

1. ชื่อสมุนไพร

ชื่อสามัญ (ไทย)	กระเจี๊ยบแดง ^{1,2}
(อังกฤษ)	roselle, Indian sorrel, Jamaica sorrel, red sorrel, sorrel ¹⁻³
ชื่อวิทยาศาสตร์	<i>Hibiscus sabdariffa</i> L. ¹⁻³
ชื่อวงศ์	Malvaceae ²
ชื่อท้องถิ่น	กระเจี๊ยบเปรี้ยว ส้มพอเหมาะ ผักแก้งแก้ง ส้มแก้งแก้ง ส้มตะเลงเครง ส้มปู้ ²

2. ส่วนที่ใช้และสารออกฤทธิ์

ส่วนที่ใช้เป็นยา: กลีบเลี้ยง (calyx)⁴ และริ้วประดับ (epicalyx) แห้ง

สารออกฤทธิ์ : ปัจจุบันยังไม่ทราบว่าสารใดเป็นสารออกฤทธิ์ในการขับปัสสาวะ

องค์ประกอบทางเคมีอื่นๆ : กระเจี๊ยบแดงประกอบด้วยกรดอินทรีย์หลายชนิดที่ทำให้กระเจี๊ยบแดงมีรสเปรี้ยว เช่น citric acid, malic acid, tartaric acid, protocatechuic acid โดยกรดเหล่านี้จะมีความเข้มข้นเพิ่มขึ้นในช่วงที่กระเจี๊ยบแดงเจริญเติบโต และจะลดลงหลังจากกลีบเลี้ยงและริ้วประดับเจริญเต็มที่แล้วสารที่ทำให้เกิดสีม่วงแดงเป็นสารกลุ่ม anthocyanins ได้แก่ cyanidin-3-sambubioside, delphinidin-3-sambubioside เป็นต้น^{5,6}

3. ข้อบ่งใช้

การใช้เป็นเภสัชตำรับโรงพยาบาล ขับปัสสาวะ แก้ขัดเบา⁷

สรรพคุณตามภูมิปัญญาไทยและสรรพคุณที่ได้รับการยอมรับในต่างประเทศ

ตามตำรายาไทยบันทึกว่ากระเจี๊ยบมีรสเปรี้ยว สรรพคุณขับปัสสาวะ แก้ขัดเบา แก้เสมหะ ขับน้ำดี แก้ไอ ขับเมือกมันในลำไส้ เป็นต้น⁸

ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ยาสามัญประจำบ้านแผนโบราณ ลงวันที่ 16 มกราคม พ.ศ. 2556 จัดให้ ‘กระเจี๊ยบ’ เป็นตัวยาช่วยในกลุ่มยาแก้ไข้ แก้อ่อนใน แก้ไอ และขับเสมหะ⁹

ในงานสาธารณสุขมูลฐานแนะนำให้ใช้กระเจี๊ยบแดงเพื่อขับปัสสาวะและแก้ขัดเบา โดยให้บดกระเจี๊ยบแดงเป็นผง ใช้ครั้งละ 1 ช้อนชา (3 กรัม) ชงกับน้ำเดือด 1 ถ้วย (250 มิลลิลิตร) ทิ้งไว้ 5-10 นาที รินเฉพาะน้ำสีแดงใส ดื่มวันละ 3 ครั้ง ติดต่อกันทุกวันจนกว่าอาการขัดเบาจะหายไป⁴

4. รูปแบบ

ยาชง (รพ.)⁷

5. ขนาดและวิธีใช้

รับประทานครั้งละ 2-3 กรัม ชงน้ำร้อน 120-200 มิลลิลิตร วันละ 3 ครั้งหลังอาหาร⁷

6. ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง⁷

7. คำเตือน

อาจทำให้มีอาการปวดใช้ท้องได้⁷

8. ข้อควรระวัง

กระเจี๊ยบแดงอาจทำให้ท้องเสียได้ เนื่องจากมีฤทธิ์เป็นยาระบาย⁷

ควรหลีกเลี่ยงการกินกระเจี๊ยบแดงติดต่อกันเป็นเวลานาน เนื่องจากผลการศึกษาในหนูพบว่าทำให้เกิดพิษต่อเซลล์ของอวัยวะและตัวอสุจิได้⁷

หญิงตั้งครรภ์และหญิงให้นมบุตรควรหลีกเลี่ยงการกินกระเจี๊ยบแดงติดต่อกันเป็นเวลานาน เนื่องจากผลการศึกษาในหนูพบว่า อาจทำให้ลูกหนูเพศเมียเข้าสู่วัยเจริญพันธุ์ช้าลง⁷

9. อันตรกิริยา

มีรายงานว่า การดื่มน้ำกระเจี๊ยบแดง 300 มิลลิลิตร (คิดเป็นปริมาณ anthocyanins 8.18 มิลลิกรัม) มีผลการยับยั้ง diclofenac ทางปัสสาวะที่เก็บ 8 ชั่วโมงหลังกินยา¹⁰

การศึกษาในหนูพบว่า สารสกัดเมทานอลของกระเจี๊ยบแดง (20-40 มิลลิกรัม/กิโลกรัม) ลดการขับยา hydrochlorothiazide (HCTZ 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม) และทำให้ความเข้มข้นของยา HCTZ ในพลาสมาสูงขึ้น และยังคงอยู่ในพลาสมานานขึ้น¹¹

10. ผลการวิจัยทางคลินิก

10.1 ผลการวิจัยทางคลินิกที่เกี่ยวข้องกับข้อบ่งใช้ตามบัญชียาหลักแห่งชาติ

10.1.1 ประสิทธิภาพในการขับปัสสาวะและการเปลี่ยนแปลงของปัสสาวะ

มีการศึกษาในผู้ป่วยโรคหัวใจ 25 ราย ดื่มน้ำกระเจี๊ยบแดง 1 ลิตรต่อวัน พบว่า 23 ราย ปัสสาวะที่เคยขุ่นกลับใส และน้ำปัสสาวะเป็นกรดเพิ่มขึ้น โดยค่า pH ที่ลดลงน้อยที่สุดเท่ากับ 0.15 และมากที่สุด 1.85 และเมื่อให้ผู้ป่วยโรคหัวใจทางเดินปัสสาวะอักเสบ เนื่องจากออกของต่อมลูกหมากหลังผ่าตัดที่มีสายยางสวนปัสสาวะคาไว้ 50 ราย ดื่มน้ำที่เตรียมจากผงกระเจี๊ยบแดงบดแห้ง 3 กรัม ชงน้ำเดือดประมาณ

250 มิลลิลิตร นานตั้งแต่ 7 วันถึง 1 ปี ร่วมกับการรักษาแผนปัจจุบัน ซึ่งผู้ป่วยบางรายหลังจากรักษาสัก ระยะเวลาหนึ่ง ดื่มน้ำกระเจี๊ยบแดงอย่างเดียว พบว่าร้อยละ 80 ของผู้ป่วย ปัสสาวะใสกว่าเดิม และเมื่อถอดสายสวนปัสสาวะแล้ว ปัสสาวะได้คล่อง¹²

เมื่อให้อาสาสมัครสุขภาพดี 36 คน ดื่มน้ำกระเจี๊ยบแดงที่เตรียมจากสารสกัดน้ำ 4 กรัม ละลายในน้ำ 100 มิลลิลิตร วันละ 4 ครั้ง (16 กรัม/วัน) นาน 7 วัน (ระยะที่ 1) แล้วให้พัก 2 สัปดาห์จากนั้นดื่มน้ำกระเจี๊ยบแดงที่เตรียมจากสารสกัดน้ำครั้งละ 6 กรัม ละลายในน้ำ 100 มิลลิลิตร วันละ 4 ครั้ง (24 กรัม/วัน) นาน 7 วัน (ระยะที่ 2) แต่แต่ละระยะตรวจปัสสาวะก่อนดื่มน้ำกระเจี๊ยบหลังดื่มน้ำ 1 วันและหลังจากดื่มนาน 7 วันพบว่าหลังดื่มน้ำกระเจี๊ยบแดง ค่า pH ของปัสสาวะไม่เปลี่ยนแปลง ปริมาณปัสสาวะเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเฉพาะในระยะที่ 2 แต่การขับโซเดียมทางปัสสาวะลดลงอย่างมีนัยสำคัญทั้งสองระยะ นอกจากนี้ ยังทำให้การขับออกของครีอาตินิน กรดยูริก แคลเซียม โพแทสเซียม และฟอสเฟต ลดลงอย่างมีนัยสำคัญในระยะที่ 1 แต่ไม่มีผลต่อการขับออกของธาตุทั้งสองระยะ ส่วนการขับออกของซิเตรตมีแนวโน้มลดลงแต่ไม่มีนัยสำคัญ โดยสารสกัดกระเจี๊ยบแดงขนาด 16 กรัม/วัน ให้ผลลดการขับเกลือต่าง ๆ ทางปัสสาวะอย่างมีนัยสำคัญได้ดีกว่าขนาด 24 กรัม/วัน¹³

ในการศึกษาฤทธิ์ลดความดันเลือดของกระเจี๊ยบแดงที่ให้แก่ผู้ป่วยโรคความดันเลือดสูง โดยให้ดื่มน้ำกระเจี๊ยบแดงแห้ง 10 กรัม กับน้ำ 0.5 ลิตร (anthocyanins 9.6 มิลลิกรัม) ก่อนอาหารเช้าทุกวัน นาน 4 สัปดาห์ (39 คน) เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ captopril 25 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง (36 คน) พบว่ากระเจี๊ยบแดงไม่มีผลต่อ urine pH หรือการขับคลอไรด์ โพแทสเซียมในปัสสาวะ แต่เพิ่มการขับโซเดียมทางปัสสาวะอย่างมีนัยสำคัญ และกระเจี๊ยบแดงสามารถลดความดันเลือดได้ไม่แตกต่างจาก captopril¹⁴

