

ประสิทธิภาพของสมุนไพรขิงในการบรรเทาอาการคลื่นไส้ อาเจียน

ผศ.ดร.สุภัทรี สุนทร *

* สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

บทนำ

ขิง (ginger) เป็นพืชอยู่ในวงศ์ Zingiberaceae มีชื่อทางวิทยาศาสตร์ *Zingiber officinale Roscoe* เป็นสมุนไพรที่มีกลิ่นฉุน และมีรสเผ็ดร้อน มีการใช้อย่างกว้างขวาง โดยเป็นส่วนประกอบ ของอาหารของชาวเอเชีย ขิงมีสรรพคุณเป็นยา ทั้งในตำรายาไทย จีน และแพทย์อายุรเวท โดยเหง้าของขิงแก่ มีคุณสมบัติเป็นยาขับลม ลดอาการคลื่นไส้ อาเจียน แก้อาการท้องผูก เหงือกอักเสบ แก้อาการไอ ขับเสมหะ บรรเทาข้ออักเสบ รักษาอาการปวดศีรษะรวมทั้งช่วยกระตุ้นการย่อยอาหาร¹ โดยสารสำคัญจากการสกัดเหง้าขิงแก่ที่มีประสิทธิภาพในการลดอาการคลื่นไส้ อาเจียน คือ 6-gingerol และ 6-shogaol² มีฤทธิ์ยับยั้งที่ serotonin (5-HT₃) receptor และมีคุณสมบัติเป็น anti-neurokininergic activity³ ซึ่งเป็นกลไกหลักในพยาธิสรีรวิทยาของอาการคลื่นไส้ อาเจียน จากการรวบรวมรายงานผลการศึกษาทางคลินิก พบว่าเหง้าขิงแก่สามารถลดอาการคลื่นไส้ อาเจียน ในหญิงตั้งครรภ์⁴⁻¹⁰ ผู้ที่มีอาการเมาเรือ¹¹⁻¹³ และในผู้ป่วยที่เกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียนหลัง การผ่าตัด¹⁴⁻¹⁶ นอกจากนี้ยังสามารถลดภาวะข้ออักเสบ¹⁷⁻¹⁸ ปวดศีรษะไมเกรน¹⁹ และ สามารถใช้ได้ อย่างปลอดภัยในระยะยาว

ฤทธิ์ในการต้านการคลื่นไส้ อาเจียนของสารสกัดขิง ทำให้มีการศึกษาการออกฤทธิ์ ของ gingerol และ shogaol ต่อการต้านอาการคลื่นไส้ อาเจียน และความปลอดภัยในการใช้ทั้งใน เซลล์เพาะเลี้ยง ในสัตว์ทดลองและในมนุษย์ โดยพบว่า gingerol และ shogaol สามารถกระตุ้น การหลั่งน้ำลาย น้ำดี น้ำย่อยจากกระเพาะอาหาร เพิ่มความตึงตัวของกล้ามเนื้อในทางเดินอาหาร (tone of the intestinal muscle) และเพิ่มการบีบตัวของกระเพาะอาหาร (peristalsis) ทำให้เพิ่มการเคลื่อนไหวของลำไส้ (increasing gastric motility) เพิ่ม gastric emptying²⁰⁻²¹ จึงสามารถลดการไหลย้อนกลับของอาหารได้ ในบทความนี้ผู้เขียน มีวัตถุประสงค์ เพื่อทบทวนการศึกษาวิจัยของการนำขิงมาใช้ประโยชน์ในการบรรเทาอาการคลื่นไส้ อาเจียนในผู้ป่วยสภาวะโรคต่างๆ

การศึกษาที่สนับสนุนการใช้ขิงในการต้านภาวะคลื่นไส้ อาเจียน

การศึกษาระดับก่อนการทดลองในมนุษย์ (Preclinical)

Abdel-Aziz และคณะ³ ทำการศึกษาในเซลล์เพาะเลี้ยงเนื้อเยื่อ พบว่า สารสกัดเหง้าขิง เอทานอล และน้ำมันระเหยจากเหง้าขิง ได้แก่ [6]/[8]/[10]-gingerol และ [6]-shogaol มีฤทธิ์ยับยั้งที่ 5-HT₃ receptor เมื่อทดลองในเนื้อเยื่อของเซลล์ชนิด N1E-115 ซึ่งเป็น mouse neuroblastoma cell โดยจะยับยั้งการส่งผ่านของ [14C] guanidinium เข้าสู่เนื้อเยื่อของเซลล์ชนิด N1E-115 ที่กระตุ้นด้วย serotonin นอกจากนี้สารสกัดจากขิงยังมีฤทธิ์ต้านการหดเกร็งของลำไส้เล็กของหนูขาวที่ถูกเหนี่ยวนำด้วย SR57227A (5-HT₃ receptor agonist) และยังพบว่า สารสกัดขิงมีฤทธิ์ anti-cholinergic และ anti-neurokininergic activity อย่างอ่อนอีกด้วย ซึ่งเป็นอีกกลไกหนึ่ง ที่ขิงต้านอาการคลื่นไส้ โดยทำงานผ่านตัวรับในสมอง

Ding และคณะ²² ทำการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของ 6-gingerol โดยการฉีด 6-gingerol ขนาด 3 มิลลิกรัม ต่อ กิโลกรัม (มก./กก.) เข้าทางหลอดเลือดดำของหนูทดลอง พบว่า ระดับในพลาสมาเป็นลักษณะ two-compartment open model โดย 6-gingerol ถูกกำจัดออกจากพลาสมาอย่างรวดเร็วให้ค่าครึ่งชีวิต (half-life) ที่ 7.23 นาที และ การกำจัดออกจากร่างกายทั้งหมดเท่ากับ 16.8 มล./นาที/กก. ในเลือด 6-gingerol จับกับโปรตีนถึง ร้อยละ 92.4

Naora และคณะ²³ ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics) ในภาวะที่การทำงานของตับและไตบกพร่อง โดยใช้หนูขาวที่มีภาวะตับและไตวายเฉียบพลัน พบว่า ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ต่างๆ ไม่เปลี่ยนแปลงในหนูขาวที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน จึงสรุปว่าการกำจัด 6-gingerol ออกจากพลาสมา ไม่ได้เกิดจากการกำจัดออกทางไตเพียงอย่างเดียว แต่ในภาวะที่ตับเป็นพิษ ค่าครึ่งชีวิตของ 6-gingerol ในพลาสมาจะเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยเพิ่มจาก 7.23 นาทีเป็น 11 นาที แสดงว่าตับเป็นอวัยวะที่สำคัญในการกำจัด 6-gingerol

