgraded one level for imprecision: small sample size (rule of thumb 400), but narrow CI; MID 5 mmHg 6. Downgraded two levels for study limitations: all includes studies were at unclear risk for selection bias, high risk for performance bias, and detection bias (subjective outcomes; 2 includes studies) 7. Downgraded one level due to indirectness; range of age of participants were 57–66 years old on average 8. Downgraded one level due to indirectness; range of age of participants were 57–60 years old on average 9. Downgraded two levels for imprecision; total number of events (rule of thumb 400), and wide CI; RRR 25%
DBP (mmHg) Follow-up: 28–90 days	The mean DBP was 78.5	MD 1.33 lower (2.82 lower to 0.15 higher)	-	160 (4 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ^{1,3,9}	-	
Change SBP (mmHg) Follow-up: 28–60 days	The mean change SBP was -0.53	MD 5.15 lower (6.59 lower to 3.7 lower)	-	96 (3 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ^{4,6,7}	Skewed data	
Change DBP (mmHg) Follow-up: 28–60 days	The mean change DBP was -0.81	MD 2.41 lower (3.82 lower to 1 lower)	-	96 (3 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ^{5,6,7}	Skewed data	
Adverse events; Urinary frequency Follow-up: 28–30 days	28 per 1,000	148 per 1,000 (28 to 778)	RR 5.32 (1.01 to 27.99)	74 (2 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ^{6,8,9}	Another study reported number of mild adverse events from both groups (Roselle vs. Simvastatin); more frequent urination, but had reduced constipation	
Adverse events; Loose Follow-up: 28–30 days	0 per 1,000	0 per 1,000 (0 to 0)	RR 5.71 (0.73 to 44.58)	74 (2 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ^{6,8,9}	-	

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval (CI)) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

** (1) Baseline normal BP, Roselle 90g, (2) Baseline SBP=140/DBP=80, Roselle 140–150g. SBP: Systolic blood pressure, DBP: Diastolic blood pressure, Change: (end of study minus baseline), CI: Confidence interval; MD: Mean difference; RR: Risk ratio; RCT: Randomized controlled trial; subgroup analyses; MID: minimal important difference, RRR: relative risk reduction

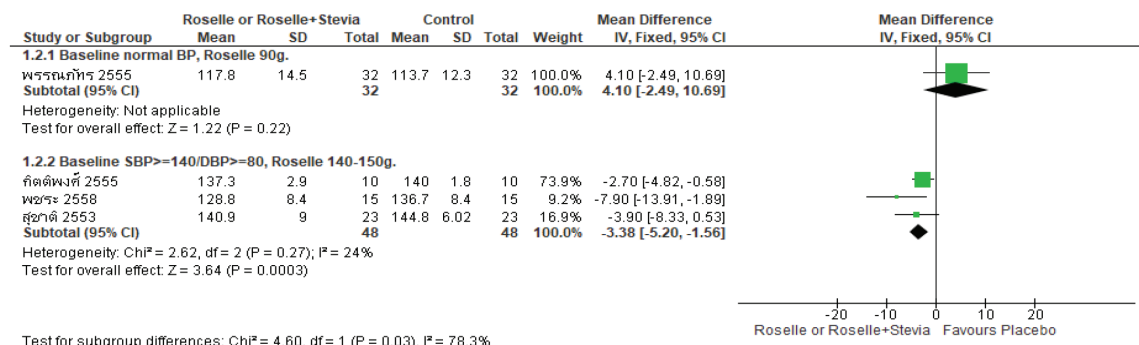


ภาพที่ 3A Forest plot แสดงผลต่างค่าเฉลี่ย (Mean difference: MD) และ 95% CI ของระดับความดันโลหิตส่วนบน (มม.ปรอท)