10.2 ผลการวิจัยทางคลินิกที่เกี่ยวกับข้อบ่งใช้อื่น ๆ

10.2.1 ผลต่อปัจจัยเสี่ยงในการเกิดนิ่ว : เมื่อให้อาสาสมัครสุขภาพดี 6 คน ดื่มน้ำกระเจี๊ยบแดง 4 กรัม/เดซิลิตรครั้งละ 250 มิลลิลิตร 4 ครั้ง/วัน เก็บปัสสาวะ 3 ครั้ง (8.00-14.00 น., 14.00-20.00 น., 20.00-8.00 น.) ทั้งก่อนและหลังการทดลอง พบว่ากระเจี๊ยบแดงมีผลเพิ่มความเป็นกรด และ titratable acidity ในปัสสาวะเพิ่มแคลเซียมแต่ไม่เพิ่มซิเตรตในปัสสาวะ ทำให้อัตราส่วนของแคลเซียม-ซิเตรต (calcium-citrate ratio) มีแนวโน้มสูงขึ้นส่วนระดับของกรดยูริกและออกซาเลตไม่เปลี่ยนแปลง และเมื่อให้ potassium citrate mixture 15.41 มิลลิอิกวิวาเลนซ์/25 มิลลิลิตรครั้งละ 25 มิลลิลิตร วันละ 4 ครั้ง กับอาสาสมัคร พบว่ามีแนวโน้มเพิ่มความเป็นด่างและลดระดับ titratable acidity ให้ปัสสาวะ ทำให้ฟอสฟอรัสลดลง และ calcium-magnesium ratio สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม

15

ในการศึกษาเดียวกัน เมื่อให้ผู้ป่วยโรคนิ่ว 6 คน ดื่มน้ำกระเจี๊ยบ 1.2 กรัม/เดซิลิตรครั้งละ 250 มิลลิลิตร วันละ 4 ครั้ง นาน 6 เดือน เทียบกับผู้ป่วยโรคนิ่ว 4 คน ที่ได้รับ potassium citrate mixture 15.41 มิลลิอิกวิวาเลนซ์/25 มิลลิลิตรครั้งละ 25 มิลลิลิตร วันละ 4 ครั้ง นาน 6 เดือน วัดผลก่อนและหลังได้รับยา 3 และ 6 เดือนพบว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่พบการเปลี่ยนแปลงของ pH, titratable acidity,

แอมโมเนีย, ปริมาตร, osmolarity, ครีอาตินีนโซเดียม และคลอไรด์ในปัสสาวะสำหรับผลต่อสารที่ส่งเสริมการเกาะกลุ่มรวมตัวเป็นผลึกในปัสสาวะ พบว่ากลุ่มที่ได้รับกระเจี๊ยบแดง ระดับแคลเซียมในปัสสาวะลดลงไม่มากและยังสูงกว่าค่าปกติ ขณะที่กลุ่มที่ได้ potassium citrate mixture ในเดือนที่ 6 ระดับแคลเซียมลดลงเข้าสู่ระดับปกติ ส่วนระดับฟอสฟอรัสไม่เปลี่ยนแปลง ขณะที่ระดับออกซาเลตมีแนวโน้มสูงขึ้นทั้งสองกลุ่ม สำหรับผลต่อสารที่ยับยั้งการเกาะกลุ่มรวมตัวของผลึกในปัสสาวะ พบว่ากระเจี๊ยบแดง มีแนวโน้มเพิ่มระดับซิเทรตและลดระดับของแมกนีเซียมแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ขณะที่ potassium citratemixture เพิ่มระดับซิเทรตในปัสสาวะได้มากกว่า ส่วนผลต่อ urinary index ที่บอกความเสี่ยงของการเกิดนิ่วพบว่า ค่า calcium-citrate ratio มีแนวโน้มลดลงทั้งสองกลุ่ม และเข้าสู่ค่าปกติ ส่วนค่า calcium-magnesium ratio กลุ่มที่ได้กระเจี๊ยบแดงไม่เปลี่ยนแปลง แต่กลุ่มที่ได้ potassium citratemixture ลดลงและเข้าใกล้ค่าปกติ ดังนั้นจึงสรุปได้ว่ากระเจี๊ยบแดงมีประสิทธิภาพดีกว่า potassium citrate mixture ในการลดปัจจัยเสี่ยงของการเกิดนิ่ว¹⁵

การศึกษาฤทธิ์ขับกรดยูริกของกระเจี๊ยบแดง ในอาสาสมัครสุขภาพดี 9 คน และในผู้ป่วยที่มีประวัตินิ่วในไต 9 คน โดยให้ดื่มชากระเจี๊ยบแดง 1.5 กรัม/แก้ว วันละ 2 ครั้ง เข้า-เย็น นาน 15 วัน เก็บตัวอย่างเลือดและปัสสาวะ 24 ชั่วโมง 3 ครั้ง คือ ก่อนการทดลอง วันที่ 14 และ 15 ระหว่างดื่มชา และ 15 วันหลังจากหยุดดื่มชา เพื่อวัดกรดยูริกและสารที่เกี่ยวกับความเสี่ยงในการเกิดนิ่วในทางเดินปัสสาวะ พบว่าค่าในซีรัมในทั้งสองกลุ่มและทั้งสามช่วงเวลาค้ำยกันและอยู่ในช่วงของค่าปกติ หลังดื่มชากระเจี๊ยบมีแนวโน้มเพิ่มออกซาเลตและซิเทรตในทั้งสองกลุ่ม และ uric acid excretion & clearance มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นในกลุ่มอาสาสมัครสุขภาพดี ส่วนกลุ่มผู้ป่วยที่มีประวัตินิ่วในไต ทั้ง uric acid excretion & clearance เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ¹⁶

10.2.2 ประสิทธิภาพในการลดความดันเลือด : มีรายงานการวิจัยประสิทธิผลของกระเจี๊ยบแดงในการลดความดันเลือดในผู้ป่วยความดันเลือดสูงระยะต่าง ๆ 4 รายงานระหว่างปี ค.ศ. 1999-2008^{14, 17-19} ในปี ค.ศ. 2010 มีรายงาน systematic review ของงานวิจัย 4 เรื่องดังกล่าว²⁰ และรายงานประสิทธิผลในการลดความดันเลือดในผู้ป่วย pre-hypertensive และ mildly hypertensive อีก 1 รายงาน²¹ สรุปวิธีการและผลการวิจัยได้ดังตารางข้างล่างนี้

ตารางที่ 1 สรุปผลการศึกษาลดความดันเลือดของกระเจี๊ยบแดงในผู้ป่วยความดันเลือดสูงระยะต่างๆ

Ref No.	Degree of hypertension	Intervention (n)		Duration of treatment	Reduction of BP (mmHg)			
		Test	Control		Test		Control	
					SBP	DBP	SBP	DBP
22	Pre-HT & Stage I	Tea (12.5 g/ 250 ml water) (35)	Placebo (30)	6 wk	7.2 ± 11.4	1.3 ± 10.0	3.1 ± 7.0	0.5 ± 7.5
14	Pre-HT & Stage I	Tea 10 g/500 ml water (53)	Captopril 25 mg (37)	4 wk	14.2 ± 11.8	11.2 ± 6.9	16.4 ± 9.6	13.1 ± 7.2
20	Pre-HT & Stage I	Tea (2 g/240 ml water) (27)	Black tea (26)	4 wk	15.0 ± 7.5	4.3 ± 12.3	8.4 ± 11.0	4.6 ± 11.8

Ref No.	Degree of hypertension	Intervention (n)		Duration of treatment	Reduction of BP (mmHg)			
		Test	Control		Test		Control	
					SBP	DBP	SBP	DBP
19	Stage I & Stage II	Std. Extract 250 mg total anthocyanins (100)	Lisinopril 10 mg (93)	4 wk	17.1 ± 10.0	12.0 ± 7.0	23.3 ± 7.0	15.4 ± 6.0
18	Stage II	Tea (2 spoonful/ 1 glass water) (31)	Black tea (23)	15 days	17.6 ± 11.3	10.9 ± 7.6	6.3 ± 6.6	3.5 ± 5.2

หมายเหตุ: ปรับปรุงจากตารางที่ 1 ของ Wahabi HA, et al (2010)²⁰

ทูลรายงานข้างต้นพบฤทธิ์ลดความดันเลือดของกระเจี๊ยบแดงโดยมีฤทธิ์แรงกว่าน้ำชาและยาหลอกแต่อ่อนกว่า ACE inhibitor ที่ทดสอบ ได้แก่ captopril และ lisinopril อย่างไรก็ตาม ด้วยเหตุที่ระยะเวลาที่ให้กินกระเจี๊ยบแดงในทูลรายงานยังค่อนข้างสั้น และคุณภาพงานวิจัยบางรายงานยังไม่ได้มาตรฐาน จากรายงานการทบทวนงานวิจัยอย่างเป็นระบบได้สรุปว่า ผลการวิจัยที่มีอยู่ (ปี พ.ศ. 2553) ยังไม่มีหลักฐานที่น่าเชื่อถือเพียงพอจะแนะนำให้ใช้กระเจี๊ยบแดงเพื่อรักษาโรคความดันเลือดสูงในผู้ใหญ่²⁰

10.2.3 ประสิทธิภาพในการลดไขมันในเลือด: การวิจัยทางคลินิกเพื่อประเมินประสิทธิผลของสารสกัดกระเจี๊ยบแดงในการลดไขมันในเลือด²²⁻²⁵ สรุปได้ดังนี้