Ahmed และคณะ²⁴ ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ในภาวะที่การทำงานของตับและไตบกพร่อง โดยให้หนูรับประทาน Zingerone 100 มก./กก. และพบว่า 6-gingerol ขับออกทางตับมากกว่าทางไต (ร้อยละ 50 และ ร้อยละ 40 ตามลำดับ) โดยพบการเปลี่ยนแปลงในเชิงโครงสร้างทางเคมีของ 6-gingerol และ 6-shogaol ว่า จะเกิดผ่านปฏิกิริยารีดักชันที่ตับโดย 6-shogaol จะถูกรีดิวซ์ได้เป็น alpha, beta-unsaturated ketone ซึ่งให้เมตาโบไลต์สำคัญ 2 ชนิด คือ 6-paradol และ reduced 6-paradol ขณะเดียวกันก็เกิดสาร dehydroparadol ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของ shogaol ที่ไม่มีกลิ่น นอกจากนี้ยังพบว่า 6-gingerol เกิด hydroxylation หากมี uridine diphosphate glucuronic acid (UDPGA) จะเกิดเป็น glucuronide ของ 6-gingerol ได้ด้วย ซึ่งการศึกษาในหนูขาวพบว่า ส่วนใหญ่เป็น 6-gingerol-4-O- β -glucuronide และพบสารเล็กน้อยที่ออกมาในปัสสาวะ ได้แก่ vanillic acid, ferulic acid, 4-hydroxy-3-methoxyphenyl octanoic acid, 4-hydroxy-3-methoxyphenyl butanoic acid, 9-hydroxy(6)-gingerol และ (S)-(+)-6-gingerol เป็นการยืนยันผลการศึกษาจาก **Naora** และคณะ²³ ว่าตับเป็นอวัยวะที่สำคัญในการกำจัด 6-gingerol

Jiang และคณะ²⁵ ทำการศึกษากการกระจายตัวของ 6-gingerol ในเลือดและในเนื้อเยื่อต่างๆ ของหนูทดลอง ได้แก่ สมอง หัวใจ ปอด ม้าม ตับ ไต กระเพาะอาหารและลำไส้เล็ก โดยใช้ขิงในขนาด 240 มก./กก. ซึ่งเป็นขนาดที่น้อยกว่าขนาดที่ทำให้สัตว์ทดลองตาย ไปเป็นจำนวนครึ่งหนึ่งจากจำนวนเริ่มต้น [Lethal dose fifty (LD50)] พบว่า 6-gingerol ถูกดูดซึมอย่างรวดเร็วหลังจากการรับประทาน ระยะเวลาที่ทำให้ระดับยาในเลือดสูงสุด คือ 10 นาที ระดับยาสูงสุด คือ 4.23 มก./มล. หลังจากนั้นระดับยาจะลดลงแบบ biexponential โดยมีค่าครึ่งชีวิตเพียง 1.77 ชั่วโมง (ชม.) แต่ total body clearance สูงถึง 40.81 ชม. สำหรับการกระจายตัวของ 6-gingerol พบว่า 6-gingerol จะพบในเนื้อเยื่อต่างๆ หลังจากรับประทานไปแล้ว ครึ่งชั่วโมง โดยที่ความเข้มข้นของ 6-gingerol ในเนื้อเยื่อต่างๆ จะสูงกว่าในเลือด หลังจากรับประทานไปแล้ว 15 นาที โดยที่ทางเดินอาหารเป็นบริเวณที่ พบระดับของ 6-gingerol สูงสุด

Yamahara และคณะ²⁶ พบว่า สารสกัดขิงด้วยอะซิโตนขนาด 75 มก./กก., [6]/[8]/[10]-gingerol ขนาด 5 มก./กก. และ [6]-shogaol ขนาด 2.5 มก./กก. สามารถเพิ่มการเคลื่อนย้ายอาหารในกระเพาะอาหารในหนูไม่ได้ โดยให้ผลคล้ายกับ Metoclopramide และ Domperidone

Sharma และคณะ²⁷ พบว่าสารสกัดอะซีโตน และ 50% เอทานอลจากชิงขนาด 100, 200, 500 มก./กก. สามารถเพิ่มอัตราเร็วในการทำให้อาหารเคลื่อนตัวออกจากกระเพาะอาหาร (gastric emptying rate) ในหนูโมซที่ได้อาหาร cisplatin 10 มก./กก. ซึ่งทำให้อัตราเร็วในการทำให้อาหารเคลื่อนตัวออกจากกระเพาะอาหารช้าลง ในการศึกษาครั้งนี้สามารถสรุปได้ว่า สารสกัดชิงมีความสามารถลดอาการทางพิษต่อระบบทางเดินอาหารจากเคมีบำบัดได้ นอกจากนี้ **Sharma และคณะ**²⁸ ยังมีการศึกษาสารสกัดชิงเกี่ยวกับฤทธิ์ต้านการคลื่นไส้ อาเจียนจากเคมีบำบัด พบว่า สารสกัดชิงจากอะซีโตน และ 50% เอทานอลในขนาด 25, 50, 100 และ 200 มก./กก. มีฤทธิ์แก้ อาเจียนในสุนัขที่ถูกเหนี่ยวนำด้วยการฉีด cisplatin 3 มก./กก. ซึ่งสารสกัดอะซีโตนจะมีประสิทธิภาพมากกว่าสารสกัด 50% เอทานอล ขณะที่สารสกัดน้ำไม่มีผลในการแก้ อาเจียน

ผลการศึกษาในมนุษย์ (Clinical trial)

Zick และคณะ²⁹ ทำการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ และ ความปลอดภัย ของสารสกัดชิงในอาสาสมัครสุขภาพดี ซึ่งใช้ชิงผงแคปซูลขนาดเม็ดละ 250 มก. ที่อ้างอิงปริมาณสารสำคัญเป็น gingerols 5% (ginger extract standardized to 5% gingerols) ซึ่งประกอบด้วย 6-Gingerol 2.15%, 8-Gingerol 0.72%, 10-Gingerol 1.78% และ 6-Shogaol 0.37% ให้อาสาสมัครรับประทานในขนาดต่างๆ คือ 100, 250, 500, 1000, 1500, 2000 mg ครั้งเดียว และทำการเจาะเลือดก่อนและหลังรับประทาน ณ เวลาที่ 0, 15, 30, 45 นาที 1, 2, 4, 6, 10, 24, 48 และ 72 ชั่วโมง พบว่า กลุ่มอาสาสมัครที่ใช้สารสกัดชิงในขนาด 1000, 1500 และ 2000 มก. เท่านั้นที่พบระดับยาในเลือดโดยไม่พบสารรูปอิสระ (free form) ในพลาสมา พบเฉพาะสารที่อยู่ในรูป Glucuronide และ sulfate conjugates แสดงให้เห็นว่า Gingerol และ Shogaol ถูกดูดซึมอย่างรวดเร็ว และผ่านขบวนการเมตาบอลิซึมบริเวณตับ และทางเดินอาหาร หลังรับประทาน 30 นาที โดยที่ Glucuronide conjugates เป็น major metabolites ระยะเวลาที่ระดับยาในเลือดสูงสุด (Tmax) คือ 45-120 นาที และถูกกำจัดอย่างสมบูรณ์ที่ 4 ชั่วโมง ส่วนในด้านความปลอดภัย ไม่พบอาการข้างเคียงที่มากกว่า เกรด 1 ตาม The National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (version 2) ส่วนใหญ่เป็นอาการที่เกี่ยวข้องกับระบบทางเดินอาหาร คือ เรอเปรี้ยว (eructation), แสบร้อนที่ยอดอก (heart burn), อาหารไม่ย่อย (indigestion) ซึ่งเมื่อพิจารณาสถิติการเกิดอาการข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหาร พบว่า กลุ่มที่ใช้ขนาด 1000 มก. มีเปอร์เซ็นต์การเกิดน้อยกว่า 2000 และ 1500 มก. ตามลำดับ (ร้อยละ 16.6, ร้อยละ 44.4 และ ร้อยละ 66.6 ตามลำดับ)