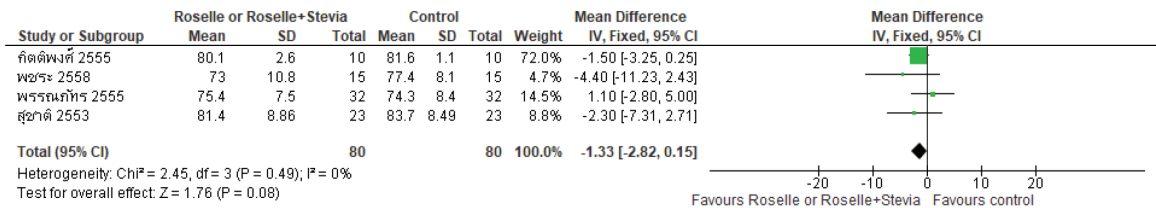
พบภาวะความต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 7.22$, $\text{df} = 3$, $P = 0.07$) จึงวิเคราะห์หากลุ่มย่อยตามที่ได้วางแผนไว้ พบว่า มี 1 การศึกษา⁽¹⁹⁾ ใช้กระเจี๊ยบแดงปริมาณรวมน้อยที่สุด (90 กรัม) และผู้เข้าร่วมการศึกษามีความดันโลหิตระดับปกติ (SBP = 118, DBP = 77) พบว่า กลุ่มย่อยที่ 1 สารสกัดกระเจี๊ยบแดงอาจลดหรือไม่ลดความดันโลหิตส่วนบนเมื่อเปรียบเทียบกับยา Simvastatin (ผลต่างค่าเฉลี่ย (MD) 4.10 มม.ปรอท; 95% CI : -2.49 ถึง 10.69; งานวิจัย 1 เรื่อง; ผู้เข้าร่วมการศึกษา 64 คน) กลุ่มย่อยที่ 2 การดื่มกระเจี๊ยบแดงหรือกระเจี๊ยบแดงผสมหญ้าหวานลดความดันโลหิตส่วนบน เมื่อเปรียบเทียบกับน้ำอุ่นหรือแก่นฝางและใบชะมวง (ผลต่างค่าเฉลี่ย (MD) -3.38 มม.ปรอท; 95% CI : -5.20 ถึง -1.56; I^2 ร้อยละ 24; ตัวแบบคงที่; งานวิจัย 3 เรื่อง; ผู้เข้าร่วมการศึกษา 96 คน) (ภาพที่ 3B)

1.2) กระเจี๊ยบแดงหรือกระเจี๊ยบแดงผสมหญ้าหวาน อาจลดหรือไม่ลดความดันโลหิตส่วนล่าง เมื่อเปรียบเทียบกับน้ำอุ่น แก่นฝางและใบชะมวง หรือยา Simvastatin (MD -1.33 มม.ปรอท; 95% CI : -2.82 ถึง 0.15; I^2 ร้อยละ 0; ตัวแบบคงที่; งานวิจัย 4 เรื่อง; ผู้เข้าร่วมการศึกษา 160 คน; ความแน่นอนของหลักฐานงานวิจัยระดับต่ำมาก) (ภาพที่ 3C, ตารางที่ 2)

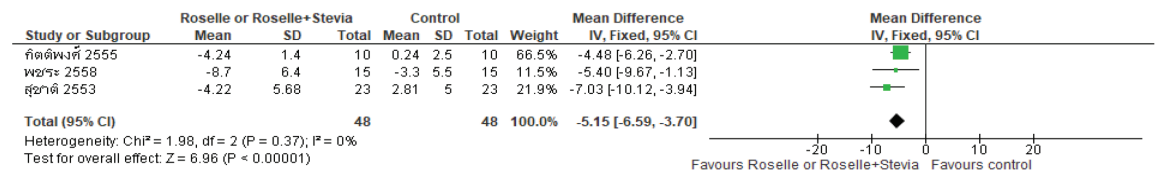
1.3) การดื่มกระเจี๊ยบแดงหรือกระเจี๊ยบแดงผสมหญ้าหวาน ลดความดันโลหิตส่วนบน เมื่อเปรียบเทียบกับน้ำอุ่น หรือ แก่นฝางและใบชะมวง (พิจารณาจากระดับความดันโลหิตส่วนบนที่เปลี่ยนแปลง) (MD -5.15 มม.ปรอท; 95% CI : -6.59 ถึง -3.70; I^2 ร้อยละ 0; ตัวแบบคงที่; งานวิจัย 3 เรื่อง; ผู้เข้าร่วมการศึกษา 96 คน; ความแน่นอนของหลักฐานงานวิจัยระดับต่ำมาก) (ภาพที่ 3D, ตารางที่ 2)