มีการศึกษาประสิทธิผลการลดคอเลสเตอรอลของสารสกัดน้ำของกระเจี๊ยบแดงขนาด 500 มิลลิกรัม/แคปซูล (สารสกัดประกอบด้วย anthocyanin 2.5%, polyphenol 1.7% และ flavonoids 1.43%) ในผู้ป่วยที่มีคอเลสเตอรอลสูง (175-327 มิลลิกรัม/เดซิลิตร) จำนวน 42 คน แบ่งเป็น 3 กลุ่ม กลุ่มละ 14 คน แต่ละกลุ่มให้กินขนาด 1, 2 หรือ 3 แคปซูล วันละ 3 ครั้งหลังอาหาร ร่วมกับการควบคุมอาหาร วัดระดับคอเลสเตอรอลก่อนกินยา และ 2 และ 4 สัปดาห์หลังกินยา พบว่ามีประสิทธิผลในการลดคอเลสเตอรอลอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้นทั้งในสัปดาห์ที่ 2 และ 4 (ลดลง 7.8% - 8.2% และ 8.3% - 14.4% ตามลำดับ, $p < 0.05$) โดยกลุ่มที่ได้รับแคปซูลสารสกัดกระเจี๊ยบวันละ 2 ครั้ง มีคอเลสเตอรอลลดลงมากที่สุด เฉลี่ยลดลง 12% ($p < 0.05$) คิดเป็นร้อยละ 71 ของกลุ่มที่สอง²²

มีการศึกษาผลของชากระเจี๊ยบแดงต่อระดับไขมันในเลือดเปรียบเทียบกับชาดำ ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 จำนวน 53 คน โดยให้ผู้ป่วยแต่ละกลุ่มดื่มชากระเจี๊ยบแดงหรือชาดำ วันละ 2 ครั้ง นาน 1 เดือน ตรวจสอบเลือดก่อนและเมื่อจบการศึกษาพบว่า กลุ่มที่ได้ชากระเจี๊ยบแดงมีระดับ total cholesterol, LDL-cholesterol, triglycerides และ Apo-B100 ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ และ HDL-cholesterol เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ แต่ระดับ Apo-A1 และ lipoprotein (a) ไม่เปลี่ยนแปลง ขณะที่กลุ่มที่ได้ชาดำมีการเปลี่ยนแปลงที่มีนัยสำคัญเฉพาะค่า HDL-cholesterol เท่านั้น²³

มีการศึกษาประสิทธิผลของชากระเจี๊ยบแดงและชาดำต่อค่าระดับไขมันในเลือด ครีเอตินินและค่าอิเล็คโทรไลต์ในซีรัม ในผู้ป่วยโรคความดันเลือดสูง 90 คน แบ่งผู้ป่วยแบบสุ่มเป็น 2 กลุ่ม ให้ได้รับชากระเจี๊ยบแดงหรือชาดำ วันละ 2 ครั้ง นาน 15 วัน เตรียมชาโดยชงชา 15 มิลลิกรัม ในน้ำเดือด 2 แก้ว ต้มให้เดือดต่ออีก 10-15 นาที แล้วดื่มภายใน 20 นาที หลังเตรียมเสร็จ เปรียบเทียบผลเลือดที่เจาะเมื่อ

วันที่ 30 กับ วันที่ 0 พบว่ากลุ่มที่ได้รับชากระเจียบแดงมีระดับคอเลสเตอรอล และ HDL-cholesterol เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (212 ± 37 vs 206 ± 39 มิลลิกรัม/เดซิลิตร และ 46 ± 7.2 vs 44.3 ± 8.3 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ตามลำดับ) และการเปลี่ยนแปลงนี้พบในกลุ่มที่ได้รับชาดำด้วยเช่นกัน²⁴

มีการศึกษาประสิทธิผลของ 1) พงสารสกัดกระเจียบแดง 100 มิลลิกรัม/วัน นาน 1 เดือน หรือ 2) การรักษาแบบป้องกันด้วยการควบคุมอาหาร ตามคำแนะนำของ National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) ตามสถานะของผู้ป่วยแต่ละราย หรือ 3) ให้สารสกัดกระเจียบแดงร่วมกับการรักษาแบบป้องกันด้วยการควบคุมอาหาร ในผู้ป่วย 2 กลุ่มที่มีหรือไม่มี metabolic syndrome (MeSy) ตาม NCEP-ATP III criteria พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับสารสกัดกระเจียบแดงมีระดับกลูโคส และคอเลสเตอรอลลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ค่า HDL-C เพิ่มขึ้น และ TAG/HDL-C ratio ซึ่งเป็น marker ของ insulin resistance ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ส่วนระดับไตรกลีเซอไรด์ลดลงในผู้ป่วยที่มี MeSy ที่รักษาแบบที่ 3) และในผู้ป่วยที่ไม่มี MeSy ที่รักษาด้วยสารสกัดกระเจียบแดง²⁵

10.3 ข้อมูลด้านความปลอดภัย

ในการศึกษาฤทธิ์ลดความดันเลือดของกระเจียบแดงที่ให้แก่ผู้ป่วยโรคความดันเลือดสูง โดยให้ดื่มยาชงกระเจียบแดง 10 กรัม กับน้ำ 0.5 ลิตร (anthocyanins 9.6 มิลลิกรัม) ก่อนอาหารเช้าทุกวัน นาน 4 สัปดาห์ (39 คน) เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ captopril 25 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง (36 คน) พบว่า ความทนต่อยา (tolerability) เท่ากับ 100% ในทั้งสองกลุ่ม¹⁴

11. ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

11.1 ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่สนับสนุนข้อบ่งใช้

11.1.1 ฤทธิ์ขับปัสสาวะ

สารสกัดน้ำของกระเจียบแดงทำให้สัตว์ทดลองถ่ายปัสสาวะใน 6 ชั่วโมง มากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ (103 vs 46 มิลลิลิตร/กิโลกรัม) ซึ่งฤทธิ์นี้คล้ายกับการให้ยา hydrochlorothiazide (HCTZ) 25 มิลลิกรัม/กิโลกรัม (ปริมาณปัสสาวะ 83 มิลลิลิตร/กิโลกรัม) และกระเจียบแดงยังเพิ่มการขับโซเดียมทางปัสสาวะ (6.5 vs 2.7 vs 4.2 มิลลิอิกวิวาเลนซ์/กิโลกรัม เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้สารสกัดน้ำกระเจียบแดง กลุ่มควบคุม และกลุ่มที่ได้รับ HCTZ ตามลำดับ) รวมทั้งเพิ่มการขับโพแทสเซียมและกรดยูริกออกทางปัสสาวะด้วยเช่นกัน^{26, 27}

มีการศึกษาฤทธิ์ของสารสกัดน้ำของกระเจียบแดงต่อความดันเลือดในหลอดเลือดแดงคาโรติดและต่อการทำงานของไตของหนูขาวด้วย clearance technique (0.4% inulin และ 0.5% para-aminohippuric acid) โดยให้สารสกัดทางหลอดเลือดดำแก่หนูที่สลบ เก็บตัวอย่างปัสสาวะจากกระเพาะปัสสาวะ พบว่าสารสกัดน้ำของกระเจียบแดงทำให้ renal plasma flow ลดลง ซึ่งแสดงคุณสมบัติทำให้หลอดเลือดคลายตัว และทำให้ glomerular filtration rate และการขับทิ้งโพแทสเซียมลดลง แต่เพิ่มการขับทิ้งโซเดียม ในขนาดที่สูงมากทำให้อัตราการเต้นของหัวใจลดลง⁶

มีการศึกษาโดยป้อนสารสกัดน้ำกระเจี๊ยบแดงขนาด 1.5, 2 และ 2.5 กรัม/กิโลกรัม แก่หนูขาว ที่ได้รับน้ำเกลือ 45 นาที ก่อนได้รับสารสกัด แล้วเก็บปัสสาวะนาน 5 ชั่วโมง พบว่าสารสกัดแสดงฤทธิ์ขับปัสสาวะโดยมีความสัมพันธ์กับขนาดที่ให้ (อัตราการขับปัสสาวะ 3.0, 4.3, 4.3 มิลลิลิตร/ชั่วโมง เทียบกับ 1.0 ± 0.5 มิลลิลิตร/ชั่วโมง ในกลุ่มควบคุม) สารสกัดยังแสดงฤทธิ์ขับโซเดียมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และสัมพันธ์กับขนาดที่ให้ โดยสารสกัดขนาด 2.5 กรัม/กิโลกรัม เพิ่มการขับโซเดียมในปัสสาวะประมาณ 2 เท่า (natriuretic effect = 1.95) เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมและสารสกัดขนาด 1-2 กรัม/กิโลกรัม ยังเพิ่มการขับคลอไรด์ทางปัสสาวะอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่เพิ่มการขับโพแทสเซียมในปัสสาวะ²⁸

ผลการศึกษาฤทธิ์ขับปัสสาวะใน *in situ* perfused kidney model ในหนูขาว โดยให้สารสกัดน้ำของกระเจี๊ยบแดง 10 มิลลิกรัม/มิลลิลิตรใน Krebs Ringer buffer พบว่าสารสกัดเพิ่มการกรองของไต ประมาณ 2 เท่า เมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้น (90.8 ± 6.4 vs 43.9 ± 4.7 มิลลิลิตร/มิลลิกรัม โปรตีน, $p < 0.05$) และเสริมฤทธิ์ของ furosemide ในการเพิ่ม renal filtration (150.4 ± 8.5 vs 107.6 ± 9.5 มิลลิลิตร/มิลลิกรัม โปรตีน, $p < 0.05$) แต่ไม่เสริมฤทธิ์ของ amiloride²⁸

