

ความสัมพันธ์ระหว่างการกลืนซึ่งเกี่ยวข้องกับภาวะสมองตื่นตัวขณะหลับ กับการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารในช่วงกลางคืน ในผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นร่วมกับโรคกรดไหลย้อน



บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR) เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

The abstract and full text of theses from the academic year 2011 in Chulalongkorn University Intellectual Repository (CUIR) are the thesis authors' files submitted through the University Graduate School.

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

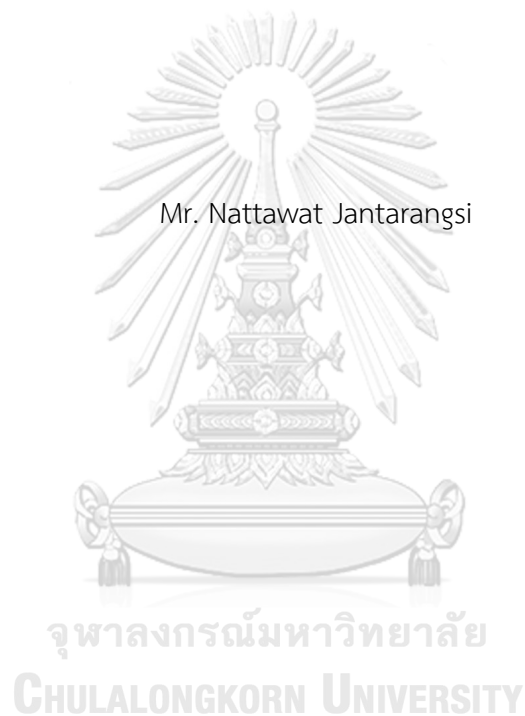
ปีการศึกษา 2560

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
**CHULALONGKORN UNIVERSITY**

Association Between Swallow - Associated Arousal and Nocturnal  
Gastroesophageal Reflux Occurrence in Patient with Coexisting Obstructive  
Sleep Apnea and Gastroesophageal Reflux Disease



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements  
for the Degree of Master of Science Program in Medicine

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2017

Copyright of Chulalongkorn University



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
**CHULALONGKORN UNIVERSITY**

หัวข้อวิทยานิพนธ์

ความสัมพันธ์ระหว่างการกลืนซึ่งเกี่ยวข้องกับภาวะสมอง  
ตื่นตัวขณะหลับ กับการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอด  
อาหารในช่วงกลางคืน ในผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจขณะ  
หลับจากการอุดกั้นร่วมกับโรคกรดไหลย้อน

โดย

นายณัฐวัฒน์ จันทร์งี

สาขาวิชา

อายุรศาสตร์

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ณัฐพงษ์ เจียมจริยธรรม

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัยเป็นส่วนหนึ่ง  
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

.....คณบดีคณะแพทยศาสตร์  
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สุทธิพงศ์ วัชรสินธุ)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....ประธานกรรมการ  
(ศาสตราจารย์ แพทย์หญิง นิจศรี ชาญณรงค์)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก  
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ณัฐพงษ์ เจียมจริยธรรม)

.....กรรมการ  
(นายแพทย์ จักรพันธ์ ชัยพรหม)

.....กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ วัฒนชัย โชตินัยวัตรกุล)

ณัฐวัฒน์ จันทร์งษ์ : ความสัมพันธ์ระหว่างการกลืนซึ่งเกี่ยวข้องกับภาวะสมองตื่นตัวขณะหลับ กับการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารในช่วงกลางคืน ในผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นร่วมกับโรคกรดไหลย้อน (Association Between Swallow - Associated Arousal and Nocturnal Gastroesophageal Reflux Occurrence in Patient with Coexisting Obstructive Sleep Apnea and Gastroesophageal Reflux Disease) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก: รศ. นพ. ณัฐพงษ์ เจียมจริยธรรม, หน้า.