ภาพที่ 3B Forest plot วิเคราะห์หากลุ่มย่อย (Subgroup analysis) แสดงผลต่างค่าเฉลี่ย (Mean difference: MD) และ 95% CI ของระดับความดันโลหิตส่วนบน (มม.ปรอท)



ภาพที่ 3C Forest plot แสดงผลต่างค่าเฉลี่ย (Mean difference: MD) และ 95% CI ของระดับความดันโลหิตส่วนล่าง (มม.ปรอท)



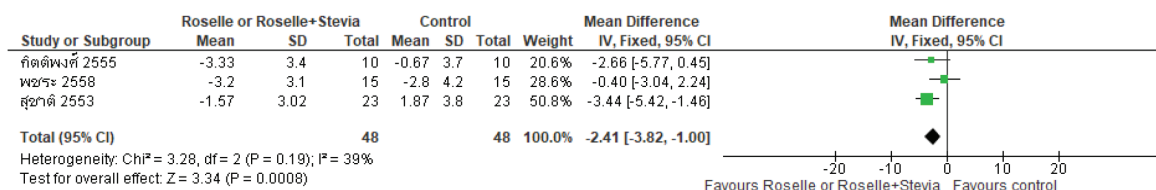
ภาพที่ 3D Forest plot แสดงผลต่างค่าเฉลี่ย (Mean difference: MD) และ 95% CI ของระดับความดันโลหิตส่วนบนที่เปลี่ยนแปลง (มม.ปรอท); คำนวณจาก ระดับความดันโลหิตส่วนบน ณ วันสิ้นสุดการศึกษา ลบด้วย ระดับความดันโลหิตส่วนบนพื้นฐาน

1.4) การดื่มกระเจี๊ยบแดงหรือกระเจี๊ยบแดงผสมหญ้าหวาน ลดความดันโลหิตส่วนล่าง เมื่อเปรียบเทียบกับน้ำอุ่น หรือ แก่นฝางและใบชะมวง (พิจารณาจากระดับความดันโลหิตส่วนล่างที่เปลี่ยนแปลง) (MD -2.41 มม.ปรอท; 95% CI : -3.82 ถึง -1.00; I^2 ร้อยละ 39; ตัวแบบคงที่; งานวิจัย 3 เรื่อง; ผู้เข้าร่วมการศึกษา 96 คน; ความแน่นอนของหลักฐานงานวิจัยระดับต่ำมาก) (ภาพที่ 3E, ตารางที่ 2)

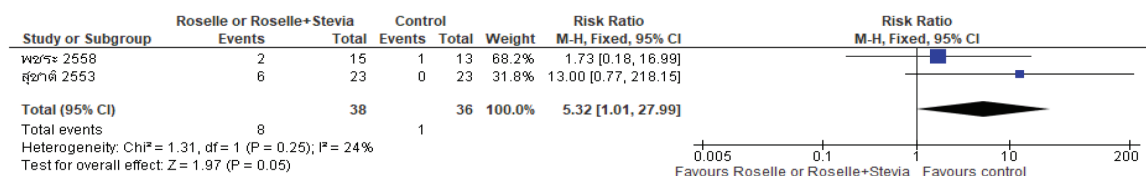
1.5) อาการไม่พึงประสงค์พบการรายงานใน 3 การศึกษา^(18,19,20) โดยหนึ่งการศึกษา⁽¹⁹⁾ รายงานจำนวนอาการไม่พึงประสงค์จากทั้ง 2 กลุ่ม (สารสกัดกระเจี๊ยบ

แดง และ ยา Simvastatin) เล็กน้อยและไม่เป็นอันตรายรุนแรงต่อชีวิต เช่น ปัสสาวะบ่อยขึ้น แต่มีอาการท้องผูกลดลง และอีก 2 การศึกษา^(18,20) รายงานจำนวนคนที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ พบว่า