มีการศึกษากลไกการออกฤทธิ์ขับปัสสาวะของสารสกัดกระเจี๊ยบแดงด้วยน้ำในหนูขาวที่ถูกตัดต่อมหมวกไตออก (ทำให้เกิดภาวะขาด aldosterone) แต่ให้ deoxycorticosterone acetate ซึ่งเป็น aldosterone analog เข้าไปทดแทน พบว่า deoxycorticosterone acetate สามารถต้านฤทธิ์ขับปัสสาวะที่เกิดจากการตัดต่อมหมวกไตได้ แต่เมื่อให้ยา spironolactone, สารสกัดกระเจี๊ยบแดงด้วยน้ำ หรือสารสกัดกระเจี๊ยบแดงด้วย acetonitrile:methanol (5:5) แก่หนูขาวทางปาก สามารถต้านฤทธิ์ของ deoxycorticosterone acetate ได้และ spironolactone รวมทั้งสารสกัดเหล่านี้ยังลด gene expression ของ alpha subunit จาก transporter protein (α ENaC) ของเซลล์เยื่อไตได้ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่ากลไกการออกฤทธิ์ขับปัสสาวะ เพิ่มการขับโซเดียม และดูดซึมโพแทสเซียมกลับของกระเจี๊ยบแดง ส่วนหนึ่ง น่าจะมาจากสารสำคัญกลุ่มanthocyanins, flavonoids และ chlorogenic acid ที่มีผลลดการออกฤทธิ์ของ aldosterone²⁹

11.2 ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาอื่น ๆ

11.2.1 ฤทธิ์ลดการเกิดนิ่ว : ผลการศึกษาฤทธิ์ของสารสกัดกระเจี๊ยบแดงต่อปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดนิ่ว calcium oxalate ในหนูขาวที่ได้รับอาหารผสม 3% glycolate นาน 4 สัปดาห์ เพื่อกระตุ้นให้ระดับ oxalate ในปัสสาวะสูง โดยให้สารสกัดขนาด 3.5 มิลลิกรัม/วัน พบว่า สารสกัดกระเจี๊ยบแดงช่วยลดระดับซีรัม oxalate และ glycolate รวมทั้งลดระดับ oxalate ที่เพิ่มขึ้นในปัสสาวะ ทำให้มีผลึก calcium oxalate ตกตะกอนในไตน้อยกว่า และเนื้อเยื่อไตมีปริมาณแคลเซียมน้อยกว่ากลุ่มควบคุมที่ไม่ได้สารสกัด โดยฤทธิ์ต้านการเกิดนิ่วของกระเจี๊ยบแดงนี้อาจเกี่ยวข้องกับฤทธิ์ลดการเก็บกัก oxalate ในไตและเพิ่มการขับออกทางปัสสาวะ³⁰

11.2.2 ฤทธิ์ลดความดันเลือด: สารสกัดน้ำของกระเจี๊ยบแดงเมื่อให้ในหนูที่สลบ ทำให้แรงดันเฉลี่ยในหลอดเลือดแดงลดลงโดยมีความสัมพันธ์กับขนาดที่ให้ ซึ่งกลไกการออกฤทธิ์ไม่เกี่ยวกับ

การยับยั้งระบบประสาทซิมพาเทติก แต่เกี่ยวกับฤทธิ์คลายหลอดเลือดและฤทธิ์คล้าย acetylcholine และ histamine ของสารสกัด³² และเมื่อศึกษาในหนูความดันเลือดสูงที่ทำให้สลับ 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ใช้เกลือและกลุ่มที่ใช้ L-NAME (nitric oxide synthase inhibitor) ในการกระตุ้นให้ความดันเลือดสูง พบว่า สารสกัดน้ำของกระเจี๊ยบแดงที่ให้ทางหลอดเลือดดำ ให้ความดันเลือดลดลงตามขนาดที่ให้ โดยฤทธิ์ลดความดันเลือดในหนูความดันเลือดสูงมีมากกว่าในหนูความดันเลือดปกติ³¹

ยาขงกระเจี๊ยบแดงขนาด 500-1000 มิลลิกรัม/กิโลกรัม มีผลลดทั้งความดันเลือด systolic และ diastolic ในหนู spontaneously hypertensive (SHR) และหนู Wistar-Kyoto อย่างมีนัยสำคัญ แต่เมื่อให้หนูทั้งสองสายพันธุ์คัมยาขงกระเจี๊ยบแดงอย่างต่อเนื่อง พบว่า ไม่มีผลต่อปริมาณน้ำที่หนูคัมเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม แต่ปริมาตรปัสสาวะของหนู SHR สูงกว่ากลุ่มควบคุม³²

สารสกัดเมทานอลของกระเจี๊ยบแดง มีฤทธิ์ขยายหลอดเลือดเมื่อทดสอบกับหลอดเลือดเออร์ตาของหนู SHR โดยกลไกการออกฤทธิ์อาจผ่าน endothelium-derived nitric oxide-cGMP-relaxant pathway และยับยั้ง calcium influx เข้าสู่เซลล์กล้ามเนื้อเรียบของผนังหลอดเลือด³³

ฤทธิ์ลดความดันเลือดของกระเจี๊ยบแดงส่วนหนึ่ง อาจเกิดจากสาร anthocyanin ที่สำคัญ 2 ชนิด ได้แก่ cyanidin-3-sambubioside และ delphinidin-3-sambubioside ซึ่งมีฤทธิ์เป็น competitive inhibitor ของ angiotensin-converting enzyme (ACE) โดยเมื่อทดสอบกับ ACE จากปอดกระต่าย มีค่าความเข้มข้นที่ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ได้ครั้งหนึ่ง (IC₅₀) เท่ากับ 84.5 และ 68.4 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ตามลำดับ³⁴

11.2.3 ฤทธิ์ลดไขมันในเลือด และฤทธิ์ลดการสร้างไขมัน: เมื่อให้กระเจี๊ยบแดง 5% หรือ 10% นาน 9 สัปดาห์แก่หนูขาวไขมันสูงเนื่องจากได้รับคอเลสเตอรอลและ cholic acid พบว่าสามารถลดระดับไขมันในเลือดในพลาสมาและอวัยวะต่าง ๆ รวมทั้งตับ และลดระดับ AST และ ALT ที่สูงขึ้นเนื่องจากภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูงและลดระดับ alkaline phosphatase และ acid phosphatase ด้วย³⁵ ส่วนสารสกัดเอทานอลของกระเจี๊ยบแดงลด total cholesterol, LDL cholesterol, VLDL cholesterol และเพิ่ม HDL cholesterol ลด atherogenic index และลด AST, ALT และ alkaline phosphatase เช่นกัน³⁶

เมื่อให้สารสกัดกระเจี๊ยบแดง 0.5% หรือ 1% แก่กระต่ายที่ได้รับคอเลสเตอรอลและน้ำมันหมูในอาหารนาน 10 สัปดาห์ ทำให้ระดับไตรกลีเซอไรด์ คอเลสเตอรอล และ LDL-C ในซีรัมรวมทั้งความรุนแรงของ aortic atherosclerosis น้อยกว่าในกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับกระเจี๊ยบแดง โดยไปลดการสร้างเซลล์โฟม ยับยั้งการเคลื่อนของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด และการเกาะของแคลเซียมในหลอดเลือด³⁷

เมื่อให้สารสกัดน้ำของกระเจี๊ยบแดงขนาด 500 และ 1,000 มิลลิกรัม/กิโลกรัม นาน 6 สัปดาห์ แก่หนูที่มีระดับคอเลสเตอรอลในเลือดสูงเนื่องจากได้รับคอเลสเตอรอลในอาหาร พบว่าลดระดับคอเลสเตอรอล ไตรกลีเซอไรด์ และ LDL-C ในซีรัมได้อย่างมีนัยสำคัญ รวมทั้งมีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ โดยลดการเกิดออกซิเดชันของ LDL-C³⁸

นอกจากนี้ ยังมีรายงานการศึกษาในหลอดทดลองว่าสารสกัดกระเจี๊ยบแดง สามารถยับยั้ง การสร้างและสะสมไขมันใน cytoplasm ของเซลล์ 3T3-L1 preadipocyte ได้ เมื่อให้ก่อนเริ่ม differentiation หรือ 4 วันหลังเริ่มกระตุ้นให้เกิด differentiation โดยกลไกการออกฤทธิ์ส่วนหนึ่งเนื่องจากการลด expression ของ adipogenic transcription factors เช่น C/EBPalpha และ PPARgamma³⁹ และฤทธิ์ ยับยั้ง adipocyte differentiation⁴⁰ นอกจากนี้ สารสกัดกระเจี๊ยบแดงอาจลดการสร้างคอเลสเตอรอลได้ โดย ยับยั้งเอนไซม์ HMG-CoA reductase แต่ฤทธิ์ค่อนข้างอ่อน โดยพบว่าสารสกัดความเข้มข้น 100 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ได้เทียบเท่ากับ pravastatin 0.4 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร⁴¹

สารกลุ่ม polyphenols ที่แยกจากสารสกัดกระเจี๊ยบแดงแสดงฤทธิ์ลดระดับคอเลสเตอรอล ในพลาสมาและ LDL-C มากกว่าสารสกัดหยาบ และเพิ่มระดับของ HDL คอเลสเตอรอลอย่างมี ความสัมพันธ์กับขนาดที่ให้ รวมทั้งลดไขมันในเซลล์ตับโดยการกระตุ้น AMPK (AMP-activated protein kinase) และลด SREBP-1 (sterol regulatory element bonding protein-1) ทำให้ยับยั้ง expression ของ เอนไซม์ fatty acid synthase และ HMG-CoA reductase และเพิ่ม LDL receptor และ LDL binding กับ Hep G2 cells⁴²

