



อาการคลื่นไส้อาเจียน ในหญิงตั้งครรภ์

กิตติ กรุงไกรเพชร *

อาการคลื่นไส้อาเจียนในหญิงตั้งครรภ์ในต่างประเทศเรียกว่า ‘Morning sickness’ เนื่องจากการสังเกตว่าอาการคลื่นไส้อาเจียนในหญิงตั้งครรภ์จะพบได้บ่อยในช่วงเช้า แต่จริงๆ แล้วมีการศึกษาพบว่า ร้อยละ 80 ของอาการดังกล่าวพบได้ตลอดวัน มีเพียงร้อยละ 1.8 เท่านั้นที่พบในช่วงเช้า นอกจากนี้ยังพบว่า ร้อยละ 50 ของหญิงตั้งครรภ์อาการจะบรรเทาได้เองเมื่ออายุครรภ์ 14 สัปดาห์ไปแล้ว และร้อยละ 90 ของหญิงตั้งครรภ์อาการจะดีขึ้นได้เองเมื่ออายุครรภ์ 22 สัปดาห์ไปแล้ว⁽¹⁻⁴⁾

แนวคิดบางประการเกี่ยวกับอาการคลื่นไส้อาเจียนในหญิงตั้งครรภ์ อาทิ เชื่อว่าอาการดังกล่าวอาจเป็นกลไกในการป้องกันตนเองของตัวอ่อนให้ปลอดภัยจากอาหาร สารเคมีบางประเภท หรือเชื้อโรคบางอย่าง เนื่องจากพบว่าในหญิงตั้งครรภ์ที่มีอาการคลื่นไส้อาเจียนที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อน มีความเสี่ยงที่จะเกิดการแท้งบุตร การคลอดก่อนกำหนด การพบทารกตายคลอด (Stillbirth) ทารกแรกคลอดน้ำหนักน้อย (Low birth weight) การเจริญเติบโตช้าของทารกในครรภ์ (Intrauterine fetal growth retardation) น้อยกว่าหญิงตั้งครรภ์ที่ไม่มีมีอาการคลื่นไส้อาเจียน^(4, 5)



แม้ว่าอาการคลื่นไส้อาเจียนในหญิงตั้งครรภ์เป็นอาการที่พบได้บ่อยจนถือว่าเป็นอาการที่พบได้เป็นปกติ แต่ก็เป็นปัญหาความไม่สบายของหญิงตั้งครรภ์ที่ควรได้รับการแก้ไข และให้การดูแลเอาใจใส่ โดยเฉพาะในรายที่มีอาการรุนแรง (Hyperemesis gravidarum) ซึ่งตามอุบัติการณ์พบได้ร้อยละ 0.3-2 ของหญิงตั้งครรภ์ทั้งหมด อาการที่นำผู้ป่วยมาพบได้แก่อาการขาดน้ำ (Dehydration) การเพิ่มขึ้นของสารคีโตนในเลือด (Ketosis) น้ำหนักตัวลดลง (Weight loss) มากกว่าร้อยละ 5 ของระยะก่อนตั้งครรภ์ เสียสมดุลของเกลือแร่ในร่างกาย (Electrolyte and Acid-Base imbalance) การขาดสารอาหาร (Nutritional deficiency) จนทำให้บางรายเสียชีวิตได้^(2, 5)

*พ.บ., ว.ว. สุนิติศาสตร์และนรีเวชวิทยา, อจ. เวชศาสตร์ครอบครัว คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา จังหวัดชลบุรี

อุบัติการณ์

อุบัติการณ์ของอาการคลื่นไส้อาเจียนในหญิงตั้งครรภ์พบได้บ่อยถึงร้อยละ 90 ของหญิงตั้งครรภ์ทั้งหมด จนทำให้เข้าใจผิดว่าเป็นเรื่องปกติของการตั้งครรภ์ โดยพบได้ตั้งแต่อายุครรภ์ 8-9 สัปดาห์เป็นต้นไป แล้วอาการจะมากขึ้นเรื่อยๆ จนถึงอายุครรภ์ 12 สัปดาห์ แล้วค่อยๆ ลดลงเมื่ออายุครรภ์ 14 สัปดาห์ไปแล้ว แต่ยังมีหญิงตั้งครรภ์อีกร้อยละ 1-10 ที่มีอาการดังกล่าวได้จนถึงอายุครรภ์ 20-22 สัปดาห์^(1, 2, 3, 5)

สาเหตุ

สาเหตุและกลไกของอาการคลื่นไส้อาเจียนในหญิงตั้งครรภ์ยังไม่เป็นที่กระจ่างชัด เช่นเดียวกับกับโรคครรภ์เป็นพิษในหญิงตั้งครรภ์ (Toxemia of pregnancy) คือเป็นโรคที่เกิดขึ้นกับหญิงตั้งครรภ์โดยไม่มีเหตุผลหรือทฤษฎีมาอธิบายให้ถ่องแท้ได้ ทำให้มีผู้คิดสมมติฐานของโรคในหลากหลายแนวทาง ซึ่งในปัจจุบันเชื่อว่าอาการดังกล่าวเกิดจากเหตุปัจจัยหลายอย่างร่วมกัน ได้แก่ การเปลี่ยนแปลงทางฮอร์โมน การติดเชื้อโรคบางชนิด การทำงานของระบบต่างๆ ในร่างกายผิดปกติไปอันเนื่องมาจากการตั้งครรภ์ เช่น ระบบย่อยของกระเพาะอาหารและลำไส้ผิดปกติ (Gastrointestinal dysrhythmia) การทำงานของตับผิดปกติ (Hepatic dysfunction) นอกจากนี้ยังมีแนวคิดอื่นอีกที่เชื่อว่าอาการคลื่นไส้อาเจียนในหญิงตั้งครรภ์น่าจะเป็นผลมาจาก การควบคุมการทรงตัวผิดปกติ (Vestibular dysfunction) หรือระบบการรับกลิ่นที่ไวเกิน (Hyperolfaction) เป็นต้น^(3, 5)