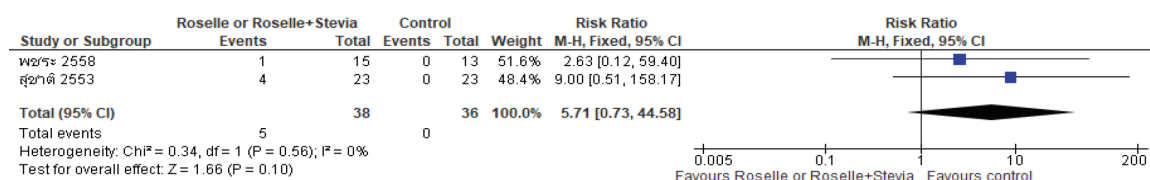
(ก) การดื่มกระเจี๊ยบแดงหรือกระเจี๊ยบแดงผสมหญ้าหวาน ทำให้มีการปัสสาวะบ่อยขึ้น เมื่อเปรียบเทียบกับน้ำอุ่น หรือ แก่นฝางและใบชะมวง (RR 5.32; 95% CI : 1.01 ถึง 27.99; I^2 ร้อยละ 24; ตัวแบบคงที่; งานวิจัย 2 เรื่อง; ผู้เข้าร่วมการศึกษา 74 คน; ความแน่นอนของหลักฐานงานวิจัยระดับต่ำมาก) (ภาพที่ 3F, ตารางที่ 2)



ภาพที่ 3E Forest plot แสดงผลต่างค่าเฉลี่ย (Mean difference: MD) และ 95% CI ของระดับความดันโลหิตส่วนล่างที่เปลี่ยนแปลง (มม.ปรอท); คำนวณจาก ระดับความดันโลหิตส่วนล่าง ณ วันสิ้นสุดการศึกษา ลบด้วย ระดับความดันโลหิตส่วนล่างพื้นฐาน



ภาพที่ 3F Forest plot แสดงความเสี่ยงสัมพัทธ์ (Relative risk: RR) และ 95% CI อาการไม่พึงประสงค์ (ปัสสาวะบ่อย)



ภาพที่ 3G Forest plot แสดงความเสี่ยงสัมพัทธ์ (Relative risk: RR) และ 95% CI อาการไม่พึงประสงค์ (การถ่ายเหลว)

(ข) การดื่มกระเจี๊ยบแดงหรือกระเจี๊ยบแดงผสมหญ้าหวาน ทำให้โอกาสเกิดการถ่ายเหลวแตกต่างกันเล็กน้อยหรือไม่ต่างกัน เมื่อเปรียบเทียบกับน้ำอุ่น หรือ แก่นฝางและใบชะมวง (RR 5.71; 95% CI: 0.73 ถึง 44.58; I^2 ร้อยละ 0; ตัวแบบคงที่; งานวิจัย 2 เรื่อง; ผู้เข้าร่วมการศึกษา 74 คน; ความแน่นอนของหลักฐานงานวิจัยระดับต่ำมาก) (ภาพที่ 3G, ตารางที่ 2)

2) ตัวแปรผลลัพธ์รอง (Secondary outcomes) ไม่พบการรายงานในการศึกษาทั้ง 4 เรื่อง

3) ไม่วิเคราะห์ความไว (Sensitivity analysis) เนื่องจากการศึกษาทั้ง 4 เรื่องมีภาพรวมความเอนเอียง (Overall risk of bias) ระดับสูง

สรุปและอภิปรายผล

การสังเคราะห์ข้อมูลจากการศึกษา 4 เรื่อง (4 RCTs, ผู้เข้าร่วมการศึกษา 160 คน เปรียบเทียบการดื่ม/รับประทานกระเจี๊ยบแดง (ชาหรือแคปซูล) ปริมาณรวมตลอดการศึกษา เท่ากับ 90–300 กรัม) กับ น้ำอุ่น หรือ ชาหลอก หรือ ยา Simvastatin, ระยะเวลารับประทานกระเจี๊ยบแดง 28–90 วัน) ยังไม่สามารถสรุปผลของประสิทธิผลของกระเจี๊ยบแดงต่อความดันโลหิตในผู้ใหญ่ได้ เนื่องจาก