เมื่อให้หนูขาวกินอาหารควบคุม หรืออาหารควบคุมร่วมกับสารสกัดเอทานอลของ กระเจี๊ยบแดงขนาด 5%, 10% และ 15% พบว่า หนูกลุ่มที่ได้สารสกัด 15% มีค่าน้ำหนักตัว การกินอาหาร และ food efficiency ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ขณะที่หนูกลุ่มควบคุมและกลุ่มที่ได้สารสกัด 5% น้ำหนักตัว ไม่ลดลง แต่หนูกลุ่มที่ได้สารสกัด 5% ขับกรดไขมันออกทางอุจจาระมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญ⁴³

11.2.4 ฤทธิ์ยับยั้งการเกิดออกซิเดชันของ LDL-C: สารสกัดน้ำของกระเจี๊ยบแดงสามารถ ยับยั้ง Cu²⁺-induced LDL oxidation โดยยับยั้งทั้งการสร้าง conjugated dienes และ thiobarbituric acid reactive substances ซึ่งเป็น marker ของการเกิด LDL-C oxidation ในระยะแรกและระยะหลังตามลำดับ กระเจี๊ยบแดงความเข้มข้น 5 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร มีความแรงในการยับยั้ง TBARs formation มากกว่า วิตามินอี 100 ไมโครโมลาร์⁴⁴

Anthocyanins อาจเป็นสารสำคัญกลุ่มหนึ่งในกระเจี๊ยบแดงที่มีฤทธิ์ต้านออกซิเดชัน โดย พบว่า Hibiscus anthocyanins (HA) ยับยั้ง Cu²⁺-induced LDL oxidation โดยลด relative electrophoretic mobility ของ oxidized LDL ยับยั้ง Apo B fragmentation และการสร้าง TBARs นอกจากนี้ HA ยังมี free radical scavenging activity และยับยั้ง oxidized LDL-induced macrophage apoptosis อีกด้วย⁴⁵ ซึ่ง การศึกษาต่อมาพบว่ากลไกการออกฤทธิ์ของ HA ในการลดการสร้าง foam cells ของ oxidized LDL เกี่ยวข้องกับการควบคุม CD36 gene (CD36 เป็น integral membrane protein ใน class B scavenger receptor family ที่จับกับ oxidized LDL และมีความเกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งตัว)⁴⁶

นอกจากฤทธิ์ข้างต้น กระเจี๊ยบแดงยังมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาอื่น ๆ อีก ได้แก่

- ฤทธิ์ป้องกันตับจากสารพิษ⁴⁷⁻⁵⁵
- ฤทธิ์ต้านการก่อกลายพันธุ์⁵⁶

- ฤทธิ์ด้านการส่งเสริมการเกิดเนื้องอก⁵⁷
- ฤทธิ์ทำให้เซลล์มะเร็งเกิด apoptosis⁵⁸⁻⁶⁰
- ฤทธิ์ด้านการเกิดแผลในกระเพาะอาหาร⁶¹
- ฤทธิ์ลดไข⁶²

12. พิษวิทยา

12.1 การทดสอบพิษเฉียบพลัน

เมื่อป้อนสารสกัดน้ำ หรือ 95% เอทานอลของกระเจี๊ยบแดงในขนาดสูงสุดที่ 15 กรัม/กิโลกรัม แก่หนูถีบจักร แล้วสังเกตพิษเฉียบพลันนาน 7 วัน ไม่พบพิษเฉียบพลัน ดังนั้น ค่า LD₅₀ ของสารสกัดน้ำ หรือ 95% เอทานอลของกระเจี๊ยบแดงเมื่อให้ทางปากแก่หนูถีบจักรมีค่ามากกว่า 15 กรัม/กิโลกรัม⁶²

เมื่อป้อนสารสกัดกระเจี๊ยบแดงในขนาด 5 กรัม/กิโลกรัม แก่หนูขาวทั้งสองเพศ แล้วสังเกตพิษเฉียบพลันนาน 14 วัน ไม่พบอาการผิดปกติที่แสดงความเป็นพิษและไม่พบความผิดปกติของอวัยวะภายในต่าง ๆ ดังนั้น ค่า LD₅₀ ของสารสกัดกระเจี๊ยบแดงเมื่อให้ทางปากแก่หนูขาวมีค่ามากกว่า 5 กรัม/กิโลกรัม⁶³

12.2 การทดสอบพิษกึ่งเฉียบพลัน

มีการทดสอบพิษของสารสกัดน้ำ-เมทานอล (4:1) ที่เตรียมโดยสกัดผงกระเจี๊ยบแดง 350 กรัม ด้วยส่วนผสมของเมทานอล : น้ำ (4:1) ปริมาตร 1 ลิตรนาน 96 ชั่วโมง กรอง ระเหยเมทานอลจนหมด แล้ว freeze dry สารสกัดที่เหลือ นำไปทดสอบในหนูขาวพันธุ์วิสตาร์ 6 กลุ่ม กลุ่มละ 4 ตัว กลุ่มควบคุมได้น้ำเกลือ กลุ่มทดลอง 5 กลุ่ม ได้สารสกัดขนาด 250 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน จำนวน 1, 3, 5, 10 หรือ 15 ครั้ง พบว่าเอนไซม์ AST และ ALT เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญและมีความสัมพันธ์กับปริมาณสารสกัดที่ได้รับ แต่ระดับของเอนไซม์ alkaline phosphatase และ lactate dehydrogenase ไม่เปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญ กลุ่มที่ได้รับสารสกัด 15 ครั้ง มีระดับอัลบูมินสูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ อย่างไรก็ตาม ไม่พบความเปลี่ยนแปลงทางพยาธิวิทยาของหัวใจหรือตับในหนูที่ได้รับสารสกัดทุกกลุ่ม⁶⁴

มีการทดสอบสารสกัดน้ำที่เตรียมโดยการนำผงกระเจี๊ยบมาผสมในน้ำ (1:10) ต้มนาน 30 นาที กรอง และทำให้แห้ง (yield = 22%) ป้อนให้หนูขาวในขนาด 1, 2, 3, 4 และ 5 กรัม/กิโลกรัม นาน 28 วัน เทียบกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับน้ำ พบว่าสารสกัดกระเจี๊ยบทำให้หนูมีน้ำหนักตัวลดลงต่ำกว่าเมื่อเริ่มการทดลองโดยมีความสัมพันธ์กับขนาดของสารสกัดที่ให้ และสารสกัดขนาด 3-5 กรัม/กิโลกรัม ทำให้ระดับของ ALT, AST, ALP และ direct bilirubin เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ส่วนผลต่อไตพบว่า หนูที่ได้รับสารสกัดมีระดับยูเรีย กรดยูริก และครีเอตินินสูงกว่ากลุ่มควบคุม แต่ระดับโซเดียม โพแทสเซียม และอัลบูมินต่ำกว่ากลุ่มควบคุม แสดงให้เห็นว่าสารสกัดกระเจี๊ยบในขนาดสูงทำให้เกิดพิษต่อตับและไตในหนูขาวได้⁶⁵

มีการศึกษาความเป็นพิษผลต่อไตของสารสกัดน้ำที่เตรียมโดยผสมผงกระเจี๊ยบแดงกับน้ำ ในอัตราส่วน 1:10 และ reflux นาน 2 ชั่วโมง กรอง แล้วทำให้แห้ง (yield = 22%) สารสกัดที่ได้ป้อนให้หนูขาวในขนาด 1.15, 2.3 และ 4.6 กรัม/กิโลกรัม/วัน นาน 12 สัปดาห์ ส่วนกลุ่มควบคุมได้รับน้ำ เกือบเลือดและไตเมื่อครบเวลา หนูกลุ่มที่ได้รับกระเจี๊ยบแดงกินอาหารและดื่มน้ำน้อยกว่ากลุ่มควบคุม น้ำหนักตัว น้ำหนักสัณฐานและน้ำหนักสัณฐานของไตต่ำกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ระดับซีรั่มโพแทสเซียม โซเดียม ไบคาร์บอเนต และคลอไรด์ ต่ำกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ส่วนระดับยูเรียและครีเอตินิน สูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ สำหรับผลการศึกษาทางจุลพยาธิวิทยาของไตพบ glomerular congestion, ภาวะอักเสบ glomerular capsule content, tubular cell necrosis และ tubular degeneration ในกลุ่มที่ได้รับสารสกัดขนาด 2.3 และ 4.6 กรัม/กิโลกรัม โดยมีความสัมพันธ์กับขนาดสารสกัดที่ให้⁶⁶

มีการศึกษาผลของสารสกัดกระเจี๊ยบแดงต่อค่าทางโลหิตวิทยาในหนูขาว เพื่อศึกษาสรรพคุณในการรักษาโรคโลหิตจางตามภูมิปัญญาในแอฟริกา เมื่อกรอกสารสกัดน้ำขนาด 200-1,000 มิลลิกรัม/กิโลกรัม แก่หนู 4 กลุ่ม นาน 14 วัน เกือบเลือดก่อนให้สารสกัดและในวันที่ 14 เพื่อวัดค่าทางโลหิตวิทยา เปรียบเทียบผลก่อนและหลังให้สารสกัดในแต่ละกลุ่ม พบว่ากลุ่มที่ได้รับสารสกัด 200 และ 400 มิลลิกรัม/กิโลกรัม มีค่า hematocrit และ hemoglobin เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ แต่สารสกัดขนาดสูงทำให้ hematocrit ลดลง โดยไม่มีผลต่อ hemoglobin⁶⁷