สมมติฐานของการเกิดโรค

ในปัจจุบันยังขาดข้อมูล และความน่าเชื่อถือของข้อมูล ตลอดจนการใช้คำจำกัดความที่แตกต่างกัน ทำให้ข้อมูลมีความหลากหลาย แต่ในรายที่มีอาการรุนแรง (Hyperemesis gravidarum) พบว่ามีปัจจัยเสี่ยงร่วมกับการเกิดอาการดังกล่าว ได้แก่ ครรภ์แฝด ครรภ์ไข่ปลาอุก มะเร็งของรก (Choriocarcinoma) ประวัติเคยแพ้ท้องรุนแรงในครรภ์ก่อน มารดาอายุน้อย เศรษฐฐานะทางสังคมต่ำ ความอ้วน การสูบบุหรี่ หรืออยู่ร่วมกับพวกสูบบุหรี่ (Passive smoking) การตั้งครรภ์ไม่พึงประสงค์ (Unwanted pregnancy)⁽¹⁾

อย่างไรก็ตามจากการศึกษาที่ผ่านมาพบสรุปเหตุปัจจัยของอาการคลื่นไส้อาเจียนในหญิงตั้งครรภ์โดยมีสมมติฐานโรคได้ดังนี้

1. ปัจจัยทางด้านจิต (Psychological factors)

พบว่าหญิงตั้งครรภ์บางรายมีภาวะความเจ็บป่วยทางจิตร่วมด้วยเมื่อมีอาการคลื่นไส้อาเจียนต่อเนื่องเป็นเวลานาน เช่น ภาวะซึมเศร้า (Depression) ความวิตกกังวล (Anxiety) ความกลัว (Anticipatory fear) เป็นต้น ซึ่งในขณะนี้ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดว่าการเจ็บป่วยทางจิตดังกล่าวเป็นเหตุ หรือเป็นผลลัพธ์ของอาการคลื่นไส้อาเจียนในหญิงตั้งครรภ์ แม้วานักศึกษาแพทย์ในโรงเรียนแพทย์มักถูกสอนว่าปัจจัยทางจิตมีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนในหญิงตั้งครรภ์แต่ปัจจัยดังกล่าวมีหลักฐานสนับสนุนน้อยมาก⁽⁵⁾

หนึ่งในการศึกษาอันเป็นที่ทราบกันดีเกี่ยวกับปัจจัยจิตคือ การศึกษาของมหาวิทยาลัยคอร์เนล (Cornell Medical University) ในหญิงตั้งครรภ์ที่มีอาการคลื่นไส้อาเจียนรุนแรง



(Hyperemesis Gravidarum) ที่เปรียบเทียบกับหญิงตั้งครรภ์ปกติที่ไม่มีอาการรุนแรง โดยศึกษาในหญิงตั้งครรภ์ที่มีอาการคลื่นไส้อาเจียนรุนแรง 44 รายโดยจัดเป็นกลุ่มที่หนึ่ง เปรียบเทียบกับหญิงตั้งครรภ์ที่ไม่มีอาการคลื่นไส้อาเจียนรุนแรง 49 รายเป็นกลุ่มที่สอง ใช้ The Minnesota Multiphasic Personality Inventory Data ในการประเมินพบว่า ในกลุ่มแรกมีภาวะ Hysteria, Excessive dependence ต่อมารดาตนเอง และมีบุคลิกภาพแบบ Infantile personalities มากกว่ากลุ่มที่สอง อย่างไรก็ตามผลจากการศึกษาดังกล่าวก็ไม่สามารถให้ข้อสรุปได้ เพราะไม่ได้มีกาทดสอบสมมติฐานทางสถิติ แต่ให้ความเห็นว่า การเปลี่ยนแปลงของสรีรวิทยาอันเนื่องมาจากการตั้งครรภ์มีความสัมพันธ์กับภาวะทางจิตใจและรูปแบบการดำรงชีวิตของมารดา⁽⁵⁾

2. ปัจจัยด้านฮอร์โมน (Hormonal factors)

ในปัจจุบันยังไม่มี ความชัดเจนทางสมมติฐานโรคแน่ชัดว่า มีความสัมพันธ์กับฮอร์โมนตัวใดแน่นอน แต่พบว่าน่าจะสัมพันธ์กับฮอร์โมนฮิวแมนโคริโอติกโกนาโดโทรปิน (Human chorionic gonadotropin hormone) หรือเรียกชื่อย่อว่า เอชซีจี (hCG) ที่มีระดับสูงขึ้นมากในช่วงไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์ ซึ่งสัมพันธ์กับอาการคลื่นไส้อาเจียนในหญิงตั้งครรภ์⁽³⁾

เมื่อระดับฮอร์โมนดังกล่าวลดระดับลงอาการดังกล่าวก็ลดลงตามไปด้วย ดังตัวอย่างผู้ป่วยครรภ์ไข่ปลาอุก (Molar pregnancy) หรือครรภ์แฝด (Multifetal pregnancy) ที่มีระดับฮอร์โมนเอชซีจีสูงกว่ระดับปกติ^(3, 6) แต่ความสัมพันธ์ระหว่างระดับฮอร์โมนเอชซีจีในหญิงตั้งครรภ์กับระดับความรุนแรงของอาการคลื่นไส้

อาเจียนในหญิงตั้งครรภ์ก็ไม่ได้แปรตามกันเสมอไป จากการศึกษาแบบทบทวนเอกสารการวิจัยในอดีตจำนวน 17 ฉบับ พบว่าฮอร์โมนเอชซีจีมีความสัมพันธ์กับอาการคลื่นไส้อาเจียนในหญิงตั้งครรภ์เพียง 13 ฉบับ ทั้งนี้ น่าจะเป็นผลมาจากการออกฤทธิ์ทางชีวภาพที่แตกต่างกันของฮอร์โมนเอชซีจีในหญิงตั้งครรภ์ (Biologic activity) และรูปแบบที่ต่างกันของฮอร์โมนเอชซีจี (Different form of hCG) ในหญิงตั้งครรภ์แต่ละรายแตกต่างกัน⁽⁷⁾

การเพิ่มขึ้นของระดับฮอร์โมนเอชซีจี ทำให้ระดับ thyroxine (Thyroid hormone) เพิ่มขึ้น โดยฮอร์โมนเอชซีจี สามารถกระตุ้นตัวรับของ thyroxine receptor (Thyroid stimulating hormone receptor) ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ thyroxine (Thyroxine) แต่ไม่มีอาการทางคลินิกของภาวะ thyroxine สูง (Hyperthyroidism) โดย thyroxine จะลดลงมาสู่ระดับปกติได้เองในไตรมาสที่สองของการตั้งครรภ์^(3, 6)