ที่มา: ภาวะสมองตื่นตัวขณะหลับนั้น ทำให้เกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารช่วงเวลากลางคืนในผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นร่วมกับโรคกรดไหลย้อน หนึ่งในกลไกที่ทำให้เกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารก็คือการกลืนซึ่งไปกระตุ้นให้มีการคลายตัวของหูรูดหลอดอาหารส่วนล่าง ในผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นนั้นจะมีการกลืนในเวลากลางคืนที่เพิ่มขึ้น แต่อย่างไรก็ตามความสัมพันธ์ระหว่างการกลืนในเวลากลางคืนที่เพิ่มขึ้นกับการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารนั้นยังไม่ทราบแน่ชัด

วัตถุประสงค์ของการศึกษา: เพื่อหาถึงความสัมพันธ์ระหว่างการกลืนซึ่งเกี่ยวข้องกับภาวะสมองตื่นตัวขณะหลับ กับการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารในช่วงกลางคืน ในผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นร่วมกับโรคกรดไหลย้อน

วิธีการศึกษา: ทำการศึกษาในผู้ป่วยของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ที่มีโรคหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นร่วมกับโรคกรดไหลย้อนจำนวน 10 คน โดยทำการตรวจการนอนหลับร่วมกับการตรวจวัดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารช่วงกลางคืน

ผลการศึกษา: พบการไหลย้อนทั้งสิ้น 189 ครั้ง (การไหลย้อนของกรด ร้อยละ 11.11, การไหลย้อนที่ไม่ใช่กรด ร้อยละ 26.98 และการไหลย้อนของก๊าซ ร้อยละ 61.90) มีการกลืนทั้งสิ้น 315 ครั้ง (การกลืนลม ร้อยละ 61.27 และการกลืนน้ำลาย ร้อยละ 38.73) พบว่าการกลืนนั้นสัมพันธ์กับภาวะสมองตื่นตัวขณะหลับ โดยค่า OR 2.07 (95%CI 1.50–2.85  $p < 0.001$ ) พบว่า OR ของการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารที่เกิดตามหลังภาวะสมองตื่นตัวขณะหลับเท่ากับ 2.94 (95%CI 2.05–4.19;  $p < 0.001$ ) และการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารที่เกิดตามหลังการกลืนซึ่งเกี่ยวข้องกับภาวะสมองตื่นตัวขณะหลับ มีค่า OR เท่ากับ 0.19 (95%CI 0.08–0.40;  $p < 0.001$ )

สรุปผล: การกลืนซึ่งเกี่ยวข้องกับภาวะสมองตื่นตัวขณะหลับนั้น ไม่ได้เป็นปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารในช่วงเวลากลางคืน ในผู้ป่วยที่มีโรคหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นร่วมกับโรคกรดไหลย้อน แต่อย่างไรก็ตามภาวะสมองตื่นตัวขณะหลับนั้นเป็นหนึ่งในปัจจัยที่ทำให้เกิดการกลืน และการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารในช่วงเวลากลางคืน

ภาควิชา อายุรศาสตร์

ลายมือชื่อนิติดี .....

สาขาวิชา อายุรศาสตร์

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก .....

ปีการศึกษา 2560

# # 5974063030 : MAJOR MEDICINE

KEYWORDS: GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE, OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA, ESOPHAGEAL PH MONITORING

NATTAWAT JANTARANGSI: Association Between Swallow - Associated Arousal and Nocturnal Gastroesophageal Reflux Occurrence in Patient with Coexisting Obstructive Sleep Apnea and Gastroesophageal Reflux Disease. ADVISOR: ASSOC. PROF. NATTAPONG JAIMCHARIYATAM, M.D., pp.

Background: Respiratory arousal leads to gastroesophageal reflux (GER) in patients with coexisting obstructive sleep apnea (OSA) and gastroesophageal reflux disease (GERD). Nocturnal swallowing frequency during sleep increased in most OSA patients. Literatures have addressed swallow related lower esophageal sphincter relaxation as an important mechanism of GERD. However, the precise mechanism remains unclear.