12.3 การทดสอบพิษกึ่งเรื้อรัง

มีการศึกษาพิษกึ่งเรื้อรังของสารสกัดต่าง ๆ ของกระเจี๊ยบแดง โดยป้อนสารสกัดน้ำ หรือสารสกัดด้วย 50% เอทานอล (HA) หรือสารสกัดด้วยเอทานอล ขนาด 300 หรือ 2,000 มิลลิกรัม/กิโลกรัม (เทียบเท่ากับ 10,000 หรือ 66,000 เท่าของขนาดรับประทานต่อวันในคน) แก่หนูขาวเพศผู้ทุกวันนาน 90 วัน เจาะเลือดตรวจค่าทางชีวเคมีและโลหิตวิทยาทุก 4 สัปดาห์ เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับน้ำ พบว่าหนูที่ได้รับสารสกัดขนาด 2,000 มิลลิกรัม/กิโลกรัมภายใน 24 ชั่วโมงแรก ถ่ายเหลวและมีสีออกดำ และเมื่อครบ 3 วัน หนูกลุ่มนี้ทางมีสีเทาและท้องเสียอย่างรุนแรง ภายในวันที่ 8 หนูทุกตัวที่ได้รับสารสกัดน้ำและเอทานอลตายหมด ส่วนกลุ่มที่ได้รับสารสกัด HA น้ำหนักลดลงเรื่อย ๆ และตายหมดภายใน 28 วัน⁷⁰ ส่วนหนูกลุ่มที่ได้รับสารสกัดขนาด 300 มิลลิกรัม/กิโลกรัมกลุ่มที่ได้รับสารสกัด HA กินอาหารได้น้อยกว่ากลุ่มควบคุม น้ำหนักลด ถ่ายเหลว และตายหมดภายใน 40 วัน กลุ่มที่ได้รับสารสกัดน้ำและเอทานอลกินอาหารมากกว่า และมีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นมากกว่ากลุ่มควบคุม แต่ 80% ของหนูกลุ่มที่ได้รับสารสกัดน้ำตายใน 60 วัน ขณะที่กลุ่มที่ได้รับสารสกัดเอทานอลไม่มีหนูตาย หนูทุกกลุ่มมีเม็ดเลือดแดงน้อยกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญตั้งแต่ 7 วันหลังได้สารสกัด แต่เม็ดเลือดขาวไม่เปลี่ยนแปลง สำหรับค่าทางชีวเคมี พบว่า สารสกัดน้ำ และ HA ทำให้เอนไซม์ AST เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ขณะที่สารสกัดทุกชนิดทำให้ ALT และครีเอตินินเพิ่มอย่างมีนัยสำคัญโดยเฉพาะในช่วงแรก ๆ ที่ได้รับสารสกัด แต่ไม่มีผลต่อระดับคอเลสเตอรอล เมื่อครบ 90 วัน ไม่พบการเปลี่ยนแปลงทางจุลพยาธิวิทยาที่มีนัยสำคัญของหัวใจและตับ

แต่พบว่าหนูที่ได้รับสารสกัดน้ำ และ เอทานอล มีน้ำหนักสัมพัทธ์ของม้ามต่ำกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ⁶⁸

การศึกษาความเป็นพิษของกระเจี๊ยบแดงที่กล่าวมาข้างต้น เป็นงานวิจัยจากประเทศในทวีปแอฟริกา ซึ่งสารต่าง ๆ ในกระเจี๊ยบแดงน่าจะมีความแตกต่างจากกระเจี๊ยบแดงของไทยบ้าง โดยเฉพาะอย่างยิ่งสารกลุ่ม anthocyanins เพราะสีของกระเจี๊ยบแดงมีความแตกต่างกัน นอกจากนี้ จำนวนสัตว์ทดลองในแต่ละกลุ่มมีจำนวนน้อย และไม่ได้มาตรฐานตาม OECD ซึ่งต่างจากงานวิจัยของไทยที่ศึกษาความเป็นพิษเรื้อรัง (270 วัน) ของสารสกัดด้วยน้ำของกระเจี๊ยบแดงในหนูขาว

12.4 การทดสอบพิษเรื้อรัง

การศึกษาความเป็นพิษเรื้อรังของกระเจี๊ยบแดงสายพันธุ์ของประเทศไทย ในหนูขาวทั้งเพศผู้และเพศเมียโดยป้อนสารสกัดน้ำจากกระเจี๊ยบแดงขนาด 50, 100 และ 200 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทางปากทุกวันเป็นเวลา 270 วัน จากการสังเกตอาการ พฤติกรรมและตรวจสุขภาพสัตว์ทดลองหลังจากการป้อนสารทดสอบไม่พบว่ามีผลผิดปกติใด ๆ ของหนูขาวกลุ่มที่ได้รับสารทดสอบทุกกลุ่มเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม นอกจากนี้ในวันที่ 270 ของกลุ่มที่ได้รับสารทดสอบและกลุ่มควบคุมและวันที่ 298 ของกลุ่มทดลองแบบติดตามผล (satellite) ได้มีการชั่งน้ำหนักตัวสุดท้าย น้ำหนักอวัยวะ การผ่าพิสูจน์ซากสัตว์ทดลอง การตรวจค่าโลหิตวิทยา ค่าเคมีคลินิกของเลือดและการตรวจจุลกายวิภาคไม่พบว่ามีผลผิดปกติที่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม เมื่อนำข้อมูลเหล่านี้มาวิเคราะห์ร่วมกับข้อมูลของอาการ พฤติกรรม และการตรวจสุขภาพสัตว์ทดลอง สามารถสรุปได้ว่าการได้รับสารสกัดกระเจี๊ยบแดงในขนาด 50, 100 และ 200 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัวทางปากเป็นเวลา 270 วันไม่ก่อพิษเรื้อรัง⁶⁹

12.5 ผลต่อระบบสืบพันธุ์ของสัตว์ทดลองเพศผู้

มีการศึกษาผลของสารสกัดน้ำของกระเจี๊ยบแดงต่ออวัยวะของหนูขาว เพื่อหาหลักฐานทางวิทยาศาสตร์สนับสนุนการใช้กระเจี๊ยบแดงเป็น aphrodisiac ตามองค์ความรู้พื้นบ้านของแอฟริกา โดยให้สารสกัดในขนาด 1.15, 2.3 และ 4.6 กรัม/กิโลกรัม/วัน ละลายในน้ำ ให้หนูดื่มนาน 12 สัปดาห์ พบว่ากระเจี๊ยบแดงไม่มีผลต่อน้ำหนักอวัยวะและน้ำหนักสัมพัทธ์ของอวัยวะ แต่กลุ่มที่ได้สารสกัด 4.6 กรัม/กิโลกรัม มีจำนวนสเปิร์มใน epididymis ลดลง และเกิด disintegration ของ sperm cells ส่วนกลุ่มที่ได้สารสกัด 1.15 กรัม/กิโลกรัม เกิดการบิดเบี้ยวของ tubule และการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของ epididymis ขณะที่กลุ่มที่ได้สารสกัด 2.3 กรัม/กิโลกรัม เกิด hyperplasia ของอวัยวะพร้อมทั้งมี basement membrane หนาตัวขึ้น แสดงให้เห็นว่าสารสกัดด้วยน้ำของกระเจี๊ยบแดงในขนาดที่ใช้ในการทดลองนี้ ทำให้เกิดพิษต่ออวัยวะของหนู⁷⁰

12.6 ผลต่อการเจริญเติบโตของสัตว์ทดลอง

มีรายงานผลของสารสกัดน้ำของกระเจี๊ยบแดงต่อการเจริญเติบโตของลูกหนูขาว เมื่อให้แม่หนูดื่มน้ำสารสกัดกระเจี๊ยบแดงขนาด 0.6 และ 1.8 กรัมในน้ำ 100 มิลลิลิตรทดแทนน้ำขณะตั้งท้องจนออกลูกพบว่าแม่หนูเมื่อตั้งท้องได้ 18 วัน มีระดับโซเดียมและ corticosterone ในพลาสมาสูงกว่ากลุ่มควบคุมที่กิน

น้ำ และมีผลทำให้ลูกหนูเพศเมียเจริญเติบโตเข้าสู่วัยเจริญพันธุ์ช้าลง และมีน้ำหนักตัวและดัชนีมวลกายเพิ่มมากขึ้นเมื่อเข้าสู่วัยเจริญพันธุ์⁷¹ นอกจากนี้ ถ้าเปลี่ยนมาให้แม่หนูดื่มน้ำสารสกัดกระเจี๊ยบแดงในขนาดเดียวกันระหว่างที่ให้นมลูก จะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงคล้ายกัน คือแม่หนูกินอาหารและของเหลวน้อยลง ระดับโซเดียมและ corticosterone ในพลาสมาสูงกว่ากลุ่มควบคุมที่กินน้ำ และทำให้ลูกหนูเพศเมียมีน้ำหนักตัวหลังคลอดเพิ่มมากกว่ากลุ่มควบคุม และเข้าสู่วัยเจริญพันธุ์ช้าลง^{72, 73} ซึ่งการเปลี่ยนแปลงนี้ จะพบได้เช่นกันถ้าให้สารสกัดกระเจี๊ยบแดงขนาด 1.8 กรัมในน้ำ 100 มิลลิลิตรแก่ลูกหนูตั้งแต่อายุได้ 21 วัน จนถึงเริ่มเข้าสู่วัยเจริญพันธุ์ ก็จะทำให้ลูกหนูเพศเมียกินอาหารและน้ำน้อยกว่ากลุ่มควบคุมที่ได้น้ำ การเพิ่มของน้ำหนักตัวมากกว่า แต่เข้าสู่วัยเจริญพันธุ์ช้ากว่า⁷⁴