จากการศึกษาพบว่าระดับของ thyroxine และฮอร์โมนเอชซีจี ที่เพิ่มขึ้นมีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของอาการคลื่นไส้อาเจียนในหญิงตั้งครรภ์ แต่มีผู้โต้แย้งว่าอาการคลื่นไส้อาเจียนในหญิงตั้งครรภ์ ไม่ใช่อาการที่พบบ่อยของภาวะ thyroxine สูงและการเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมีในภาวะ thyroxine สูงของหญิงตั้งครรภ์มีรูปแบบที่แตกต่างกัน นอกจากนี้ยังมีบางการศึกษาที่ให้ผลขัดแย้งกัน⁽⁶⁾

ความสัมพันธ์ระหว่างฮอร์โมนเอสตราไดอล (Estradiol) กับอาการคลื่นไส้อาเจียนในหญิงตั้งครรภ์ยังไม่สามารถสรุปได้ชัด เพราะมีทั้งรายงานที่สนับสนุนและขัดแย้ง ส่วนฮอร์โมนโปรเจสเตอโรน (Progesterone) นั้นไม่พบว่ามี

ความสัมพันธ์กับอาการคลื่นไส้อาเจียนในหญิงตั้งครรภ์^(3, 6) จากการศึกษาแบบทบทวนเอกสารการวิจัยในอดีตจำนวน 17 ฉบับ พบว่าระดับฮอร์โมนเอสตราไดโอดอลมีความสัมพันธ์กับอาการคลื่นไส้อาเจียนในหญิงตั้งครรภ์เพียง 5 ฉบับ⁽⁷⁾

3. ปัจจัยด้านภูมิคุ้มกัน (Immunological factors)

ค.ศ. 1960 มีผู้ตั้งข้อสังเกตว่า อาการคลื่นไส้อาเจียนในหญิงตั้งครรภ์มีสาเหตุมาจากการตอบสนองของร่างกายต่อสิ่งแปลกปลอม (Allergic phenomenon หรือ Immunological phenomenon) แต่ยังคงงานศึกษาวิจัยทางด้านนี้อยู่ อย่างไรก็ตามการตั้งครรภ์ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของระบบภูมิคุ้มกันในร่างกายหลายอย่าง อาทิ การกดการทำงานของระบบเซลล์ (Cell-Mediated Immunity) และภูมิต้านทานชนิดไม่จำเพาะ (Non-specific immunity) แต่โดยรวมพบว่าไม่มีความสัมพันธ์กันอย่างชัดเจนระหว่างอาการคลื่นไส้อาเจียนในหญิงตั้งครรภ์กับการเปลี่ยนแปลงระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย แต่ปัจจัยดังกล่าวจะเป็นหนึ่งในปัจจัยของการเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนในหญิงตั้งครรภ์ ซึ่งน่าจะต้องการศึกษาต่อไป⁽⁶⁾

4. ปัจจัยด้านระบบการทำงานของกระเพาะอาหารและลำไส้ (Gastrointestinal factors)

ในกระเพาะอาหารมีตัวรับสัญญาณ (Pacemaker) ที่ทำหน้าที่กระตุ้นให้เกิดการเคลื่อนไหว การบีบและคลายตัวของกระเพาะอาหารให้เป็นจังหวะ การเคลื่อนไหวที่ผิดปกติ (Dysrhythmias) เช่น การเคลื่อนไหวตัวเร็วเกิน (Tachygastrias) หรือ การเคลื่อนไหวตัวช้าเกิน

(Brachygastrias) มีความสัมพันธ์กับการเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนในหญิงตั้งครรภ์ การเคลื่อนไหวที่ผิดปกติอาจมีสาเหตุมาจากระดับฮอร์โมนที่เปลี่ยนแปลงไปของเอสโตรเจน โพรเจสเตอโรน และธัยรอยด์ รวมทั้งการทำงานของเส้นประสาทเวกัส (Vagus nerve) และสัญญาณประสาทซิมพาธิก (Sympathetic nervous system) ทำให้มีการหลั่งสารวาโซเพรสซิน (Vasopressin) ที่ผิดปกติ อันเป็นต้นเหตุของอาการคลื่นไส้อาเจียนในหญิงตั้งครรภ์⁽⁵⁾

5. ปัจจัยจากการทำงานของตับที่เปลี่ยนแปลงไป (Hepatic dysfunction)

ผู้ที่เป็นโรคตับจะมีการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ทรานอะมีเนส (Transaminase enzyme) ซึ่งพบว่า ร้อยละ 50 ของผู้ป่วยจะมีการทำงานของระบบ Mitochondrial fatty acid oxidation (FAO) ลดลง ซึ่งการลดลงของระบบการทำงานดังกล่าวมีความสัมพันธ์กับอาการและความรุนแรงของอาการคลื่นไส้อาเจียนในหญิงตั้งครรภ์^(3, 5)

6. ปัจจัยจากระดับไขมันในเลือด (Lipid dysfunction)

มีการศึกษาพบว่า ระดับไตรกลีเซอไรด์ (Triglyceride) โคลเลสเตอรอล (Cholesterol) และฟอสโฟลิปิด (Phospholipids) เพิ่มขึ้นในหญิงตั้งครรภ์ที่ไม่อาเจียน และมีการศึกษาพบว่าในหญิงตั้งครรภ์ที่มีอาการอาเจียนรุนแรงมีระดับโคลเลสเตอรอลรวม (Total cholesterol) โคลเลสเตอรอลชนิดความหนาแน่นต่ำ (Low density lipoprotein (LDL-C)) Apo-A และ Apo-B ลดลง⁽⁵⁾

7. ปัจจัยจากระบบทรงตัวและการรับกลิ่น (Balancing and Olfactory systems)

มีการตั้งข้อสังเกตว่าหญิงตั้งครรภ์มักมี



ความรู้สึกไวต่อกลืนต่างๆ และมีความอ่อนไหวต่อการเปลี่ยนแปลงของท่าทางของร่างกาย ซึ่งอาจเป็นกลไกการป้องกันของร่างกายให้สามารถตอบสนองต่อสิ่งเร้าที่ผิดปกติได้เพื่อปกป้องตัวอ่อนในครรภ์ แต่คงเป็นเพียงสมมติฐานยังไม่มีงานวิจัยมาสนับสนุน^(5, 8)

8. ปัจจัยจากการติดเชื้อโรคบางชนิด (Infectious factors)

พบว่าเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร (Helicobacter pylori) ในกระเพาะอาหารมีความสัมพันธ์กับอาการคลื่นไส้อาเจียนในหญิงตั้งครรภ์โดยเฉพาะที่มีอาการรุนแรง⁽⁵⁾