1) ทิศทางการศึกษาไม่สอดคล้องกัน โดยพบว่ากระเจี๊ยบแดงอาจลดหรือไม่ลดความดันโลหิตส่วนบน (MD -2.84 มม.ปรอท; 95% CI : -6.28 ถึง 0.60) แต่เมื่อพิจารณาความดันโลหิตส่วนบนที่เปลี่ยนแปลงพบว่ากระเจี๊ยบแดงอาจลดความดันโลหิตส่วนบนได้ (MD -5.15 มม.ปรอท; 95% CI : -6.59 ถึง -3.70) พบความไม่สอดคล้องเช่นเดียวกันนี้กับความดันโลหิตส่วนล่าง (MD -1.33 มม.ปรอท; 95% CI : -2.82 ถึง 0.15 และ MD -2.41 มม.ปรอท; 95% CI : -3.82 ถึง -1.00)

2) ภาพรวมความเอนเอียงของแต่ละการศึกษา (Overall risk of bias) พบระดับสูงทั้ง 4 เรื่องประเด็นของความเอนเอียงในการเลือกตัวอย่างไม่ชัดเจน (Selection bias) การเลือกปฏิบัติระดับสูง (Performance bias) และการประเมินผลอาการไม่พึงประสงค์ระดับสูง (Detection bias; Subjective outcomes)

3) ตัวแปรผลลัพธ์หลักทุกตัวมีความแน่นอนของหลักฐานระดับต่ำมาก โดยสรุปมีประเด็นดังนี้ 3.1) ข้อจำกัดของการศึกษา (Study limitations) ดังภาพรวมความเอนเอียงของแต่ละการศึกษาที่กล่าวข้างต้น 3.2) ไม่พบหลักฐานโดยตรง (Indirectness) โดยการศึกษาทั้ง 4 เรื่องกระเจี๊ยบแดงในผู้ที่มีอายุเฉลี่ยสูง (อายุเฉลี่ย 50.2–66.0 ปี) จึงไม่สะท้อน

กลุ่มผู้เข้าร่วมการศึกษาของการศึกษานี้ (อายุ 18 ปีขึ้นไป) และการศึกษา 3 เรื่อง มาจากสถานที่ศึกษาเดียวกัน 3.3) ขาดความเที่ยง (Imprecision) โดยผลการวิเคราะห์เมตต้ามาจากการศึกษาที่มีขนาดตัวอย่างจำนวนน้อยและช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 กว้าง และ 4) พบข้อมูลความดันโลหิตที่เปลี่ยนแปลงมีความผันแปรสูงทุกการศึกษา และพบความหลากหลายของ 4.1) รูปแบบ (สารสกัดชา) และปริมาณของกระเจี๊ยบแดง 4.2) ผู้เข้าร่วมการศึกษา (ความดันโลหิตปกติ ความดันโลหิตสูง เบาหวาน ภาวะอ้วนและไขมันพอกตับ ภาวะเมตาบอลิกซินโดรม) 4.3) กลุ่มเปรียบเทียบ (ยาหลอก ชา ชาดำ เครื่องดื่มรสเปรี้ยว การควบคุมอาหาร ยาแผนปัจจุบัน Captopril 4.4) ภาวะความต่างสูง (I^2 ร้อยละ 68 ถึง 92) ดังนั้น ผลการศึกษาที่พบควรตีความอย่างระมัดระวัง ปัจจุบันผลการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบเกี่ยวกับกระเจี๊ยบแดงและความดันโลหิตจำนวน 5 เรื่อง^(9,21-24) โดยไม่พบการศึกษาที่ตรงกับเกณฑ์คัดเข้าจำนวน 1 เรื่อง⁽²²⁾ ใช้การสังเคราะห์เชิงเนื้อหา (Narrative summary) จำนวน 2 เรื่อง^(9,24) และใช้การวิเคราะห์เมตต้าจำนวน 2 เรื่องโดยการศึกษาทั้ง 4 เรื่อง^(9,21,23,24) สังเคราะห์ข้อมูลจาก RCTs ที่ทำการศึกษาในประเทศแม็กซิโก ไต้หวัน ในจีเรีย อเมริกา อินเดีย และอิหร่าน ระยะเวลาศึกษา 14-90 วัน และมีผลการศึกษาสอดคล้องกับผลการศึกษาที่กล่าวคือการดื่มกระเจี๊ยบแดงลดความดันโลหิตส่วนบนและส่วนล่าง (พิจารณาจากระดับความดันโลหิตที่เปลี่ยนแปลง) โดยสรุปหลักฐานที่พบจากวารสารทางการแพทย์และสาธารณสุขไทยในประเทศไทย ยังไม่เพียงพอที่จะสรุปประสิทธิผลและความปลอดภัยของการรับประทานกระเจี๊ยบแดงต่อการลดความดันโลหิตในผู้ใหญ่ ดังได้กล่าวถึงในภาพรวมความเอนเอียงของแต่ละการศึกษาและตัวแปรผลลัพธ์หลักทุกตัวมีความแน่นอนของหลักฐานระดับต่ำมาก ข้างต้น ดังนั้นจึงจำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติม โดยเป็นการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (RCTs) ที่มีระเบียบวิธีวิจัยที่ดี ศึกษาในผู้เข้าร่วมการศึกษาอายุ 18 ปีขึ้นไป ใช้ขนาดตัวอย่างที่เหมาะสมและวางแผนศึกษาอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นจากการรับประทานกระเจี๊ยบแดง