13. เอกสารอ้างอิง

1. ราชบัณฑิตยสถาน. อนุกรมวิธานพืช อักษร ก. พิมพ์ครั้งที่ 2. กรุงเทพฯ : หจก. อรุณการพิมพ์; 2547. หน้า 20-1.
2. ส่วนพฤกษศาสตร์ป่าไม้ สำนักวิชาการป่าไม้ กรมป่าไม้. ชื่อพรรณไม้แห่งประเทศไทย เต็ม สมิตินันท์ (ฉบับแก้ไขเพิ่มเติม พ.ศ. 2544). กรุงเทพฯ : บริษัทประชาชน จำกัด; 2544. หน้า 276.
3. United States Department of Agriculture, Agricultural Research Service, National Genetic Resources Program. Germplasm Resources Information Network - (GRIN). Beltsville (MD): National Germplasm Resources Laboratory. [cited 2010 Nov 18]. Available from: <http://www.ars-grin.gov/cgi-bin/npgs/html/taxon.pl?19078>.
4. สำนักงานคณะกรรมการสาธารณสุขมูลฐาน กระทรวงสาธารณสุข. สมุนไพรในงานสาธารณสุขมูลฐานสำหรับบุคลากรสาธารณสุข. กรุงเทพฯ : โรงพิมพ์องค์การสงเคราะห์ทหารผ่านศึก; 2530. หน้า 86-7.
5. Ali BH, Wabel NA, Blunden G. Phytochemical, pharmacological and toxicological aspects of *Hibiscus sabdariffa* L.: A review. *Phytother Res.* 2005;19:369-75.
6. อรุณพร อิฐรัตน์, ถนอมจิต สุภาวิตา, สุทธิมาลย์ อิงคदारวงศ์ และคณะ. การพัฒนาสารสกัดกระเจี๊ยบแดงเพื่อใช้ในเครื่องสำอางและอาหารเสริมสุขภาพ. เอกสารงานสัมมนา เรื่อง การเผยแพร่ผลงานวิจัยด้านการพัฒนาสมุนไพรเพื่ออุตสาหกรรม. 28-29 กันยายน 2549. กรุงเทพฯ.
7. คณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ. ประกาศคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ เรื่อง บัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. ๒๕๕๘. กรุงเทพฯ; ๒๕๕๘.
8. เสี่ยม พงษ์บุญรอด. ไม้เทศเมืองไทย สรรพคุณของยาเทศและยาไทย. กรุงเทพฯ : โรงพิมพ์เพื่ออักษร; 2514. หน้า 2.
9. ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ยาสามัญประจำบ้านแผนโบราณ พ.ศ. 2556 ลงวันที่ 16 มกราคม พ.ศ. 255. ราชกิจจานุเบกษา เล่ม 130 ตอนพิเศษ 21ง วันที่ 14 กุมภาพันธ์ 2556.

10. Fakeye TO, Adegoke AO, Omoyeni OC, et al. Effects of water extract of *Hibiscus sabdariffa* Linn. (Malvaceae) 'Roselle' on excretion of a diclofenac formulation. *Phytother Res.* 2007;21(1):96-8.
11. Ndu OO, Nworu CS, Ehiemere CO, et al. Herb-drug interaction between the extract of *Hibiscus sabdariffa* L. and hydrochlorothiazide in experimental animals. *J Med Food.* 2011;14(6):640-4.
12. วีระสิงห์ เมืองมัน, กฤษณา รัตนโอฬาร. การใช้สมุนไพรในโรกระบบปัสสาวะ. *วารสารยูโร* 2527;8(8):7-12.
13. Kirdpon S, Na Nakorn S, Kirdpon W. Changes in urinary chemical composition in healthy volunteers after consuming roselle (*Hibiscus sabdariffa* Linn.) juice. *J Med Assoc Thai.* 1994;77(6):314-21.
14. Herrera-Arellano A, Flores-Romero S, Chavez-Soto MA, et al. Effectiveness and tolerability of a standardized extract from *Hibiscus sabdariffa* in patients with mild to moderate hypertension: A controlled and randomized clinical trial. *Phytomedicine.* 2004;11:375–82.
15. มยุรี เนินน้อย, วีระสิงห์ เมืองมัน. การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของกระเจี๊ยบแดงและโปแตสเซียมซีเตรตต่อการลดปัจจัยเสี่ยงในการเกิดนิ่วทางเดินปัสสาวะ. *รามาศิษย์วารสาร* 2533;13(3):177-86.
16. Prasongwatana V, Woottisin S, Sriboonlue P, et al. Uricosuric effect of Roselle (*Hibiscus sabdariffa*) in normal and renal-stone former subjects. *J Ethnopharmacol.* 2008;117(3):491-5.
17. Haji Faraji M, Haji Tarkhani A. The effect of sour tea (*Hibiscus sabdariffa*) on essential hypertension. *J Ethnopharmacol.* 1999;65(3):231-6.
18. Herrera-Arellano A, Miranda-Sánchez J, Avila-Castro P, et al. Clinical effects produced by a standardized herbal medicinal product of *Hibiscus sabdariffa* on patients with hypertension. A randomized, double-blind, lisinopril-controlled clinical trial. *Planta Med.* 2007;73(1):6-12.
19. Mozaffari-Khosravi H, Jalali-Khanabadi BA, Afkhami-Ardekani M, et al. The effects of sour tea (*Hibiscus sabdariffa*) on hypertension in patients with type II diabetes. *J Hum Hypertens.* 2009;23(1):48-54.
20. Wahabi HA, Alansary LA, Al-Sabban AH, et al. The effectiveness of *Hibiscus sabdariffa* in the treatment of hypertension: A systematic review. *Phytomedicine.* 2010;17:83-6.
21. McKay DL, Chen CY, Saltzman E, et al. *Hibiscus sabdariffa* L. tea (Tisane) lowers blood pressure in prehypertensive and mildly hypertensive adults. *J Nutr.* 2010;140(2):298-303.
22. Lin TL, Lin HH, Chen CC, et al. *Hibiscus sabdariffa* extract reduces serum cholesterol in men and women. *Nutr Res.* 2007;27(3):140-5.

23. Mozaffari-Khosravi H, Jalali-Khanabadi BA, Afkhami-Ardekani M, et al. Effects of sour tea (*Hibiscus sabdariffa*) on lipid profile and lipoproteins in patients with type II diabetes. *J Altern Complement Med.* 2009;15(8):899-903.
24. Mohagheghi A, Maghsoud S, Khashayar P, et al. The effect of *Hibiscus sabdariffa* on lipid profile, creatinine, and serum electrolytes: a randomized clinical trial. *ISRN Gastroenterol.* 2011;2011:976019.
25. Gurrola-Díaz CM, García-López PM, Sánchez-Enríquez S, et al. Effects of *Hibiscus sabdariffa* extract powder and preventive treatment (diet) on the lipid profiles of patients with metabolic syndrome (MeSy). *Phytomedicine.* 2010;17(7):500-5.
26. Wright CI, Van-Buren L, Kroner CI, et al. Herbal medicines as diuretics: A review of the scientific evidence. *J Ethnopharmacol.* 2007;114:1-31.
27. Ribeiro RA, de Barros F, de Melo MM, et al. Acute diuretic effects in conscious rats produced by some medicinal plants used in the state of Sao Paulo, Brasil. *J Ethnopharmacol.* 1988;24:19-29.
28. Alarcón-Alonso J, Zamilpa A, Aguilar FA, et al. Pharmacological characterization of the diuretic effect of *Hibiscus sabdariffa* Linn. (Malvaceae) extract. *J Ethnopharmacol.* 2012;139:751-6.
29. Jiménez-Ferrer E, Alarcón-Alonso J, Aguilar-Rojas A, et al. Diuretic effect of compounds from *Hibiscus sabdariffa* by modulation of the aldosterone activity. *Planta Med.* 2012;78(18):1893-8.
30. Woottisin S, Hossain RZ, Yachantha C, et al. Effects of *Orthosiphon grandiflorus*, *Hibiscus sabdariffa* and *Phyllanthus amarus* extracts on risk factors for urinary calcium oxalate stones in rats. *J Urol.* 2011;185(1):323-8.
31. Adegunloye BJ, Omoniyi JO, Owolabi OA, et al. Mechanisms of the blood pressure lowering effect of the calyx extract of *Hibiscus sabdariffa* in rats. *Afr J Med Sci.* 1996;25(3):235-8.
32. Onyenekwe PC, Ajani EO, Ameh DA, et al. Antihypertensive effect of roselle (*Hibiscus sabdariffa*) calyx infusion in spontaneously hypertensive rats and a comparison of its toxicity with that in Wistar rats. *Cell Biochem Funct.* 1999;17(3):199-206.
33. Ajay M, Chai HJ, Mustafa AM, et al. Mechanisms of the anti-hypertensive effect of *Hibiscus sabdariffa* L. calyces. *J Ethnopharmacol.* 2007;12:109(3):388-93.
34. Ojeda D, Jiménez-Ferrer E, Zamilpa A, et al. Inhibition of angiotensin converting enzyme (ACE) activity by the anthocyanins delphinidin- and cyanidin-3-O-sambubiosides from *Hibiscus sabdariffa*. *J Ethnopharmacol.* 2010;8:127(1):7-10.