แต่ในการศึกษาในระยะหลังพบว่า ไม่มีความสัมพันธ์กัน^(9, 10) ดังนั้นปัจจัยดังกล่าวจึงยังไม่สามารถสรุปได้แน่ชัด ข้อมูลที่เห็นพ้องด้วยมักเป็นการศึกษาวิจัยจากกลุ่มประเทศในตะวันออกกลางเป็นส่วนใหญ่⁽⁵⁾

9. ปัจจัยจากการขาดวิตามินบีหก (Pyridoxine deficiency)

มีการศึกษาพบว่าในหญิงตั้งครรภ์ที่มีอาการคลื่นไส้อาเจียน มีการขาดวิตามินบีหกและวิตามินบีรวมแต่ไม่ทราบแน่ชัดว่าการเพิ่มขึ้นของวิตามินบีหกในหญิงตั้งครรภ์ช่วยลดอาการคลื่นไส้อาเจียนได้อย่างไร⁽⁶⁾

10. ปัจจัยจากการพัฒนาการของรกตามธรรมชาติ (Role of placental development)

จากแนวความคิดที่ว่า อาการคลื่นไส้อาเจียนในหญิงตั้งครรภ์น่าจะมีความหมายโดยนัยบางอย่างของการทำหน้าที่บางประการต่อการตั้งครรภ์ จึงมีการศึกษาวิจัยถึงปัจจัยดังกล่าวต่อการพัฒนาของรกในระยะเริ่มแรกของการตั้งครรภ์ โดยหลายการศึกษาพบว่า ในหญิงที่มีอาการคลื่นไส้อาเจียนในไตรมาสแรกของการ

ตั้งครรภ์จะพบภาวะแทรกซ้อนของการตั้งครรภ์ เช่น การแท้งบุตร (Miscarriage) การตายของทารกปริกำเนิด (Perinatal death) ทารกน้ำหนักน้อย (Low infant birth weight) และการคลอดก่อนกำหนดน้อยกว่ากลุ่มของหญิงตั้งครรภ์ที่ไม่มีอาการคลื่นไส้อาเจียน⁽⁴⁾

จากข้อมูลดังกล่าวเชื่อว่า อาการคลื่นไส้อาเจียนในไตรมาสแรกของหญิงตั้งครรภ์น่าจะสัมพันธ์กับการพัฒนาการของรกในระยะแรกเนื่องจากมีรายงานการศึกษาของ The Dutch Famine Study พบว่า ทารกที่คลอดจากมารดาที่มีภาวะขาดสารอาหาร (Undernourished) ตลอดการตั้งครรภ์จะมีน้ำหนักตัวแรกคลอดน้อยกว่าปกติประมาณ 200-300 กรัมเมื่อเทียบกับน้ำหนักแรกคลอดเฉลี่ยของทารกทั่วไป (3500 กรัม)⁽¹¹⁾

อย่างไรก็ตามเมื่อพิจารณาเฉพาะหญิงที่มีภาวะขาดสารอาหารในช่วงไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์พบว่าทารกในกลุ่มนี้จะมีน้ำหนักแรกคลอดไม่ต่างไปจากมารดาที่มีภาวะโภชนาการปกติ แต่ยังคงพบว่า รกมีน้ำหนักมากกว่าด้วย ซึ่งมีรายงานการศึกษาในหนูทดลองพบว่าให้ผลการศึกษาในประเด็นดังกล่าวสอดคล้องกัน จึงเชื่อว่าการลดปริมาณสารอาหารในระยะแรกของการตั้งครรภ์น่าจะมีผลโดยตรงต่อการพัฒนาการของรกในระยะแรกของการตั้งครรภ์ โดยมีเหตุผลทางสรีรวิทยาดังนี้ ในช่วงไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์ หญิงตั้งครรภ์ที่มีอาการคลื่นไส้อาเจียน จะมีการลดลงของระดับฮอร์โมนชนิดเสริมสร้าง (Anabolic hormone) เช่น อินซูลิน (Insulin) อินซูลินโกรทแฟคเตอร์-1 (Insulin growth factor-1: IGF-1) ทำให้กระบวนการเสริมสร้างร่างกายในหญิงตั้งครรภ์ (Maternal tissue synthesis and

Fat deposition) ลดลงในช่วงนั้น แต่มีการเพิ่มกระบวนการเสริมสร้างดังกล่าวในทารกและรกแทน (Fetal and Placental development)

แม้ว่าการขาดสารอาหารของหญิงตั้งครรภ์ในช่วงแรกของการตั้งครรภ์จะทำให้ระดับอินซูลินและอินซูลินโกรทแฟคเตอร์-1 ในหญิงตั้งครรภ์ และทารกในครรภ์ลดลงแต่ไม่มีผลต่ออินซูลินโกรทแฟคเตอร์-2 (Insulin growth factor-2: IGF-2) ซึ่งจะทำหน้าที่ในการพัฒนาทารกและรกในช่วงแรกของการตั้งครรภ์แทน โดยอินซูลินโกรทแฟคเตอร์-2 สามารถเปลี่ยนเป็นอินซูลินโกรทแฟคเตอร์-1 ในไตรมาสที่สองของการตั้งครรภ์เพื่อเร่งการพัฒนาการเติบโตของทารกในครรภ์ต่อไป (3, 4)

สรีรวิทยาของอาการคลื่นไส้อาเจียนในหญิงตั้งครรภ์

เนื่องจากมีสมมติฐานโรคที่หลากหลายเพื่ออธิบายการเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนในหญิงตั้งครรภ์ว่าทำไม อย่างไรก็ตาม การเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาจึงขึ้นกับสมมติฐานที่ตั้งไว้ (2)

ทางสรีรวิทยาเชื่อว่า อาการคลื่นไส้อาเจียนในหญิงตั้งครรภ์น่าจะถูกกระตุ้นผ่านทางระบบอวัยวะที่เกี่ยวข้อง (Visceral system) และระบบการทรงตัว (Vestibular System) หรือจากการกระตุ้นที่สมอง ในระบบอวัยวะที่เกี่ยวข้องเช่น กระเพาะอาหารและลำไส้ อาการคลื่นไส้เกิดโดยมีการกระตุ้นผ่านตัวรับทางเคมี (Chemoreceptor trigger zone) ของสารโดปามีนและซีโรโทนิน (Dopamine and Serotonin receptor) (2)