Aims and objectives: To determine the association between swallow-associated respiratory arousal and GER in patients with coexisting OSA and GERD.

Methods: A Case-crossover study among 10 patients with known moderate-severe OSA and GERD was conducted. Participants underwent simultaneous polysomnography and esophageal manometry with pH monitoring. GER was defined as outcome. Swallow-associated respiratory arousal was assessed as the exposure individually. Estimated odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) were analyzed. P-value<0.05 defined as significance.

Results: 189 GER (11.11% acid-, 26.98% nonacid-, 61.90% gas-reflux) and 315 swallow episodes (61.27% air, 38.73% saliva) were found. Respiratory arousal was associated with swallowing (OR 2.07, 95%CI 1.50–2.85 p<0.001). The OR for a GER event following all respiratory arousal was 2.94 (95%CI 2.05–4.19; p<0.001) and following swallow-associated respiratory arousal was 0.19 (95%CI 0.08–0.40; p<0.001).

Conclusions: Swallow-associated respiratory arousal appears not to precipitate GER event in patients with coexisting OSA and GERD. Apparently nocturnal swallowing and GER share a common etiology with respiratory arousal. The precise mechanism of respiratory arousal-associated GER remains to be explored.

Department: Medicine

Student's Signature .....

Field of Study: Medicine

Advisor's Signature .....

Academic Year: 2017

## กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณทุกท่านที่มีส่วนร่วมทำให้งานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงสมความมุ่งหมาย  
หน่วยโรคระบบหายใจและภาวะวิกฤติระบบหายใจ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะ  
แพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

1. รศ.นพ.ณัฐพงษ์ เจียมจริยธรรม อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
  2. ศ.นพ.สุเทพ กลชาตวิทย์ อาจารย์ที่ปรึกษาให้ข้อเสนอแนะและความคิดเห็น
  3. ผศ.นพ.ทนายท ดิสุตจิต อาจารย์ที่ปรึกษาให้ข้อเสนอแนะและความคิดเห็น
  4. นางอัมพร ธนะวัฒน์สัจจะเสรี, นางสาวสุกมา สุขศรี และนางสาวทิพย์วรรณ  
เหมื่อนดี เจ้าหน้าที่ประจำหน่วยปฏิบัติการวิจัยและเคลื่อนไหวของระบบทางเดินอาหาร  
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
  5. นางสาวณิชฐา เหมเปา, นางสาวจิรวรรณ โมกแก้ว, นายอุดมพงษ์ สกุลทอง และ  
นางสาวจิราพร หนองขุนสาร เจ้าหน้าที่ประจำศูนย์ศูนย์นิทราเวชโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
- สุดท้ายนี้ ขอขอบพระคุณบิดา มารดา พี่ชาย น้องชาย และเพื่อนแพทย์ประจำบ้านต่อ  
ยอดที่ให้อำนาจใจตลอดเวลาที่ทำงานวิจัยนี้

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
CHULALONGKORN UNIVERSITY



## สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ญ
สารบัญรูปภาพ.....	ฎ
สารบัญแผนภูมิ.....	ฏ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ .....	ฑ
บทที่ 1 บทนำ .....	1
1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา.....	1
1.2 คำถามการวิจัย.....	3
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย .....	3
1.4 สมมุติฐาน .....	4
1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย.....	5
1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น.....	6
1.7 คำนิยามเชิงปฏิบัติการที่ใช้ในการวิจัย .....	6
1.8 รูปแบบการวิจัย .....	8
1.9 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ .....	8
1.10 ปัญหาทางจริยธรรม.....	9
1.11 ข้อจำกัดในการวิจัย.....	10
1.12 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย.....	10
1.13 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและมาตรการแก้ไข.....	11

บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	12
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	16
3.1 ระเบียบวิธีการวิจัย.....	16
3.2 เทคนิคในการสุ่มตัวอย่าง (Sample techniques).....	17
3.3 ขนาดตัวอย่าง (Sample size determination).....	17
3.4 เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย.....	18
3.5 การสังเกตและการวัด (Observation and measurement) .....	19
3.6 การรวบรวมข้อมูล (Data collection).....	19
3.7 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis).....	21
บทที่ 4 ผลการวิเคราะห์ข้อมูล.....	25
4.1 ข้อมูลทั่วไปและลักษณะพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัย.....	25
4.2 ผลการตรวจการนอนหลับและการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารช่วงกลางคืน.....	27
4.3 ผลการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่าง sleep events และการเกิดการกลืนในช่วงกลางคืน (nocturnal swallowing).....	31
4.4 ผลการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่าง sleep events และการเกิดการไหลย้อนในช่วงกลางคืน (nocturnal gastroesophageal reflux).....	31
4.5 ผลการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างการกลืนในช่วงเวลากลางคืนที่สัมพันธ์กับ sleep events และการเกิดการไหลย้อนในช่วงกลางคืน (nocturnal gastroesophageal reflux).....	32
บทที่ 5 สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ.....	39
5.1 สรุปผลการวิจัย.....	39
5.2 อภิปรายผลการวิจัย .....	40
5.3 สรุปผล.....	44
5.4 ข้อเสนอแนะ .....	44

5.5 ประโยชน์ในการนำไปใช้ .....	45
รายการอ้างอิง .....	46
ภาคผนวก.....	50
ภาคผนวก ก .....	51
ภาคผนวก ข .....	54
ภาคผนวก ค .....	61
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์ .....	64



## สารบัญตาราง

ตารางที่ 1	แสดงข้อมูลทั่วไปและลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย .....	26
ตารางที่ 2	ผลการตรวจการนอนหลับ (polysomnography) และการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารช่วงกลางคืน (esophageal impedance and pH monitoring).....	28
ตารางที่ 3	แสดงการกลืนในช่วงเวลากลางคืน และการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารช่วงเวลากลางคืน โดยแบ่งเป็นร้อยละ ตามระยะการนอนหลับต่าง ๆ (sleep stages) .....	28
ตารางที่ 4	ผลการตรวจการนอนหลับและการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารช่วงกลางคืน แยกตามรายบุคคล .....	29
ตารางที่ 5	ความสัมพันธ์ระหว่าง sleep events และการเกิดการกลืนในช่วงกลางคืน (nocturnal swallowing).....	33
ตารางที่ 6	ความสัมพันธ์ระหว่าง sleep events และการเกิดการไหลย้อนในช่วงกลางคืน (nocturnal gastroesophageal reflux) .....	33
ตารางที่ 7	ความสัมพันธ์ระหว่างการกลืนในช่วงเวลากลางคืนที่สัมพันธ์กับ sleep events และการเกิดการไหลย้อนในช่วงกลางคืน (nocturnal gastroesophageal reflux).....	34