Keng-Liang Wu และคณะ³⁰ ศึกษาผลของชิงต่อ gastric emptying, antral motility, proximal dimensions และ postprandial symptoms ในอาสาสมัครสุขภาพดีจำนวน 24 คน โดยใช้สารสกัดชิงในรูปแบบแคปซูลขนาด 1200 มก. พบว่า ชิงสามารถเพิ่ม gastric emptying และกระตุ้นการบีบตัวของกระเพาะอาหารส่วน antral ได้ดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่พบความแตกต่างในการเพิ่มความอยากอาหาร

Ming-Luen Hu และคณะ³¹ ศึกษาผลของชิงต่อ gastric emptying, ฮอร์โมนที่มีผลต่อการเคลื่อนที่ของทางเดินอาหารในผู้ที่มีอาการท้องอืด ท้องเฟ้อ (Dyspepsia) และอาการทางระบบทางเดินอาหาร ในอาสาสมัครสุขภาพดี 11 รายโดยใช้ชิงในรูปแบบแคปซูลขนาด 1200 มก. พบว่า ชิงสามารถเพิ่ม gastric emptying ($p \leq 0.05$) และมีแนวโน้มว่าสามารถกระตุ้นการบีบตัวของกระเพาะอาหารส่วน antral ได้ดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.06$) แต่ผลต่อการกระตุ้นการบีบตัวของกระเพาะอาหารส่วน fundus และระดับฮอร์โมน GLP-1, motilin และ ghrelin ไม่มีความแตกต่างระหว่าง 2 กลุ่ม

Rukkiat³² ทำการศึกษาเกี่ยวกับผลของขิงต่อความดันของกล้ามเนื้อหลอดอาหารส่วนล่างและการทำงานของหลอดอาหารโดยใช้วิธี esophageal manometry พบว่าการดื่มน้ำขิง 100 มล. (ขิงผง 1 กรัม ละลายน้ำ 100 มล.) ขณะท้องว่างไม่มีผลเปลี่ยนความดันพื้นฐาน ของหลอดอาหารส่วนล่าง แต่มีผลทำให้หลอดอาหารส่วนล่างคลายตัวได้มากขึ้น และคลื่นการบีบตัวของหลอดอาหาร เคลื่อนที่ไปได้ช้าลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เป็นหลักฐานสรุปว่าขิงผงขนาด 1 กรัม มีผลต่อการทำงานของหลอดอาหาร ซึ่งเป็นทางเดินอาหารส่วนบน และมีแนวโน้มที่สนับสนุนฤทธิ์ของขิงในการขับลม ช่วยให้เรอได้ง่ายขึ้น

Verma และคณะ³³ ทำการศึกษาผลของขิงต่อการแข็งตัวของเกล็ดเลือดในอาสาสมัครชาย สุขภาพดี จำนวน 20 คน พบว่าการรับประทานขิงแห้งในขนาด 5 กรัมต่อวัน มีผลยับยั้งการแข็งตัวของเกล็ดเลือดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก

Ryan และคณะ³⁴ ใช้ขิงแคปซูลที่อ้างอิงปริมาณของสารประกอบ gingerols, zingerone และ shogaol ในปริมาณ 1.5% w/w ขนาดเม็ดละ 250 มก. ทำการศึกษาประสิทธิภาพของขิงในการป้องกันหรือลดอาการคลื่นไส้ อาเจียนจากยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งที่เคยมียาอาการคลื่นไส้ อาเจียน จากยาเคมีบำบัด พบว่า การใช้ขิงในขนาด 500 มก. 1 กรัม และ 2 กรัม ร่วมกับยาป้องกันอาการคลื่นไส้ อาเจียนมาตรฐานก่อนได้รับยาเคมีบำบัด 3 วัน และขณะได้รับยาเคมีบำบัด 3 วันแรก สามารถช่วยลดอาการคลื่นไส้ที่เกิดจากยาเคมีบำบัด ในวันแรกของการให้ยาเคมีบำบัดได้มากกว่าการใช้ยาป้องกันอาการคลื่นไส้ อาเจียนมาตรฐานเพียงอย่างเดียว อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบว่าขิงในขนาด 500 มก. และ 1 กรัม สามารถลดการเกิดอาการคลื่นไส้ได้มากที่สุด คือสามารถลดได้ ร้อยละ 40

Pillai³⁵ ทำการศึกษาผลของการใช้ขิงที่เพิ่มเข้าไปในยาต้านอาการคลื่นไส้ อาเจียนสูตรมาตรฐานสำหรับผู้ป่วยมะเร็งที่เกิดจากเนื้อเยื่ออ่อนของร่างกาย (sarcoma) ในช่วงอายุ 8-21 ปี ที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่มีระดับความสามารถในการกระตุ้นอาการคลื่นไส้ อาเจียนในระดับสูง โดยใช้ขิงผงที่คำนวณขนาดตามน้ำหนักของผู้ป่วย พบว่า ขิงมีประสิทธิภาพในการลดความรุนแรง ในการเกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียนทั้งชนิดเฉียบพลันและล่าช้า และให้ร่วมกับยาต้านอาการคลื่นไส้ อาเจียนสูตรมาตรฐาน โดยไม่มีรายงานการเกิดอาการข้างเคียงจากการใช้ขิง

Pace³⁶ พบว่าการให้ขิงที่อยู่ในรูปแบบแคปซูลในผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวที่ได้รับยาเคมีบำบัดจำนวน 20 ราย โดยให้ร่วมกับยา prochlorperazine สามารถลดความรุนแรง และระยะเวลาในการคลื่นไส้ได้

Meyer และคณะ³⁷ พบว่าการให้ขิงในขนาด 1.5 กรัมโดยวิธีการรับประทานในผู้ป่วย cutaneous T-cell lymphoma ที่ได้รับการรักษาด้วยวิธี photopheresis ซึ่งต้องรับประทาน psoralen ที่มีความสามารถในการกระตุ้นอาการคลื่นไส้ได้ พบว่าขิงสามารถลดอาการคลื่นไส้ได้ดีกว่ายาหลอก

Apariman และคณะ¹⁴ ได้ทำการศึกษาผลของขิงในการป้องกันภาวะคลื่นไส้ อาเจียนหลังการผ่าตัดผ่านกล้องทางนรีเวช โดยใช้ขิงผงที่บรรจุในแคปซูลในขนาด 1500 มก. ให้รับประทานก่อนเข้ารับการผ่าตัด 1 ชั่วโมง พบว่า ขิงมีประสิทธิภาพในการป้องกันภาวะคลื่นไส้และมีแนวโน้มในการป้องกันการอาเจียนภายหลังการผ่าตัดผ่านกล้องทางนรีเวชที่ชั่วโมงที่ 6 หลังการผ่าตัด

Chaiyakunapruk และคณะ³⁸ พบว่าการใช้ขิงในขนาดอย่างน้อย 1 กรัม มีประสิทธิภาพในการป้องกันอาการคลื่นไส้ อาเจียนหลังการผ่าตัดได้ดีกว่ายาหลอก