เอกสารอ้างอิง

1. Abubakar SM, Ukeyima MT, Spencer JPE, Lovegrove JA. Acute Effects of Hibiscus Sabdariffa Calyces on Postprandial Blood Pressure, Vascular Function, Blood Lipids, Biomarkers of Insulin Resistance and Inflammation in Humans. *Nutrients*. 2019; 11(2): 5.
2. สมาคมความดันโลหิตสูงแห่งประเทศไทย. แนวทางการรักษาโรคความดันโลหิตสูง ในเวชปฏิบัติทั่วไป ปี 2562. กรุงเทพฯ: สมาคมความดันโลหิตสูงแห่งประเทศไทย; 2562.
3. Excellence NI for H and C. Hypertension: The Clinical Management of Primary Hypertension in Adults; Update of clinical guidelines 18 and 34. London: National Clinical Guideline Center; [Internet]. 2011 [Cite 17 November 2020] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK83274/>
4. Karnes JH, Cooper-DeHoff RM. Antihypertensive medications: benefits of blood pressure lowering and hazards of metabolic effects. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2009 Jun; 7(6): 689-702.
5. McKay DL, Chen C-YO, Saltzman E, Blumberg JB. Hibiscus sabdariffa L. tea (tisane) lowers blood pressure in prehypertensive and mildly hypertensive adults. *J Nutr*. 2010 Feb; 140(2): 298-303.
6. นราพร พรหมไกรวร. แอนโทไซยานินกับประเด็นด้านสุขภาพ โรคเบาหวานชนิดที่ 2 (T2D). *Food Chem*. 2013; 43: 34-8.
7. Aziz Z, Wong SY, Chong NJ. Effects of Hibiscus sabdariffa L. on serum lipids: A systematic review and meta-analysis. *J Ethnopharmacol*. 2013; 150(2): 442-50.
8. กฤษณ์ พงศ์พิรุฬ, อารียา จิรณานูวัฒน์, ภาณุพงศ์ ภูตระกูล. สถานการณ์การวิจัยสมุนไพรไทย: การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและข้อเสนอเชิงนโยบาย. *วารสารการแพทย์แผนไทยและแพทย์ทางเลือก*. 2562; 17(2): 292-304.