ส่วนปัจจัยด้านจิตใจ เช่น ความไม่พร้อมในการตั้งครรภ์ (Woman's rejection of the pregnancy) หรือ ความรู้สึกเป็นหญิงสูง (Own

feminity theory) ยังหาเหตุผลทางการแพทย์มาอธิบายให้สอดคล้องกันไดยาก (2)

นอกจากนี้ยังมีการอธิบายด้วยเหตุผลทางพันธุกรรม การเคลื่อนตัวของกระเพาะอาหารและลำไส้ผิดปกติ (Gastrointestinal dysrhythmias) การรับกลิ่นที่ไวมากกว่าปกติ (Olfactory hyperacuity) การเปลี่ยนแปลงทางอารมณ์ (Emotional change) วงจรการหลับ-ตื่นที่ผิดปกติ (Sleep disturbance) เชื้อโรคเฮลิโคแบคเตอร์ไพโรไล (Helicobacter pylori) และระบบฮอร์โมนดังกล่าวไปแล้ว (2, 3)

การให้การรักษาอาการคลื่นไส้อาเจียนในหญิงตั้งครรภ์

การรักษาแบ่งได้เป็น 3 ประเภท ดังนี้

1. การรักษาแบบไม่ใช้ยา (Non-pharmacological therapy)

1.1 การจัดการด้านอาหาร (Dietary measures)

ในรายที่อาการไม่รุนแรง อาจใช้วิธีการแนะนำชนิดของอาหารและรูปแบบของการรับประทานอาหาร โดยแนะนำให้ผู้ป่วยรับประทานอาหารปริมาณน้อยๆ แต่ให้รับประทานบ่อยๆ หลีกเลี่ยงอาหารที่มีกลิ่นฉุน รสจัด ไขมันสูง และลักษณะอาหารควรมีสัดส่วนของคาร์โบไฮเดรตสูง ไขมันต่ำ (5) อาหารที่ช่วยลดอาการคลื่นไส้อาเจียนได้แก่ อาหารที่มีรสเค็ม เช่น มันฝรั่งทอดกรอบ ขนมปังกรอบเค็ม อาหารหรือผลไม้รสเปรี้ยว เช่น น้ำมะนาว น้ำส้ม มะดัน มะขาม เป็นต้น อาหารที่มีวิตามินบีหกสูง เช่น ถั่วชนิดต่างๆ ข้าวโพด เป็นต้น แนะนำให้ดื่มน้ำขิง เพราะช่วยในการย่อยอาหารและขับลม และควรเพิ่มอาหารที่มีกากใยเพื่อช่วยการขับถ่ายอุจจาระ เช่น ข้าวขาว ข้าวกล้อง หรืออาหารที่มี



แคลเซียมสูง เช่น ปลาเล็กปลาน้อยที่รับประทานได้ทั้งตัว ผักใบเขียวชนิดต่างๆ เช่น คะน้า ผักโขม ตำลึง ยอดแค ชะพลู ผักกะเฉด เป็นต้น นอกจากนี้ยังมีสมุนไพรไทยที่น่าสนใจคือ ลูกยอ โดยการนำมาหั่นเป็นแว่นแล้วเอาไปคั่วจนเหลืองกรอบ ทิ้งไว้ให้เย็น เวลาใช้เอามาชงน้ำดื่มแบบเดียวกับการดื่มชา จะช่วยลดอาการคลื่นไส้อาเจียนได้ แต่ที่สำคัญคือสมาชิกในครอบครัวควรช่วยกันเตรียมอาหารและคอยให้กำลังใจกับหญิงตั้งครรภ์ ซึ่งนับว่าเป็นหัวใจสำคัญในการดูแล ทั้งยังเป็นการสร้างสายใยรักในครอบครัวที่ดีให้สมาชิกในครอบครัวรู้จักเผื่อแผ่ แบ่งปันและมีความเอื้ออาทรต่อกัน ทำให้เกิดแรงผลักดันในการเอาชนะอุปสรรคต่างๆ ได้

1.2 การให้ความช่วยเหลือทางด้านอารมณ์และจิตใจ

แม้ว่าอาการคลื่นไส้อาเจียนในหญิงตั้งครรภ์จะไม่มีหลักฐานว่ามีความสัมพันธ์กับการเจ็บป่วยทางจิต แต่ผู้ป่วยบางรายมักมีอาการเปลี่ยนแปลงทางอารมณ์ เช่น ซึมเศร้า หงุดหงิด ฉุนเฉียว เป็นต้น ซึ่งการเปลี่ยนแปลงทางอารมณ์ดังกล่าวต้องได้รับการช่วยเหลือจากครอบครัวและบุคลากรทางการแพทย์ โดยการเสริมสร้างความเข้าใจและช่วยเหลือผู้ป่วยตามความจำเป็น (3, 5)

1.3 การกอดจุด

มีหลายการศึกษาพบว่า การกอดจุดสามารถลดอาการคลื่นไส้อาเจียนได้ (5) ตำแหน่งที่ทำการกอดจุดคือ Pericardium 6 หรือ Niguan point ซึ่งอยู่บริเวณตำแหน่งเหนือข้อมือด้านใน 3 นิ้วมือ (Fingerbreadths) (3)

มีการศึกษาแบบทบทวนงานวิจัยในอดีตพบว่า การกอดจุดที่บริเวณดังกล่าวช่วยลดอาการคลื่นไส้ได้ แต่อย่างไรก็ตามมีการศึกษา

ในระยะหลังกลับพบว่าการกอดจุดดังกล่าวไม่มีประโยชน์ในการลดอาการคลื่นไส้อาเจียนในหญิงตั้งครรภ์ (12)

1.4 ชิง

ชิงเป็นพืชสมุนไพรที่รู้จักกันดีในหมู่ชนชาวตะวันออกกว่า ช่วยลดอาการคลื่นไส้อาเจียนในหญิงตั้งครรภ์ได้ โดยมีวิธีการใช้หลายรูปแบบ เช่น ชงแบบใบชา ผสมในเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ (Ginger ale) หรือผงบรรจุแคปซูลใช้รับประทาน มีการศึกษาหนึ่งในยุโรปแสดงให้เห็นว่า การรับประทานชิงผงขนาดหนึ่งกรัมต่อวันช่วยลดอาการคลื่นไส้อาเจียนในหญิงตั้งครรภ์ได้เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอก (Placebo) (5) เมื่อเร็วๆ นี้มีการศึกษาแบบ Randomized controlled trial โดยการใช้ชิงผงชนิดแคปซูลขนาด 350 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 3 ครั้งเปรียบเทียบกับการให้วิตามินบีหกขนาด 25 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 3 ครั้ง พบว่า ชิงสามารถลดอาการคลื่นไส้อาเจียนในหญิงตั้งครรภ์ได้ไม่แตกต่างจากการให้วิตามินบีหก (13) นับว่าชิงเป็นอีกทางเลือกหนึ่งที่น่าสนใจในการศึกษาค้นคว้าต่อไปในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ ส่วนกรณีความวิกลรูปของทารกในครรภ์ (Teratogenic effect) จากการใช้ชิงรักษาอาการคลื่นไส้อาเจียนในหญิงตั้งครรภ์ยังไม่เคยมีรายงานถึงผลกระทบดังกล่าว (3, 5)