Ernst และ Pittler³⁹ ศึกษาประสิทธิภาพทางคลินิกของขิง พบว่ามี 2 ใน 3 การศึกษาที่แสดงให้เห็นว่า การใช้ขิงมีผลลดอาการคลื่นไส้ อาเจียนในผู้ป่วยหลังผ่าตัด ได้ดีกว่ายาหลอกและดีเท่าๆ metoclopramide แต่อีกหนึ่ง

การศึกษาไม่แตกต่างกันกับยาหลอก การศึกษาประสิทธิภาพในการแก้อาการคลื่นไส้อาเจียนในการเมาคลื่นทะเล อาเจียนตอนเช้าและอาเจียนจากยาเคมีบำบัดพบว่าจึงให้ผลดีกว่ายาหลอก

Fischer-Rasmussen และคณะ⁴ ทำการทดลองแบบสุ่ม เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของชิง เปรียบเทียบกับยาหลอกในการรักษา gravidarum hyperemesis ในหญิงตั้งครรภ์ที่มีอายุครรภ์น้อยกว่า 20 สัปดาห์ จำนวน 30 คน โดยให้รับประทานชิงขนาด 1 กรัม/วัน หรือยาหลอก เป็นเวลา 4 วัน พบว่า ชิงสามารถรักษาและบรรเทาอาการ gravidarum hyperemesis ได้มากกว่า (ร้อยละ 70) เมื่อเทียบกับยาหลอก (ร้อยละ 15) นอกจากนี้ กลุ่มที่ได้รับชิงยังสามารถลดอุบัติการณ์อาการของคลื่นไส้อาเจียนได้มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

Vutyavanich และคณะ⁵ ทำการศึกษา ผลของชิงที่ใช้บรรเทาอาการคลื่นไส้อาเจียน ในระดับต่ำ และระดับปานกลางในหญิงตั้งครรภ์ 70 คน โดยให้ชิงวันละ 1 กรัม/วัน เป็นเวลา 4 วัน เปรียบเทียบกับยาหลอก พบว่ากลุ่มที่ได้รับชิง สามารถลดจำนวนการอาเจียนได้มากกว่า กลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และ กลุ่มที่ได้รับชิงมีอาการดีขึ้นจาก อาการคลื่นไส้อาเจียน โดยสามารถบรรเทาความรุนแรงจากอาการคลื่นไส้อาเจียนได้ถึงร้อยละ 88 ซึ่งมากกว่ากลุ่มยาหลอกที่มีอาการดีขึ้นเพียงร้อยละ 29 และ ไม่พบอาการไม่พึงประสงค์จากชิง ในระหว่างการศึกษา

Keating และคณะ⁶ ทำการทดลองแบบสุ่ม เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของชิง syrup (มีปริมาณชิง 250 มิลลิกรัม/ช้อนโต๊ะ) ที่ใช้ในการบรรเทาอาการคลื่นไส้อาเจียนในหญิงตั้งครรภ์ ที่มีอายุครรภ์ระหว่าง 7 – 11 สัปดาห์ จำนวน 26 คน โดยให้ผู้เข้าร่วมทดลองรับประทานชิง syrup ครั้งละ 1 ช้อนโต๊ะ 4 ครั้ง ต่อวัน เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกเป็นเวลาติดต่อกัน 2 สัปดาห์ โดยการเก็บข้อมูลใช้การจดบันทึกประจำวัน เช่น ขนาดของยาที่รับประทาน และ จำนวนอาการคลื่นไส้อาเจียนในแต่ละวัน โดยประเมินเป็นคะแนน พบว่า ในวันที่ 6 ของการศึกษา กลุ่มที่ได้รับชิงมีจำนวนการคลื่นไส้อาเจียนลดลงร้อยละ 67 ซึ่งมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก (ร้อยละ 20) อีกทั้ง ในวันที่ 9 ของการศึกษา พบว่าประสิทธิภาพของการลดอาการคลื่นไส้อาเจียนเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 77 เทียบกับยาหลอก ที่ลดอาการคลื่นไส้อาเจียนเพียงร้อยละ 20

Sripamote และคณะ⁷ ทำการทดลองแบบ Randomized double-blind เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของชิงที่ใช้เป็นยาลดอาการคลื่นไส้อาเจียนในหญิงตั้งครรภ์ โดยให้ขนาด 500 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง และวิตามินบี 6 10 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง ในหญิงตั้งครรภ์ที่มีอายุครรภ์ไม่เกิน 17 สัปดาห์ จำนวน 128 คน เป็นเวลา 3 วัน โดยการประเมินภาวะคลื่นไส้อาเจียนจาก visual analog scale (VAS) พบว่า ชิงและวิตามินบี 6 มีประสิทธิภาพในการลดความรุนแรงของอาการคลื่นไส้อาเจียน และลดอุบัติการณ์การเกิดคลื่นไส้อาเจียนในหญิงตั้งครรภ์ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามกลุ่มที่ได้รับชิงพบอาการข้างเคียง เช่น อาการง่วงซึม แสบร้อนหน้าอก (heart burn) และ ปากแห้ง แต่อาการดังกล่าวไม่มีนัยสำคัญทางคลินิก

Willetts และคณะ⁸ ทำการศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของชิง เพื่อลดอาการคลื่นไส้อาเจียนในหญิงตั้งครรภ์ จำนวน 120 คน โดยกลุ่มที่ได้รับชิงสัปดาห์ละ 125 มิลลิกรัม วันละ 4 ครั้ง เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ให้ยาหลอก เป็นระยะเวลา 4 วัน การประเมินภาวะคลื่นไส้อาเจียนใช้ Rhodes Index จากการทดลองพบว่า กลุ่มที่ได้รับชิงมีประสิทธิภาพในการลดอาการคลื่นไส้ได้มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากการศึกษาครั้งนี้ การติดตามเรื่องความปลอดภัยของทารกในครรภ์ พบว่า จากการเปรียบเทียบความเสี่ยงในการเกิดความผิดปกติของทารกในครรภ์ของมารดาที่รับประทานชิง กับกลุ่มประชากรที่ไม่ได้ศึกษา ไม่มีความแตกต่างกัน

Smith และคณะ⁹ ทำการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของซิงกับวิตามินบี 6 ที่ช่วยลดอาการคลื่นไส้ อาเจียนในหญิงตั้งครรภ์ที่มีอายุครรภ์น้อยกว่า 16 สัปดาห์ จำนวน 291 คน โดยให้รับประทานซิง 350 มิลลิกรัม/วัน และอีกกลุ่มให้รับประทานวิตามินบี 6 ครั้งละ 25 มิลลิกรัม 3 ครั้ง/วัน ต่อเนื่องกันเป็นเวลา 3 สัปดาห์ การรายงานผล โดย Rhodes scale ทุกสัปดาห์ พบว่า ซิงมีประสิทธิภาพเทียบเท่ากับการใช้วิตามินบี 6 ในการลดอาการคลื่นไส้ อาเจียน และลดอาการพะอืดพะอมในหญิงตั้งครรภ์ได้