## สารบัญรูปภาพ

- ภาพที่ 1 แสดงการกำหนดช่วงเวลาที่ทำการวิเคราะห์ข้อมูลโดยแบ่งเป็น case period และ control period ในช่วง case period จะดูว่ามีการเกิดการกลืนซึ่งเกี่ยวข้องกับภาวะสมองตื่นตัว (swallow-associated arousal) ที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารตามข้อกำหนดหรือไม่ (เกิดขึ้นภายในระยะเวลา 30 วินาที) ส่วนในช่วง control period ที่ 5 และ 10 นาทีหลังจาก case period จะดูว่ามีเกิดการกลืนซึ่งเกี่ยวข้องกับภาวะสมองตื่นตัว หรือไม่..... 22
- ภาพที่ 2 แสดงห้องที่ใช้ในการตรวจการนอนหลับและการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหาร . 23
- ภาพที่ 3 แสดงอุปกรณ์ที่มีประจำห้องตรวจ ได้แก่ เครื่องตรวจการนอนหลับ (Polysmith®) เครื่องวัดความดันโลหิต, เครื่องวัดชีพจรและระดับออกซิเจนในร่างกาย, เครื่องช่วยหายใจแรงดันสองระดับ (Bi-level positive airway pressure) และเครื่องตรวจวัดการเกิดการไหลย้อน..... 23
- ภาพที่ 4 แสดงสายที่ใช้ในการวัดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหาร โดยมีขนาดเส้นผ่าศูนย์กลาง 1.6 มิลลิเมตร..... 24
- ภาพที่ 5 แสดงการติดอุปกรณ์ที่ใช้ในการตรวจการนอนหลับและการตรวจการไหลย้อน โดยจะมีการติดสายตรวจที่บริเวณศีรษะและหน้าอก มีการใส่สายที่รูจมูกด้านนอก มีการรัดสายที่หน้าอกเพื่อวัดการขยับของทรวงอก มีการใส่สายตรวจวัดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารทางรูจมูกโดยปลายสายจะอยู่ที่เหนือต่อหลอดอาหารด้านล่าง 5 เซนติเมตร . 24
- ภาพที่ 6 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างภาวะตื่นตัวของสมองขณะหลับ (respiratory arousal) และการกลืนลมในช่วงเวลากลางคืน (nocturnal air swallowing) พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของความต่างศักย์ทิศทางจากข้างบนลงข้างล่าง โดยมีการตื่นตัวของสมองขณะหลับเกิดขึ้นภายในระยะเวลา 30 วินาทีก่อนที่มีการกลืนลม ..... 35
- ภาพที่ 7 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างภาวะตื่นตัวของสมองขณะหลับ (respiratory arousal) และการกลืนน้ำลายในช่วงเวลากลางคืน (nocturnal saliva swallowing) พบว่ามีการลดลงของความต่างศักย์ทิศทางจากข้างบนลงข้างล่าง โดยมีการตื่นตัวของสมองขณะหลับเกิดขึ้นภายในระยะเวลา 30 วินาทีก่อนที่มีการกลืนน้ำลาย ..... 35

- ภาพที่ 8 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างภาวะตื่นตัวของสมองขณะหลับ (respiratory arousal) และการไหลย้อนของกรด (acid reflux) พบว่ามีการลดลงของความต่างศักย์ทิศทางจากข้างล่างขึ้นข้างบน และมีการลดลงของ pH ต่ำกว่า 4 โดยมีการตื่นตัวของสมองขณะหลับเกิดขึ้นภายในระยะเวลา 30 วินาทีก่อนที่มีการไหลย้อนของกรด ..... 36
- ภาพที่ 9 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างภาวะตื่นตัวของสมองขณะหลับ (respiratory arousal) และการไหลย้อนที่ไม่ใช่กรด (non-acid reflux) พบว่ามีการลดลงของความต่างศักย์ และมีค่า pH ไม่ต่ำกว่า 4 โดยมีการตื่นตัวของสมองขณะหลับเกิดขึ้นภายในระยะเวลา 30 วินาทีก่อนที่มีการไหลย้อนที่ไม่ใช่กรด..... 36
- ภาพที่ 10 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างภาวะตื่นตัวของสมองขณะหลับ (respiratory arousal) และการไหลย้อนของก๊าซ (gas reflux) พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของความต่างศักย์ โดยมีการตื่นตัวของสมองขณะหลับเกิดขึ้นภายในระยะเวลา 30 วินาทีก่อนที่มีการไหลย้อนของก๊าซ ..... 37
- ภาพที่ 11 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างการกลืนซึ่งเกี่ยวข้องกับภาวะสมองตื่นตัวขณะหลับ (swallow-associated arousal) กับการเกิดการไหลย้อนในช่วงกลางคืน (nocturnal gastroesophageal reflux) โดยการกลืนที่มีภาวะสมองตื่นตัวขณะหลับ (respiratory arousal) เกิดก่อนขึ้นภายในระยะเวลา 30 วินาที จะเรียกว่าเป็นการกลืนซึ่งเกี่ยวข้องกับภาวะสมองตื่นตัวขณะหลับ (swallow-associated arousal)..... 38