ตามสรรพคุณของชิงเองมีฤทธิ์ยับยั้งการสร้างสาร thromboxane (Thromboxane synthetase inhibitor) ซึ่งอาจรบกวนการทำงานของ Testosterone receptor binding ของตัวอ่อนในครรภ์ได้ ซึ่งยังขาดข้อมูลและหลักฐานทางการแพทย์สนับสนุน อย่างไรก็ตามไม่ควรให้รับประทานชิงร่วมกับยาต้านการแข็งตัวของเลือด (Anticoagulant) เพราะอาจเสริมฤทธิ์กัน (3, 5)

2. การรักษาแบบใช้ยา (Pharmacological therapy)

2.1 วิตามินบีหก หรือ ไพริดอกซีน (Vitamin B6 or Pyridoxine)

สามารถให้ตัวเดียวหรือให้ร่วมกับดอกซีลามีน (Doxylamine) ก็ได้ ส่วนกลไกการออกฤทธิ์ในการลดอาการคลื่นไส้อาเจียนในหญิงตั้งครรภ์ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ แต่มีการศึกษาพบว่า การให้วิตามินบีหกขนาด 75 มิลลิกรัมต่อวัน สามารถลดอาการคลื่นไส้อาเจียนในหญิงตั้งครรภ์ได้เมื่อเทียบกับการให้ยาหลอก (Placebo) ⁽¹⁴⁾ การให้วิตามินบีหกขนาดที่มีผลทางเภสัชวิทยายังไม่พบรายงานว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิดความผิดปกติของทารกในครรภ์ ⁽⁵⁾

ในปี ค.ศ. 1970 ได้มีการใช้ยาดอกซีลามีนมาผสมรวมกับวิตามินบีหก เพื่อรักษาอาการคลื่นไส้อาเจียนในหญิงตั้งครรภ์ พบว่าได้ผลดีเป็นที่น่าพอใจในหลายๆ การศึกษา โดยไม่พบความผิดปกติของทารกในครรภ์ ต่อมาในปี ค.ศ. 1983 บริษัทที่ขายยาดังกล่าวได้ปิดตัวลงเนื่องจากถูกฟ้องร้องดำเนินคดีในเรื่องความปลอดภัยของยา ทั้งที่ยาดังกล่าวมีหลักฐานในเรื่องความปลอดภัยต่อทารกในครรภ์ ในที่สุดยาดังกล่าวก็ถูกคณะกรรมการอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาขึ้นป้ายต้องห้ามไม่ให้ใช้กับหญิงตั้งครรภ์ แต่ในบางประเทศ เช่น คานาดา ยังมีการใช้ยาดังกล่าวซึ่งเป็นยาสูตรผสมระหว่างยาดอกซีลามีนขนาด 10 มิลลิกรัมกับวิตามินบีหกขนาด 10 มิลลิกรัม ^(3, 5)

จากรายงานการศึกษาวิจัยถึงประสิทธิผลของวิตามินบีหกในการลดอาการคลื่นไส้อาเจียนในหญิงตั้งครรภ์ไตรมาสแรก โดยทำการศึกษา Randomized double-blind controlled trial

ในกลุ่มตัวอย่างจำนวน 59 ราย แบ่งเป็นกลุ่มทดลอง 31 รายและกลุ่มควบคุม 28 ราย ในกลุ่มทดลองได้รับยาวิตามินบีหกจำนวน 25 มิลลิกรัมรับประทาน ทุก 8 ชม.เป็นเวลา 72 ชม.ติดต่อกัน ส่วนกลุ่มควบคุมได้รับยาหลอก (Placebo) ด้วยวิธีการเดียวกัน วัดผลการทดลองโดยใช้ Nausea score พบว่า กลุ่มตัวอย่างที่มีอาการรุนแรง (Nausea score >7) ในกลุ่มทดลองมีอาการดีขึ้นมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่กลุ่มตัวอย่างที่มีอาการรุนแรงน้อยถึงปานกลาง การได้รับยา ไม่ทำให้อาการคลื่นไส้อาเจียนแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ⁽¹⁴⁾

มีการศึกษาที่ทำในประเทศไทยเมื่อปี พ.ศ.2538 โดยทำการศึกษาวิจัยถึงประสิทธิผลของวิตามินบีหกในการลดอาการคลื่นไส้อาเจียนในหญิงตั้งครรภ์ไตรมาสแรก แบบ Randomized double-blind controlled trial ในกลุ่มตัวอย่าง 342 รายที่มีอาการคลื่นไส้และหรืออาการอาเจียน กลุ่มทดลองได้รับยาวิตามินบีหกจำนวน 10 มิลลิกรัมรับประทาน วันละ 3 ครั้งเป็นเวลา 5 วัน ส่วนกลุ่มควบคุมได้รับยาหลอก (Placebo) ด้วยวิธีการเดียวกัน แล้ววัดผลการทดลองโดยใช้ Nausea score พบว่า กลุ่มทดลองมีอาการคลื่นไส้ลดลงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนอาการอาเจียนพบว่า ในกลุ่มทดลองมีอาการอาเจียนน้อยลงเมื่อเปรียบเทียบ





กับกลุ่มควบคุม แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ และเมื่อไม่นานมานี้มีการศึกษาวิจัยแบบ ทบทวนงานวิจัยในอดีตชนิดมีกลุ่มควบคุม (Placebo-controlled) อย่างเป็นระบบ (Systematic reviews) พบว่าวิตามินบีหกมีประสิทธิภาพในการรักษาอาการคลื่นไส้อาเจียนในหญิงตั้งครรภ์ได้ดี⁽¹⁷⁾ แต่อย่างไรก็ตามอาการดังกล่าวผู้ป่วย บางรายสามารถหายได้เองโดยไม่ให้การรักษาดังนั้นจึงเป็นการยากที่จะออกแบบการศึกษาวิจัยเพื่อให้หลุดพ้นจากข้อจำกัดดังกล่าวได้