35. el-Saadany SS, Sitohy MZ, Labib SM, et al. Biochemical dynamics and hypocholesterolemic action of *Hibiscus sabdariffa* (Karkade). *Nahrung*. 1991;35(6):567-76.
36. Ochani PC, D'Mello P. Antioxidant and antihyperlipidemic activity of *Hibiscus sabdariffa* Linn. leaves and calyces extracts in rats. *Indian J Exp Biol*. 2009;47(4):276-82.
37. Chen CC, Hsu JD, Wang SF, et al. *Hibiscus sabdariffa* extract inhibits the development of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. *J Agric Food Chem*. 2003;7:51(18):5472-7.
38. Hirunpanich V, Utaipat A, Morales NP, et al. Hypocholesterolemic and antioxidant effects of aqueous extracts from the dried calyx of *Hibiscus sabdariffa* L. in hypercholesterolemic rats. *J Ethnopharmacol*. 2006; 16:103(2):252-60.
39. Kim MS, Kim JK, Kim HJ, et al. *Hibiscus* extract inhibits the lipid droplet accumulation and adipogenic transcription factors expression of 3T3-L1 preadipocytes. *J Altern Complement Med*. 2003;9(4):499-504.
40. Kim JK, So H, Youn MJ, et al. *Hibiscus sabdariffa* L. water extract inhibits the adipocyte differentiation through the PI3-K and MAPK pathway. *J Ethnopharmacol*. 2007;1:114(2):260-7.
41. Duangjai A, Ingkaninan K, Limpeanchob N. Potential mechanisms of hypocholesterolemic effect of Thai spices/dietary extracts. *Nat Prod Res*. 2010;8:1-12.
42. Yang MY, Peng CH, Chan KC,. The hypolipidemic effect of *Hibiscus sabdariffa* polyphenols via inhibiting lipogenesis and promoting hepatic lipid clearance. *J Agric Food Chem*. 2010;27:58(2):850-9.
43. Carvajal-Zarrabal O, Waliszewski SM, Barradas-Dermitz DM et al. The consumption of *Hibiscus sabdariffa* dried calyx ethanolic extract reduced lipid profile in rats. *Plant Foods Hum Nutr*. 2005;60(4):153-9.
44. Hirunpanich V, Utaipat A, Morales NP, et al. Antioxidant effects of aqueous extracts from dried calyx of *Hibiscus sabdariffa* Linn. (Roselle) *in vitro* using rat low-density lipoprotein (LDL). *Biol Pharm Bull*. 2005;28(3):481-4.
45. Chang YC, Huang KX, Huang AC et al. *Hibiscus* anthocyanins-rich extract inhibited LDL oxidation and oxLDL-mediated macrophages apoptosis. *Food Chem Toxicol*. 2006;44(7):1015-23.
46. Kao ES, Tseng TH, Lee HJ et al. Anthocyanin extracted from *Hibiscus attenuate* oxidized LDL-mediated foam cell formation involving regulation of CD36 gene. *Chem Biol Interact*. 2009;15:179(2-3):212-8.

47. Tseng TH, Wang CJ, Kao ES et al. *Hibiscus* protocatechuic acid protects against oxidative damage induced by tertbutylhydroperoxide in rat primary hepatocytes. *Chem Biol Interact.* 1996;14:101(2):137-48.
48. Tseng TH, Kao ES, Chu CY, et al. Protective effects of dried flower extracts of *Hibiscus sabdariffa* L. against oxidative stress in rat primary hepatocytes. *Food Chem Toxicol.* 1997;35(12):1159-64.
49. Wang CJ, Wang JM, Lin WL, et al. Protective effect of *Hibiscus* anthocyanins against tert-butyl hydroperoxide-induced hepatic toxicity in rats. *Food Chem Toxicol.* 2000;38(5):411-6.
50. Lin WL, Hsieh YJ, Chou FP, et al. *Hibiscus* protocatechuic acid inhibits lipopolysaccharide-induced rat hepatic damage. *Arch Toxicol.* 2003;77(1):42-7.
51. Ali BH, Mousa HM, El-Mougy S. The effect of a water extract and anthocyanins of *Hibiscus sabdariffa* L on paracetamol-induced hepatotoxicity in rats. *Phytother Res.* 2003;17(1):56-9.
52. Amin A, Hamza AA. Hepatoprotective effects of *Hibiscus*, *Rosmarinus* and *Salvia* on azathioprine-induced toxicity in rats. *Life Sci.* 2005;3:77(3):266-78.
53. Liu JY, Chen CC, Wang WH, et al. The protective effects of *Hibiscus sabdariffa* extract on CCl₄-induced liver fibrosis in rats. *Food Chem Toxicol.* 2006;44(3):336-43.
54. Olaleye MT, Rocha BT. Acetaminophen-induced liver damage in mice: effects of some medicinal plants on the oxidative defense system. *Exp Toxicol Pathol.* 2008;59(5):319-27.
55. Liu LC, Wang CJ, Lee CC, et al. Aqueous extract of *Hibiscus sabdariffa* L. decelerates acetaminophen-induced acute liver damage by reducing cell death and oxidative stress in mouse experimental models. *J Sci Food Agric.* 2010;30:90(2):329-37.
56. Chewonarin T, Kinouchi T, Kataoka K, et al. Effects of roselle (*Hibiscus sabdariffa* Linn.), a Thai medicinal plant, on the mutagenicity of various known mutagens in *Salmonella typhimurium* and on formation of aberrant crypt foci induced by the colon carcinogens azoxymethane and 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine in F344 rats. *Food Chem Toxicol.* 1999;37(6):591-601.
57. Tseng TH, Hsu JD, Lo MH, et al. Inhibitory effect of *Hibiscus* protocatechuic acid on tumor promotion in mouse skin. *Cancer Lett.* 1998;24:126(2):199-207.
58. Lin HH, Huang HP, Huang CC, et al. *Hibiscus* polyphenol-rich extract induces apoptosis in human gastric carcinoma cells *via* p53 phosphorylation and p38 MAPK/FasL cascade pathway. *Mol Carcinog.* 2005;43(2):86-99.

59. Hou DX, Tong X, Terahara N, et al. Delphinidin 3-sambubioside, a *Hibiscus* anthocyanin, induces apoptosis in human leukemia cells through reactive oxygen species-mediated mitochondrial pathway. *Arch Biochem Biophys*. 2005;1:440(1):101-9.
60. Chang YC, Huang HP, Hsu JD, et al. *Hibiscus* anthocyanins rich extract-induced apoptotic cell death in human promyelocytic leukemia cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005;205(3):201-12.
61. Rujjanawate C, Amornlerdpison D, Kanjanapoth D. Gastroprotective effect of roselle mucilage. *Thai J Pharmacol*. 2001;23(2-3):95-100.
62. Reanmongkol W, Itharat A. Antipyretic activity of the extracts of *Hibiscus sabdariffa* calyces L. in experimental animals. *Songklanakar J Sci Technol*. 2007;29(Suppl.1):29-38.
63. อรุณพร อธิรัตน์. พัฒนาการผลิตภัณฑ์จากสารสกัดกระเจี๊ยบแดงและวัสดุที่เหลือจากการสกัด. เอกสารประกอบการสัมมนาเรื่อง “การเผยแพร่ผลงานวิจัยด้านสมุนไพรสู่ระดับอุตสาหกรรม ครั้งที่ 2, วันที่ 19-20 มีนาคม 2552; โรงแรมมิราเคิลแกรนด์ คอนเวนชั่น กรุงเทพฯ.
64. Akindahunsi AA, Olaleye MT. Toxicological investigation of aqueous-methanolic extract of the calyces of *Hibiscus sabdariffa* L. *J Ethnopharmacol*. 2003;89:161-4.
65. Abubakar MG, Lawal A, Sulaiman B, et al. Hepatorenal toxicity studies of sub-chronic administration of calyx aqueous extracts of *Hibiscus sabdariffa* in albino rats. *Bayera J Pure Appl Sci*. 2009;3(1):16-9.
66. Orisakwe OE, Hussaini DC, Orish VN, et al. Nephrotoxic effects of *Hibiscus sabdariffa* calyx in rats. *Eur Bull Drug Res*. 2003;11(4):99-103.
67. Adigun MO, Ogundipe OD, Anetor JI, et al. Dose-dependent changes in some haematological parameters during short-term administration of *Hibiscus sabdariffa* calyx aqueous extract (Zobo) in Wistar albino rats. *Afr J Med Med Sci*. 2006;35(1):73-7.
68. Fakeye TO, Pal A, Bawankule DU, et al. Toxic effects of oral administration of extracts of dried calyx of *Hibiscus sabdariffa* Linn. (Malvaceae). *Phytother Res*. 2009;23:412-6.
69. Sireeratawong S, Itharat A, Khonsung P, et al. Toxicity studies of the water extract from the calyces of *Hibiscus sabdariffa* L. in rats. *Afr J Tradit Complement Altern Med*. 2013;10(4):122-7.
70. Orisakwe OE, Husaini DC, Afonne OJ. Testicular effects of sub-chronic administration of *Hibiscus sabdariffa* calyx aqueous extract in rats. *Reprod Toxicol*. 2004;18(2):295-8.
71. Iyare EE, Adegoke OA. Mechanism of the delayed puberty onset in offspring of rats that consumed aqueous extract of *Hibiscus sabdariffa* during pregnancy. *Niger J Physiol Sci*. 2008;23(1-2):71-7.

72. Iyare EE, Adegoke OA. Maternal consumption of an aqueous extract of *Hibiscus sabdariffa* during lactation accelerates postnatal weight and delays onset of puberty in female offspring. *Niger J Physiol Sci.* 2008;23(1-2):89-94.
73. Iyare EE, Adegoke OA, Nwagha UI. Mechanism of delayed puberty in rats whose mothers consumed *Hibiscus sabdariffa* during lactation. *Pharm Biol.* 2010;48(10):1170-6.
74. Iyare EE, Nwagha UI. Delayed puberty onset in rats that consumed aqueous extract of *Hibiscus sabdariffa* during the juvenile-pubertal period. *Pak J Biol Sci.* 2009;12(23):1505-10.