9. เกศนภา ถาวร, ณธร ชัยญาคุณาพฤกษ์, วิษณุธรรมลิขิตกุล. การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบการศึกษาประสิทธิผลทางคลินิกของกระเจี๊ยบแดง. วารสารเภสัชกรรมและวิทยาศาสตร์สุขภาพไทย. 2549; 1(3): 219–25.
10. Mendelley Ltd. Mendeley Desktop [Computer program] Version 1.19.4. 2019.
11. Cochrane Group. Data collection form for intervention reviews: RCTs only Version 3 [Internet]. 2014 [Cite 22 April 2020] Available from: <https://dplp.cochrane.org/data-extraction-forms>
12. The Cochrane Collaboration. Review Manager (RevMan) [Computer program] Version 5.4. 2020.
13. Schünemann H, Brozek J, Guyatt G OA. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. The GRADE Working Group; 2013.
14. จักรูทา ตั้งโคมแสงทอง, อิงอร อรุณาการ, อรุณพร อิฐรัตน์. การศึกษาเบื้องต้นถึงผลและความปลอดภัยของการใช้สารสกัดเมล็ดกระเจี๊ยบแดง ในการรักษาผู้ป่วยความดันโลหิตสูงระดับที่ 1. วารสารเภสัชกรรมไทย. 2563; 3: 914–22.
15. พินิต ชินสร้อย. การศึกษาประสิทธิผลและผลข้างเคียงของสารสกัดกระเจี๊ยบลดความดันโลหิต และปัสสาวะในผู้ป่วยกลุ่มเล็ก. จังหวัดสระแก้ว; 2554.
16. ศศิธร แสงเนตร, ธิติมา วัฒนวิจิตรกุล, สมเกียรติ แสงวัฒนา.ฤทธิ์ขับปัสสาวะของชากระเจี๊ยบผสมหญ้าหวานเทียบกับยาไฮโดรคลอไรโทอะไซด์ในผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะความดันโลหิตสูง. ไทยเภสัชศาสตร์และวิทยาการสุขภาพ (ศรีนครินทร์-วิโรฒเภสัชสาร). 2554; 6(4): 265–73.
17. กิตติพงศ์ วิรัตน์พรกุล. ผลของการดื่มน้ำกระเจี๊ยบและหญ้าหวานต่อปัจจัยเสี่ยงรวมของโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 และความดันโลหิตสูงในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์. บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; 2555.
18. สุชาติ อรุณศิริวัฒนา. ผลของการดื่มน้ำกระเจี๊ยบและหญ้าหวานต่อภาวะความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยเบาหวานในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์. บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; 2553.
19. พรณภัทร อินทฤทธิ์, กัมมมาล กุมาร ปาวา, อรุณพร อิฐรัตน์, พินิต ชินสร้อย. การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลและอาการไม่พึงประสงค์ของสารสกัดกระเจี๊ยบแดงกับ Simvastatin ในการลดระดับไขมันในเลือดในผู้ป่วยโรคไขมันในเลือดสูง. ธรรมชาติเวชสาร. 2555; 12(3): 506–17.
20. พพระ ฐานะสถิรกุล. ผลของการดื่มน้ำชาดอกกระเจี๊ยบต่อการลดความดันโลหิตสูงระดับอ่อน : การศึกษาแบบสุ่มและปกปิดสองทางเทียบกับชาดอกกระเจี๊ยบหลอก. บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; 2558.
21. Najafpour Boushehri S, Karimbeiki R, Ghasempour S, Ghalishourani S-S, Pourmasoumi M, Hadi A, et al. The efficacy of sour tea (*Hibiscus sabdariffa* L.) on selected cardiovascular disease risk factors: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Phyther Res*. 2020 Feb 1; 34(2): 329–39.
22. Ngamjarus C, Pattanittum P, Somboonporn C. Roselle for hypertension in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; (1): 1–17.
23. Sahebkar A, Serban C, Dragan S, Urosniu S, Florina A, Rysz J, et al. Effect of sour tea (*hibiscus sabdariffa* L.) on arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis*. 2015; 241(1): e190–1.
24. Wahabi HA, Alansary LA, Al-Sabban AH, Glasziuo P. The effectiveness of *Hibiscus sabdariffa* in the treatment of hypertension: a systematic review. *Phytomedicine*. 2010 Feb; 17(2): 83–6.