2.2 ยา แก่ คลื่นไส้ อาเจียน (Antiemetics)

ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ โพรคลอเพอราซีน (Prochlorperazine) คลอโปรมาซีน (Chlorpromazine) โปรเมธาซีน (Promethazine) ไตรเมโทเบนซามิด (Trimethobenzamide) ออนแดนเซ็ตรอน (Ondansetron)

มีรายงานการศึกษาวิจัยพบว่าการให้ยาโปรเมธาซีน (Promethazine) ในหญิงตั้งครรภ์ไตรมาสแรก มีความเสี่ยงต่อการเกิดความผิดปกติของทารกในครรภ์ (Teratogenic effect) เล็กน้อย แต่การศึกษาในกลุ่มตัวอย่างจำนวนมากกลับไม่พบที่มีความสัมพันธ์กับการเกิด ความผิดปกติของทารกในครรภ์⁽⁵⁾ ในระยะหลังมีการใช้ยาโดรเพอริดอล (Droperidol) และไดเฟนไฮดรามีน (Diphenhydramine) ฉีดเข้าหลอดโลหิตดำต่อเนื่องแก่หญิงตั้งครรภ์ที่มีอาการคลื่นไส้อาเจียนในโรงพยาบาลพบว่า ช่วยลดระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาลได้และยังช่วยลดอัตราการเข้ารับการรักษาซ้ำด้วยอาการเดิมได้⁽¹⁸⁾

2.3 ยาด้านฮีสตามีน (Antihistamines) หรือยาด้านโคลิเนอร์จิก (Anticholinergics)

ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ ไดเมนไฮดริเนท (Dimenhydrinate) ไดเฟนไฮดรามีน (Diphenhydramine) เมโคลซีน (Meclizine)^(3, 5) ซึ่งมีการศึกษาพบว่าใช้รักษาอาการคลื่นไส้อาเจียนในหญิงตั้งครรภ์ได้ผลดีเมื่อเทียบกับยาหลอก (placebo) แม้ว่ายาเมโคลซีนจะเคยถูกเข้าใจผิดว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิด ความผิดปกติของทารกในครรภ์ แต่การศึกษาวิจัยในเวลาต่อมาพบว่ายาดังกล่าวมีความปลอดภัยต่อตัวอ่อนในครรภ์ ส่วนยาไดเฟนไฮดรามีนเคยมีการศึกษาวิจัยพบว่ามี ความสัมพันธ์กับการเกิด ความผิดปกติของทารกในครรภ์ชนิดปากแหว่ง เพดานโหว่ แต่การศึกษาในลำดับถัดมาพบว่า ความสัมพันธ์ดังกล่าวไม่เป็นความจริง⁽⁵⁾

2.4 ยาควบคุมการเคลื่อนไหวทางเดินอาหาร (Motility drugs)

ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ เมโทโคลปรามิด (Metoclopramide) มีกลไกการออกฤทธิ์โดยเพิ่มความกดดันที่หูรูดของหลอดอาหารส่วนล่าง และเพิ่มความเร็วของการส่งผ่านอาหารจากหลอดอาหารสู่กระเพาะอาหาร ยาดังกล่าวมีการศึกษาพบว่าสามารถลดอาการคลื่นไส้อาเจียนชนิดรุนแรงในหญิงตั้งครรภ์ ได้ผลดีเมื่อเทียบกับยาหลอก (Placebo) โดยไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิด ความผิดปกติของทารกในครรภ์⁽¹⁹⁾

2.5 คอร์ติโคสเตอรอยด์ (Corticosteroids)

การศึกษาแบบ Randomized double-blind and controlled ในกลุ่มหญิงตั้งครรภ์ที่มานอนรักษาในโรงพยาบาลด้วยอาการคลื่นไส้อาเจียนรุนแรง (Hyperemesis gravidarum) ด้วยยาเมทิลเพรดนิโซโลน (Methylprednisolone) ชนิดรับประทาน เปรียบเทียบกับยาโปรเมธาซีน (Promethazine) โดย

พิจารณาที่จำนวนการกลับมาอน락ษาซ้ำในโรงพยาบาลพบว่า ในกลุ่มที่ได้รับยาเมธิลเพรดนิโซโลนไม่พบว่ามีผู้ช่วยกลับมาอน락ษาซ้ำในโรงพยาบาล ส่วนกลุ่มที่ได้รับยาโปรเมธาซีนมีจำนวนการกลับมาอน락ษาซ้ำในโรงพยาบาลถึง 5 ครั้ง ขนาดยาที่แนะนำให้ใช้คือ 48 มิลลิกรัมต่อวัน เมื่ออาการดีขึ้นจึงค่อยลดขนาดยาลงภายในสองสัปดาห์ แม้ว่าคอร์ติโคสเตอรอยด์สามารถนำมาใช้ได้ ในสตรีมีครรภ์ แต่มีการศึกษาแบบ Meta-Analysis พบว่า การใช้คอร์ติโคสเตอรอยด์ในหญิงตั้งครรภ์ไตรมาสแรก จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดความพิการแต่กำเนิด (Major malformation) ของทารกในครรภ์ได้ โดยเฉพาะการเกิดความพิการของทารกในครรภ์ชนิดปากแหว่ง เพดานโหว่ได้ถึง 3.4 เท่า⁽²⁰⁾

3. การรักษาอื่น ๆ (Other treatments)

3.1 การให้สารน้ำ

เป็นการให้ของเหลวทดแทนการเสียน้ำและเกลือแร่ทางหลอดเลือดดำ เช่น 0.9% Normal saline solution, Lactate Ringer's solution, 5% Dextrose NSS/2 เป็นต้น บางรายอาจให้วิตามินบี 1 (Thiamine) เพื่อป้องกันโรค Wernicke's encephalopathy ร่วมด้วยได้⁽⁵⁾

3.2 การให้สารอาหาร



สามารถให้ทั้งทางหลอดเลือดดำและทางปากผ่านทางสายยาง ซึ่งควรพิจารณาเป็นรายๆ ไป การให้สารอาหารทางหลอดเลือดดำ จำเป็นที่ต้องเฝ้าระวังเรื่องการติดเชื้อในกระแสเลือด (Sepsis) การให้สารอาหารดังกล่าวจึงควรอยู่ในความดูแลของผู้เชี่ยวชาญ⁽⁵⁾