Ensiyeh J และคณะ¹⁰ ศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างซิง กับวิตามินบี 6 ในการรักษาอาการคลื่นไส้ อาเจียนในหญิงตั้งครรภ์ จากการศึกษาพบว่า การรับประทาน ซิง 1 กรัมต่อวันมีประสิทธิภาพลดอาการคลื่นไส้ อาเจียนได้มากกว่าการรับประทานวิตามินบี 6 วันละ 40 มิลลิกรัม แต่ประสิทธิภาพในการลดการเกิดอาการอาเจียนของซิงและวิตามินบี 6 นั้นเท่ากัน

Lien และคณะ¹³ พบว่าการให้ซิงขนาด 1-2 กรัมในคนที่มีประวัติเมาคลื่น สามารถชะลออาการคลื่นไส้ อาเจียนได้ นอกจากนี้ยังมีอีกหลายการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่า ซิงมีผลเทียบเท่ากับยา dimenhydrinate, domperidone, scopolamine, cyclizine และ meclizine

Grontved A และคณะ⁴⁰ ศึกษาประสิทธิภาพของรากซิงในการต้านอาการเมาเรือ พบว่าการใช้รากของซิง 1 กรัม สามารถลดการเกิดอาการอาเจียน และเหวี่ยงออกของอาการเมาเรือได้ดีกว่ายาหลอก อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

Han-Chung และคณะ⁴¹ ทำการศึกษาประสิทธิภาพของซิง เพื่อทดสอบสมมุติฐานที่ว่า ซิงมีฤทธิ์แก้อาการเมาเรือ เมาเรือ ซึ่งความสัมพันธ์กับความสามารถในการกระตุ้นการทำงานของกระเพาะอาหาร การทดลองทำขึ้นในอาสาสมัคร 13 คน ที่มีประวัติคลื่นไส้ อาเจียนจากการเมาเรือ โดยให้รับประทานซิง 1,000 และ 2,000 มก. จากนั้นอาสาสมัครจะได้รับ Vection Circular เพื่อกระตุ้นการเกิดอาการคลื่นไส้ พบว่า การให้ซิง เป็น pretreatment มีประสิทธิภาพในการแก้อาการเมาเรือ โดยช่วยลดอาการคลื่นไส้ ลด tachygastic และลดการหลั่ง vasopressin ที่เกิดจาก Vection Circular ได้อย่างมีประสิทธิภาพ

Black และคณะ⁴² ทำการศึกษากลุ่มของซิงสดและซิงที่สุกแล้ว ในการลดอาการปวดกล้ามเนื้อ ซึ่งเกิดจากการออกกำลังกายที่ผิดท่าเทียบกับยาหลอก ด้วยวิธี randomized double-blind placebo controlled โดยให้ผู้ป่วยกลุ่มที่หนึ่ง จำนวน 34 คน ได้รับซิงสดขนาด 2 กรัมต่อวันหรือยาหลอก และผู้ป่วยกลุ่มที่สอง จำนวน 40 คน ได้รับซิงสุกขนาด 2 กรัมต่อวันหรือยาหลอก เป็นเวลา 11 วันอย่างต่อเนื่อง พบว่าการได้รับซิงอย่างต่อเนื่องให้ผลดีในการลดอาการปวดกล้ามเนื้อจากการออกกำลังกายที่ผิดท่าเมื่อเทียบกับยาหลอก โดยไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างชนิดของซิงทั้งสอง

Therkleson⁴³ ทำการศึกษาและอธิบายผลของการใช้ซิงอัดเม็ดในผู้ป่วยโรคข้อเสื่อม (osteoarthritis) จำนวน 10 คน เป็นเวลาอย่างน้อย 1 ปีอย่างต่อเนื่อง พบว่าผู้ป่วยมีกลุ่มอาการเหล่านี้เกิดขึ้นเช่น มีสมาธิดีขึ้น ผ่อนคลาย มองโลกในแง่ดี รู้สึกมีกำลัง รู้สึกสบายใจและทนต่อความเจ็บปวด เคลื่อนไหวได้สะดวกมากขึ้น เป็นผลมาจากฤทธิ์ของซิงในการกระตุ้นการไหลเวียน แก้อาการปวด และต้านการอักเสบ ซึ่งอาจแนะนำให้มีการใช้ซิงร่วมด้วยในการรักษาแบบองค์รวม ในผู้ป่วยโรคข้อเสื่อม

Srivastava และคณะ¹⁸ ศึกษาประสิทธิภาพของการได้รับประทานผงซิง ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (rheumatoid arthritis) จำนวน 28 คน ผู้ป่วยโรคข้อเสื่อม จำนวน 18 คน และผู้ป่วยที่มีอาการบาดเจ็บของกล้ามเนื้อจำนวน 10 คน พบว่า 3 ใน 4 ของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบทั้งสองชนิด มีอาการปวดข้อลดลง และพบว่าในจำนวน

ของผู้ที่มีอาการบาดเจ็บของกล้ามเนื้อทั้งหมด มีอาการปวดลดลงหลังจากได้รับประทานผงขิงติดต่อกันอย่างเป็นประจำในเวลาตั้งแต่ 3 เดือน ถึง 2.5 ปี

Alizadeh –Navaei R และคณะ⁴⁴ ศึกษาประสิทธิภาพของขิง ในการลดระดับไขมัน เป็นการศึกษแบบ double blind controlled clinical trial โดยจะสุ่มแบ่งผู้ป่วยเป็นสองกลุ่ม โดยกลุ่มที่ หนึ่ง จะได้รับแคปซูลขิง (3 กรัม/วัน แบ่งให้ 3 เวลา) กลุ่มที่สอง จะได้รับเป็นยาหลอก แคปซูลแลคโตส (3 กรัม/วัน แบ่งให้ 3 เวลา) เป็นเวลา 45 วัน จากการศึกษาพบว่าขิงสามารถลดระดับไขมันได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาหลอก

Shariatpanahi ZV และคณะ⁴⁵ ได้ทำการศึกษาผลของสารสกัดขิงขนาด 120 มก. ต่อระยะเวลาที่กระเพาะอาหารว่าง อาการปวดอึดเสจากเครื่องช่วยหายใจ ในผู้ป่วยกลุ่มอาการหายใจลำบาก (Respiratory distress syndrome) ที่ได้รับการสวมเครื่องช่วยหายใจและรับอาหารผ่านสายยางจำนวน 32 คน ด้วยวิธี randomized double-blind โดยใช้น้ำมันมะพร้าวขนาด 1 กรัมเป็นยาหลอก ทำการศึกษาเป็นเวลา 21 วันพบว่า การได้รับสารสกัดขิงร่วมกับอาหารหลักสามารถช่วยลดระยะเวลากระเพาะอาหารว่างให้สั้นลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และยังมีผลช่วยลดอัตราการเกิดอาการปวดอึดเสจากเครื่องช่วยหายใจในผู้ป่วยกลุ่มอาการหายใจลำบาก

ตารางที่ 1 สรุปข้อมูลการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของขิง ในอาสาสมัครสุขภาพดี