จากข้อมูลที่มีอยู่พอสรุปได้ว่า สาเหตุของอาการคลื่นไส้อาเจียนในหญิงตั้งครรภ์ยังไม่เป็นที่ประจักษ์ชัด แม้ว่าความรู้และเทคโนโลยีในปัจจุบันจะก้าวล้ำไปเพียงใดก็ตาม ทำให้การรักษาอาการดังกล่าวในหญิงตั้งครรภ์มีหลากหลายวิธีการ แต่มุมมองที่น่าสนใจอันหนึ่งคือ แนวคิดที่ว่า อาการคลื่นไส้อาเจียนในหญิงตั้งครรภ์ในช่วงไตรมาสแรกอาจเป็นกลไกสำคัญของร่างกายในการปกป้องสิ่งคุกคาม (Hazard) ภายนอก (Self-defense mechanism) ที่อาจมีผลต่อทารกในครรภ์ดังการศึกษาที่ได้กล่าวไปแล้ว ดังนั้นความเห็นต่อปัญหาดังกล่าวจึงยังมีแง่มุมที่แตกต่างกัน

อย่างไรก็ตามอาการดังกล่าวควรที่ได้รับการบำบัดปวดเป่ามากกว่าที่จะคิดว่าเป็นเรื่องปกติของหญิงตั้งครรภ์ ซึ่งทำให้ปัญหาดังกล่าวมักถูกเพิกเฉยและให้ความใส่ใจลดลง ในระยะหลังพบว่าเริ่มมีการศึกษาวิจัยเรื่องการแพทย์ทางเลือกเพื่อช่วยในการบำบัดอาการดังกล่าวกันมากขึ้น เช่น การกดจุด การนวดเพื่อผ่อนคลาย การใช้ยาสมุนไพร เป็นต้น ซึ่งนับว่าน่าสนใจและกำลังเป็นที่นิยมของประชาชน แต่ที่ผ่านมายังขาดการศึกษาเพิ่มเติมในเชิงลึกของสาเหตุของอาการดังกล่าว การศึกษาที่ผ่านมามีส่วนใหญ่เป็นการศึกษาในเรื่องของรูปแบบของการรักษาเท่านั้น ซึ่งหากมีการศึกษาวิจัยจนสามารถระบุสาเหตุที่แท้จริงได้ ก็จะทำให้การรักษาอาการดังกล่าวในหญิงตั้งครรภ์มีประสิทธิภาพ ดียิ่งขึ้น



เอกสารอ้างอิง

1. Lacroix R, Eason E, Melzack R. *Nausea and vomiting during pregnancy: A prospective study of its frequency, intensity, and patterns of change.* Am J Obstet Gynecol 2000; 184 (4): 931-7.
2. Lane CA. *Nausea and vomiting of pregnancy: A tailored approach to treatment.* Clin Obstet Gynecol 2007; 50 (1): 100-11.
3. Davis M. *Nausea and vomiting of pregnancy: an evidence-based review.* J Perinat Neonat Nurs 2004; 18 (4): 312-28.
4. Huxley RR. *Nausea and vomiting in early pregnancy: its role in placental development.* Obstet Gynecol 2000; 95 (5): 779-82.
5. Quinland JD, Hill DA. *Nausea and vomiting of pregnancy.* American Family Physician 2003; 1(68): 121-8.
6. Verberg MFG, Gillott DJ, Al-Fardan N, Gridzinskas JG. *Hyperemesis Gravidarum, a literature review.* Hum Reprod Update 2005; 11(5): 527-39.
7. Goodwin T. *Nausea and vomiting of pregnancy: an obstetric syndrome.* Am J Obstet Gynecol 2002; 186:184-9.
8. Von Dadelszen P. *The etiology of nausea and vomiting of pregnancy.* http://www.nvp-volume.org/p1_1.html.
9. Hayakawa S, Nakajima S, Karasaki-Suzuki M, Yoshinaga H, Arakawa Y, Satoh K, et al. *Frequent presence of Helicobacter pylori genome in the saliva of patients with hyperemesis gravidarum.* Am J Perinatol 2000; 17:243-7.
10. Shirin H, Sadan O, Shevah O, Bruck R, Boaz M, Moss SF, et al. *Positive serology for Helicobacter pylori and vomiting in pregnancy.* Arch Gynecol Obstet 2004; 270 (1): 10-4.
11. Lumey LH. *Compensatory placental growth after restricted maternal nutrition in early pregnancy.* Placenta 1998; 19:105-11.
12. O'Brien B, Relyea MJ, Taerum T. *Efficacy of P6 acupressure in the treatment of nausea and vomiting during pregnancy.* Am J Obstet Gynecol 1966; 174: 708-15.
13. Smith C, Crowther c, Willson K. *A randomized controlled trial of ginger to treat nausea and vomiting in pregnancy.* Obstet Gynecol 2004; 103:639-45.
14. Sahakian V, Rouse D, Sipes S, Rose N, Niebyl J. *Vitamin B6 is effective therapy for nausea and vomiting of pregnancy: a randomized, double-blind placebo-controlled study.* Obstet Gynecol 1991; 78 (1): 33-6.
15. Meltzer DI. *Complementary therapies for nausea and vomiting in early pregnancy.* Family Practice 2000; 17: 570-3.
16. Vutyavanich T, Wongtra-ngan S, Ruangsri R. *Pyridoxine for nausea vomiting of pregnancy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* Am J Obstet Gynecol 1995; 173 (3pt1):881-4.
17. Jewell D, Young G. *Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy.* Cochrane Database Syst Rev 2002 (1): CD000145.
18. Nageotte MP, Briggs GG, Towers CV, Asrat T. *Droperidol and diphenhydramine in the management of hyperemesis gravidarum.* Am J Obstet Gynecol 1996; 174: 1801-5.
19. Harrington RA, Hamilton CW, Brogden RN, Linkewich JA, Romankeiwicz JA, Heel RC. *Metoclopramide. An updated review of its pharmacological properties and clinical use.* Drugs 1983; 25:451-94.
20. Safari HR, Fassett MJ, Souter IC, Alsulyman OM, Goodwin TM. *The efficacy of methylprednisolone in the treatment of hyperemesis gravidarum: a randomized, double-blind, controlled study.* Am J Obstet Gynecol 1998; 179: 921-4.