Study First Author	Study Design	Patient Sample	Ginger Dosage	Control treatment	Main results	Safety
Zick, 2008 ²⁹	Experimental	27G	Ginger powder 100 mg-2g	-	Six-gingerol, 8-gingerol, 10-gingerol, and 6-shogaol are absorbed after p.o. dosing and can be detected as glucuronide and sulfate conjugates	No toxicities greater than the CTCAE (version 2.0) grade 1
Keng-Liang Wu, 2008 ³⁰	Experimental	24G	Ginger powder (Capsule) 1200 mg	-	Ginger increase gastric emptying and stimulation	-
Ming- Luen Hu, 2011 ³¹	Randomized double blind manner	11G	Ginger 1.2 g	placebo	Ginger stimulated gastric emptying and antral contractions in patients with functional dyspepsia (p=0.06), but had no impact on gastrointestinal symptoms or gut peptides	-

* อาสาสมัครที่ได้รับการรักษาด้วยขิง

ตารางที่ 2 สรุปข้อมูลการศึกษาประสิทธิภาพขิงในการลดอาการคลื่นไส้ อาเจียนที่เกิดจากการใช้ยาเคมีบำบัด ในมนุษย์

Study First Author	Study Design	Patient Sample	Ginger Dosage	Control treatment	Main results	Safety
Chemotherapy induce nausea vomiting						
Ryan, 2008 ³⁴	Randomized double blind	**	Ginger powder 500 mg Ginger powder 1 g Ginger powder 1.5 g	placebo	Greatest reduction-40%-occurred for taking 0.5 g and 1 g	-
Pillai, 2011 ³⁵	Randomized double blind	27G, 30P	Ginger powder (dosage base on weight)	Placebo	Ginger root powder was effective in reducing severity of acute and delayed CINV as additional therapy to ondansetron and dexamethasone	Not found ADR such as rash, bleeding, tachycardia

					in patents receiving high emetogenic chemotherapy (p=0.03)	
Pace, 1987 ³⁶	-	20G	Ginger powder	-	Ginger less nausea than placebo	-
Meyer,1995 ³⁷	-	11G	Ginger powder	-	Ginger effective compared with baseline	-

G = ผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่มจริง, P = ผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่มควบคุม, ADR = adverse drug reaction,

CINV = chemotherapy-induced nausea and vomiting

ตารางที่ 3 สรุปข้อมูลการศึกษาประสิทธิภาพของขิงในการลดอาการคลื่นไส้ อาเจียนในภาวะต่างๆ ในมนุษย์

Study First Author	Study Design	Patient Sample	Ginger Dosage	Control treatment	Main results	Safety
Postoperative nausea and emesis						
Bone, 1990	3 parallel groups	20G, 20P 20M	Ginger Powder 1 g orally at time of premedication (One dose before operation)	Placebo or Metoclopramide 10 mg	- Incidence of nausea: 28% Ginger, 51% Placebo, 30% metoclopramide -G better than P. similar M	-
Phillips, 1993	3 parallel groups	40G, 40P 40M	Ginger powder 1 g (One dose 1 h before anesthesia)	Placebo or Metoclopramide 10 mg	- Incidence of nausea: 21% Ginger, 41% Placebo, 27% metoclopramide -G better than P. similar M	No side effects were observed
Arfeen, 1995 ⁴⁶	3 parallel groups	36G _{0.5} , 36G ₁	Ginger powder 0.5 or 1 g 1h before surgery	Placebo	No significant inter-group difference	Mild heart burn, bloating
Apariman, 2006 ¹⁴	Randomized double-blind	30G, 30P	Ginger powder 1.5 g 1 h before surgery	Placebo	Ginger has shown efficacy for prevention of nausea (p= 0.015) and borderline significance to prevention vomiting (p= 0.58) after gynecological laparoscopy at 6 hour post operation	-abdominal discomfort, heartburn, flu-like symptoms and insomnia - No significant difference in 2 gr
Motion sickness						
Grontved, 1998 ¹¹	2 parallel group	40G, 30P	Ginger powder 1 g	Placebo	Ginger superior to placebo but significant (P < 0.05) only after 4 h	
Lien 2003 ¹³	Randomized double blind, cross over	13G	Ginger 1 g Ginger 2 g	-	Ginger reduced maximal nausea . Ginger 1 g effectively reduced the severity of nausea evoked by circularvection as ginger 2 g did not	-

G = ผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่มจริง, M = ผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่ม metoclopramide, P = ผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่มควบคุม

ตารางที่ 4 สรุปข้อมูลการศึกษาประสิทธิภาพของขิงในการลดอาการคลื่นไส้ อาเจียนในหญิงตั้งครรภ์

Study First Author	Study Design	Patient Sample	Period of Gestation (wk)	Ginger Dosage	Control treatment	Main results	Safety
Fischer-Rasmussen, 1991 ⁴	Randomized double-blind cross-over	14G, 13P	<20	250 mg qid 4 days	placebo	Ginger was better than placebo in diminishing or eliminating the symptoms of hyperemesis	-
Vutyavanich, 2001 ⁵	Randomized double-blind	32G, 35P	<17	250 mg qid 4 days	placebo	Ginger was more effective than placebo in reducing the severity of nausea and vomiting (p < 0.01)	No adverse effect was detected

Keating,2002 ⁶	Randomized double-blind	13G, 10P	<12	250 mg qid 14 days	placebo	Ginger was more effective than placebo in reducing nausea and stopping vomiting	All subject delivered viable infants at term without major complication
Sripramote,2003 ⁷	Randomized double-blind	61G, 64P	<17	500 mg tid 3 days	Vitamin B6 10 mg tid	Significant reduction of nausea score and vomiting episodes were observed in ginger and vitamin B6 group	-
Willetts,2003 ⁸	Randomized double-blind	60G, 60P	< 20	125 mg qid 4 days	Soy bean oil	Ginger was more effective than placebo in reducing nausea and retching; no effects on vomiting symptoms (P<0.01)	-
Smith,2004 ⁹	Randomized double-blind	120G, 115P	>8, <16	350 mg tid 21 days	Vitamin B6 25 mg tid	Ginger was as effective as Vitamin B6 in reducing nausea, dry retching, and vomiting compared with baseline	The overall risk of Pregnancy complications did not differ by study group

G = ผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่มginger, P = ผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่มควบคุม

- = ไม่มีการศึกษา/ ไม่สามารถหาข้อมูลได้

ตารางที่ 5 สรุปข้อมูลการศึกษาประสิทธิภาพgingerในภาวะต่างๆ ในมนุษย์

Study First Author	Study Design	Patient Sample	Ginger Dosage	Control treatment	Main results	Safety
Rheumatoid arthritis Osteoarthritis						
Srivastava, 1992 ¹⁸	Retrospective	56G	Ginger powder up to 50 g	-	Ginger decreased pain	Not have report ADR during period of ginger consumption 3-2.5 year
Black, 2010 ⁴²	RCT	34G,40G _H	Ginger 2 g	-	Daily supplementation with ginger reduced muscle pain caused by eccentric exercise, and this effect was not enhanced by heat treating the ginger	-
Verma, 1993 ³³		10G ,10P	Ginger powder 2. 5 g/d		Ginger inhibited Platelet aggregation	
Rukiat,2007 ³²	Experimental	12	Ginger 1 g drinking	-	Consumption of 1 g powder dissolved in 100 ml water increase percentage of relaxation of LES (p=0.013)	No study

G = ผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่มginger, P = ผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่มควบคุม, ADR = adverse drug reaction, LES = Lower esophageal sphincter

Safety and tolerability

gingerเป็นพืชสมุนไพรที่มีความปลอดภัย ใช้รับประทานเป็นอาหารและยาได้ มีการศึกษาเกี่ยวกับขนาดยาของgingerโดย Mascola และคณะ⁴⁷ ซึ่งศึกษาผลของการใช้สารสกัดgingerขนาดสูง พบว่า การใช้สารสกัดgingerขนาด 2.5 กรัม/

กก. ในหนูโมซ 10 ตัว เป็นเวลา 7 วัน ไม่ทำให้หนูเสียชีวิต มีเพียงหนู 2 ตัว ที่เกิดอาการท้องเสียระดับความรุนแรงน้อย แต่เมื่อเพิ่มขนาดของสารสกัดขิงเป็น 3 และ 3.5 กรัม/กก. พบหนูมีอัตราการเสียชีวิตเป็นร้อยละ 20 และร้อยละ 30 ตามลำดับ ภายใน 72 ชั่วโมงหลังจากการให้ขิง นอกจากนี้ยังได้ศึกษาถึง LD50 ในหนู พบว่า LD50 ของสารสกัดขิง มีเท่ากับ 5 กรัม/กก.⁴⁸

การศึกษาเกี่ยวกับอาการข้างเคียงจากขิงในมนุษย์ โดย **Chrubasik** และคณะ⁴⁹ พบว่า การใช้ขิงในอาสาสมัครปกติ 12 คน ขนาด 1200 มก.ต่อวัน เป็นเวลา 2 สัปดาห์ ไม่พบอาการข้างเคียงที่รุนแรง มีเพียง 1 รายที่มีอาการท้องเสียใน 2 วันแรก นอกจากนี้ **Arfeen** และคณะ⁴⁶ รายงานว่า ขิงอาจเป็นสาเหตุให้เกิด อาการแสบร้อนกลางอก และมีลมในกระเพาะอาหาร (bloating) ที่มีระดับความรุนแรงน้อยได้ **Desai** และคณะ⁵⁰ พบว่า หากการรับประทานขิงที่มีขนาดสูงถึง 6 กรัม เป็นสาเหตุทำให้เกิดการหลุดลอกของเยื่อบุทางเดินอาหาร ระคายเคืองกระเพาะอาหาร และทำให้เกิดแผลในกระเพาะอาหารได้ ดังนั้นจึงมีข้อเสนอแนะว่า หากต้องการรับประทานขิง ในขณะท้องว่าง ต้องใช้ ขนาดน้อยกว่า 6 กรัม นอกจากนี้ **Van Toorenenbergen** และ **Dieges**⁵¹ ได้รายงานพบการเกิดการแพ้จากการได้รับฝุ่นขิงได้ด้วย

นอกจากนี้ยังพบว่ามียางานประสิทธิผลของสำหรับการป้องกันคลื่นไส้อาเจียนจากศึกษาวิจัยของ Konmun และคณะ⁵² ใน phase II randomized, double-blind placebo-controlled trial ที่ทำการศึกษาในประเทศไทยที่ยืนยันว่าสารสกัดขิงแคปซูลขนาดเทียบเท่ากับ 6-gingerol 20 มก. ต่อวัน โดยเริ่ม 3 วันก่อนยาเคมีบำบัดร่วมกับยาต้านอาเจียนมาตรฐานและรับประทานต่อจนเสร็จสิ้นรอบการรักษา จะสามารถเพิ่ม Complete Response พัฒนาคุณภาพชีวิตผู้ป่วย และการศึกษาของ Danwilai และคณะ⁵³ ยังพบว่าสารสกัดขิงยังมีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ (Antioxidant) ซึ่งสามารถช่วยบรรเทาอาการข้างเคียงอื่นๆ จากยาเคมีบำบัดได้อีกด้วย

เอกสารอ้างอิง

1. Wang WH, Wang ZM. Studies of commonly used traditional medicine-ginger. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi 2005;30:1569-1573.
2. Yamahara J, Rong HQ, Naitoh Y, *et al.* Active components of ginger exhibiting anti-serotonergic action. Phytother Res 1989;3:70-71.
3. Abdel-Aziz H, Windeck T, Ploch M, *et al.*, Mode of action of gingerols and shogaols on 5-HT3 receptors: Binding studies, cation uptake by the receptor channel and contraction of isolated guinea-pig ileum. Eur J pharm 2006;530:136-143.
4. Fischer-Rasmussen W, Kjaer SK, Dahlc, *et al.*, Ginger treatment of hyperemesis gravidarum. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1991;38:19-24.
5. Vutyavanich T, Kraissarin T, Ruangsri R, *et al.*, Ginger for nausea and vomiting in pregnancy: Randomized, double-masked, placebo-controlled trial. Obstet Gynecol 2001;97:577- 82.
6. Keating A, *et al.* Ginger syrup as an antiemetic in early pregnancy. Altern Ther 2002;8:89 -91.

7. Sripramote M, Lekhyyananda N. A randomized comparison of ginger and vitamin B6 in the treatment of nausea and vomiting of pregnancy. *J Med Assoc Thai* 2003;86:846-53.
8. Willetts KE, Ekgangaki A, Eden JA. Effect of a ginger extract on pregnancy-induced nausea: a randomized controlled trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2003;43:139-44.
9. Smith C, Crowther C, Willson K, *et al.* A randomized controlled trial of ginger to treat nausea and vomiting in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 639–45.
10. Ensiyeh J, Sakineh MA, *et al.*, Comparing ginger and vitamin B6 for the treatment of nausea and vomiting in pregnancy: randomized controlled trial. *Midwifery* 2009;25:649-653.
11. Grontved A, Brask T, Kambskard J, *et al.*, Ginger root against seasickness. A controlled trial on the open sea. *Acta Otolaryngol* 1988;105(1-2):45-9.
12. Lien HC, Sun WM, Chen Ytt, *et al.*, Effects of ginger on motion sickness and gastric slow-wave dysrhythmias induced by circularvection *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001;300: G82–G98.
13. Lien HC, Sun WM, Chen YH, *et al.* Effect of ginger on motion sickness and gastric slow wave dysrhythmias induced by circularvection. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003;284:G481-G489.
14. Apariman S, Ratchanon S, Wiriyasirivej B. Effectiveness of ginger for prevention of nausea and vomiting after gynecological laparoscopy. *J Med Assoc Thai* 2006;89(12):2003-2009.
15. Pongrojpraw D, Chiamchanya C. The Efficacy of Ginger in Prevention of Post-Operative Nausea and Vomiting After Outpatient Gynecological Laparoscopy. *J Med Assoc Thai* 2003;86(3), 244-250.
16. Ernst E, Pittler MH. Efficacy of ginger for nausea and vomiting: a systematic review of randomized clinical trials. *Br J Anaesth* 2000;84:367–371.
17. Therklason T. Ginger compress therapy for adults with osteoarthritis. *J Adv Nurs* 2010; 66(10):2225-33.
18. Srivastava KC, Mustafa T, *et al.*, Ginger (*Zingiber officinale*) in rheumatism and musculoskeletal disorders. *Med Hypotheses* 1992;39(4):342-8.
19. Mustafa T, Srivastava KC. Ginger (*Zingiber officinale*) in migraine headache. *J Ethnopharmacol* 1990;29(3):267-73.
20. Bisst NG. Herbal Frugs and Phytopharmaceuticals; a Handbook for Practice on a Scientific Basis. Medpharm Scientific Publishers, Stuttgart and CRC Press, Boca Raton, 1994.
21. Iwu MM. Handbook of African Medicinal Plants. CRC Press, Boca Raton, FL; 1993:263-265.
22. Ding GH, Naora K, Hayashibara M, *et al.* Pharmacokinetics of [6]-gingerol after intravenous administration in rats. *Chem Pharm Bull.* (Tokyo) 1991;39:1612–1614.

23. Naora K, Ding G, Hayashibara M, *et al.*, Pharmacokinetics of [6]-gingerol after intravenous administration in rats with acute renal or hepatic failure. *Chem Pharm Bull* (Tokyo)1992;40:1295–8.
24. Ahmed RS, Sharma SB. Biochemical studies on combined effects of garlic (*Allium sativum* Linn) and ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) in albino rats. *Indian J Exp Biol* 1997;35(8):841–843.
25. Jiang S, Wang N, Mi S. Plasma Pharmacokinetics and tissue distribution of [6]-Gingerol in rats. *Biopharm Drug Dispos* 2008;;29(9):529–537.
26. Yamahara J, Huang QR, Li YH, *et al.*, Gastrointestinal motility enhancing effect of ginger and its active constituents. *Chem Pharm Bull* (Tokyo) 1990;38(2):430–431.
27. Sharma SS, Gupta SK. Reversal of cisplatin-induced delay in gastric emptying in rats by ginger (*Zingiber officinale*). *J Ethnopharmacol* 1998;62(1):49-55.
28. Sharma SS, Kochupillai V, Gupta SK, *et al.*, Antiemetic efficacy of ginger (*Zingiber officinale*) against cisplatin-induced emesis in dogs. *J Ethnopharmacol* 1997;57(2):93-96.
29. Zick SM, Djuric Z, Ruffin MT, *et al.*, Pharmacokinetics of 6-Gingerol, 8-Gingerol, 10-Gingerol, and 6-Shogaol and Conjugate Metabolites in Healthy Human Subjects. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17(8):1930-1936.
30. Wu KL, Rayner CK, Chuah SK, *et al.*, Effects of ginger on gastric emptying and motility in healthy humans. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;20:436-440.
31. Ming-Luen Hu, Rayner CK, Wu K-L, *et al.*, effect of ginger on gastric motility and symptom of functional dyspepsia. *World J Gastroenterol* 2011;17(1): 105-110.
32. Rukkiat M. Effect of ginger on lower esophageal sphincter pressure. Faculty of graduated studies, Mahidol University, 2007.
33. Verma SK, Singh J, Khamesra R, *et al.*, Effect of ginger on platelet aggregation in man. *Indian J Med Res* 1993; 98:240-2.
34. Ryan JL, Hickok JT, Roscoe JA, *et al.*, A phase II/III randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of ginger (*Zingiber Officinale*) for nausea caused by chemotherapy for cancer: a currently accruing URCC CCOP cancer control study. *J clin oncol* 2009;27:15s(suppl; abstr 9511).
35. Pillai AK, Sharma KK, Gupta YK, *et al.*, Anti-Emetic Effect of Ginger Powder versus placebo as an add-on therapy in children and young adults receiving high emetogenic chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56:234-238.
36. Pace JC. Oral ingestion of encapsulated ginger and reported self-care action for the relief of chemotherapy associated nausea and vomiting. *Diss Ab str Int* 1987;47:3297-B.

37. Meyer K, Schwartz J, Crater D, *et al.*, Zingiber officinale (ginger) used to prevent 8-MOP associated nausea. *Dermatol Nurs* 1995;7(4):242-244.
38. Chaiyakunapruk N, Kitikannakorn N, Nathisuwan S, *et al.*, The efficacy of ginger for the prevention of postoperative nausea and vomiting: A meta-analysis. *Am J of Obstet Gynecol* 2006;194:95-99.
39. Ernst E, Pittler MH. Efficacy of ginger for nausea and vomiting: a systematic review of randomized clinical trials. *Br. J. Anaesth* 2000;84:367–371.
40. Grontved A, Brask T, Kambskard J, *et al.*, Ginger root against seasickness. A controlled trial on the open sea. *Acta Otolaryngol* 1988;105(1-2):45-9.
41. Lien HC, Sun WM, Chen Ytt, *et al.*, Effects of ginger on motion sickness and gastric slow-wave dysrhythmias induced by circularvection *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001;300: G82–G98.
42. Black CD, Herring MP, Aurley DJ, *et al.*, Ginger (*Zingiber officinale*) Reduces Muscle Pain Caused by Eccentric Exercise. *J Pain* 2010; 11:894-903.
43. Therkleson T. Ginger compress therapy for adults with osteoarthritis. *J Adv Nurs* 2010; 66(10):2225-33.
44. Alizadeh –Navaei R, Roozbeh F, Saravi M, *et al.*, Investigation of the effect of ginger on the lipid levels. A double blind controlled clinical trial. *Saudi Medical Journal* 2008;29(9): 1280-1284
45. Shariatpanahi ZV, Talebam FA, Mokhtari M, *et al.*, Ginger extract reduces delayed gastric emptying and nosocomial pneumonia in adult respiratory distress syndrome patients hospitalized in an intensive care unit. *J Crit Care* 2010;25(4):647-50.
46. Arfeen Z, Owen H, Plummer JL, *et al.*, A double-blind randomized controlled trial of ginger for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Anaesth Intens Care* 1995;23:449–452.
47. Mascolo N, Jain R, Jain SC, *et al.* Ethnopharmacologic investigation of ginger (*Zingiber officinale*). *J Ethnopharmacol* 1989;27:129–140.
48. Anonymous. Zingiberis rhizome. In: ESCOP Monographs. Thieme Press Stuttgart, New York 2003b;547–553.
49. Chrubasik S, Pittler MH, Roufogalis BD. Zingiberis rhizoma: a comprehensive review on the ginger effect and efficacy profiles. *Phytomedicine* 2005;12:684–701.
50. Desai HG, Kalro RH, Choksi AP. Effect of ginger & garlic on DNA content of gastric aspirate. *Indian J Med Res* 1990; 92:139–141.
51. Van Toorenenbergen AW, Dieges PH. Immunoglobulin E antibodies against coriander and other spices. *J Allergy Clin Immunol* 1985;76:477–481.

52. Konmun J, Danwilai K, Ngamphaiboon N, *et al.*, A phase II randomized, double-blind placebo-controlled trial of an antiemetic, 6-gingerol in solid tumor patients receiving moderately to highly emetogenic adjuvant chemotherapy, *J Clin Oncol* 2014;32(15)_ (suppl; abstr 9647)
53. Danwilai K, Konmun J, Sripanidkulchai B, *et al.*, Antioxidant activity of ginger extract as a daily supplement in cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a pilot study. *Cancer Manag Res.* 2017 Jan 31;9:11-18. doi: 10.2147/CMAR.S124016. eCollection 2017.