## สารบัญแผนภูมิ

แผนภูมิที่ 1 แสดงกรอบแนวคิดในการวิจัย .....	5
---	---



## คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

OSA = obstructive sleep apnea

GER = gastroesophageal reflux

GERD = gastroesophageal reflux disease

CPAP = continuous positive airway pressure

TLESR = transient lower esophageal sphincter relaxation

PSG = polysomnography

AHI = apnea-hypopnea index

RDI = respiratory disturbance index

BMI = body mass index

HR = hour

OR = odds ratio

CI = confidence interval

REM = rapid eye movement

NREM = non-rapid eye movement





## บทที่ 1

### บทนำ

#### 1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

โรคกรดไหลย้อน (gastroesophageal reflux disease) คือภาวะที่เกิดจากกรดหรือน้ำย่อยไหลย้อนจากบริเวณกระเพาะอาหารกลับเข้าไปในหลอดอาหารผ่านทางหูรูดด้านล่างของหลอดอาหาร (lower esophageal sphincter) แล้วทำให้เกิดอาการ หรือทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนตามมา<sup>(1)</sup> อาการที่พบบ่อย ได้แก่ แสบร้อนลิ้นปี่ (epigastrium burning) หรือหน้าอก (heart burn) และมีอาการไหลย้อนขึ้นมาที่คอโดยเฉพาะเวลานอนหลับ (regurgitation) เป็นต้น อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยบางรายอาจจะไม่มีอาการและในบางรายอาจพบภาวะแทรกซ้อนของกรดไหลย้อนอื่น เช่น หลอดอาหารอักเสบ (esophagitis) หลอดอาหารตีบ (esophageal stricture) เยื่อหูหลอดอาหาร เปลี่ยนเป็นเยื่อชนิดที่คล้ายเยื่อของลำไส้ (Barrett's esophagus) ภาวะมีเลือดออกจากแผลในหลอดอาหาร (esophageal bleeding) และมะเร็งหลอดอาหาร (esophageal adenocarcinoma) เป็นต้น ในการวินิจฉัยโรคกรดไหลย้อนนั้น (gastroesophageal reflux disease) จะมีการตรวจและเครื่องมือช่วยในการตรวจวินิจฉัย ได้แก่ การส่องกล้องตรวจในทางเดินอาหารส่วนต้น (upper gastrointestinal endoscopy)<sup>(2)</sup> การตรวจวัดกรดในหลอดอาหารตลอดเวลา 24 ชั่วโมง (24 hour esophageal pH monitoring) โดยทำการตรวจวัดระยะเวลาที่กรดไหลย้อนเข้ามาสัมผัสกับเยื่อผิวของหลอดอาหาร (esophageal acid exposure) แต่เนื่องจากการตรวจดังกล่าวสามารถตรวจวัดได้เฉพาะการไหลย้อนของกรด ซึ่งในความเป็นจริงแล้วอาจมีการไหลย้อนของสิ่งที่ไม่ใช่กรดร่วมด้วย จึงมีการตรวจอีกชนิดโดยทำการตรวจวัดความต่างศักย์ของหลอดอาหาร (impedance monitoring) โดยจะช่วยดูการไหลย้อนของสิ่งที่เป็กรด สิ่งที่ไม่เป็กรด รวมถึงก๊าซร่วมด้วย

ภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น (obstructive sleep apnea : OSA) เป็นปัญหาและโรคของการนอนหลับที่พบบ่อย ในคนอายุ 30-35 ปี พบว่าความชุกอยู่ระหว่างร้อยละ 9 – 26 ในประชากรอเมริกัน<sup>(3)</sup> ในประเทศไทยพบได้ประมาณร้อยละ 4 ในเพศชายและร้อยละ 2 ในเพศหญิง โดยสาเหตุที่เกิดการอุดกั้นอาจจะเกิดจากมีรอยโรคในทางเดินหายใจส่วนบน เช่น มีก้อนเนื้อองกหรือโพรงจมูกอุดกั้นหรือผิดปกติ เป็นต้น หรือไม่พบรอยโรคที่อุดกั้นทางเดินหายใจชัดเจน เช่น โรคทางระบบประสาทหรือกล้ามเนื้อ โรคอ้วน เป็นต้น อาการนอนกรนเป็นอาการที่บ่งบอกถึงการอุดกั้นในทางเดินหายใจส่วนบน ซึ่งมีความสัมพันธ์โดยตรงต่อภาวะหยุดหายใจขณะหลับ ภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นนี้เป็นภาวะที่มีการอุดกั้นในทางเดินหายใจมากจนกระทั่งทำให้เกิดการหยุดหายใจเป็นพักๆ ขณะนอนหลับ ภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น มีผลกระทบต่อ

สุขภาพ คือเมื่อเกิดการหยุดหายใจขณะหลับ จะทำให้ผู้ป่วยนอนหลับได้ไม่สนิท มีการสะดุ้งตื่นเป็นพักๆ ส่งผลให้นอนหลับได้ไม่เต็มที่ ดังนั้นผู้ป่วยที่มีภาวะนี้จะมีแนวโน้มที่จะทำงานได้ไม่เต็มที่นัก เนื่องจากมีอาการง่วงมากผิดปกติในเวลากลางวัน (excessive daytime sleepiness) และมีแนวโน้มที่จะเกิดอุบัติเหตุในท้องถนน และในโรงงานอุตสาหกรรมได้ง่ายเมื่อเทียบกับคนปกติ เนื่องจากการหลับในขณะขับซั้รถ และขณะทำงานกับเครื่องจักรกล นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นนั้นมีอัตราเสี่ยงสูงที่จะเป็นโรคอื่น ๆ หลายโรค ได้แก่ โรคความดันโลหิตสูง, กล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันจากการขาดเลือด, ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ, โรคของหลอดเลือดในสมอง นอกจากนี้ในผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการสำคัญในขณะหลับ ซึ่งเป็นอาการที่คล้ายกับที่พบในโรคกรดไหลย้อนได้ การตรวจวินิจฉัยด้วยการตรวจการนอนหลับ (polysomnography : PSG) ซึ่งการตรวจดังกล่าวสามารถบันทึกระยะต่าง ๆ ของการนอนหลับ (stage of sleep) และการเกิดเหตุการณ์ที่เกี่ยวข้องกับการหายใจ (respiratory event) ในช่วงที่หลับได้

ในขณะหลับร่างกายมีสรีรวิทยาในการเกิดกรดไหลย้อนได้แก่ มีการหลั่งของกรดมากที่สุดในช่วงเวลา 20.00 นาฬิกา ถึง 01.00 นาฬิกา ภาวะเพาะอาหารเคลื่อนไหวน้ำขาลง ไม่มีการหลั่งน้ำลาย มีการลดลงของแรงบีบตัวของหูรูดหลอดอาหารส่วนบน แรงบีบตัวของหูรูดหลอดอาหารส่วนล่างเพิ่มมากขึ้นและไม่พบการคลายตัวของหูรูดหลอดอาหารส่วนล่างในขณะ stable sleep แต่พบมากขึ้นขณะที่มีการตื่นตัวขณะนอนหลับ (arousal)<sup>(4)</sup> ทำให้เกิดการไหลย้อนของน้ำย่อยหรือกรดเข้ามาในหลอดอาหาร หรืออาจเกิดจากการกลืนซึ่งไปกระตุ้นการคลายตัวของหูรูดหลอดอาหารส่วนล่าง (swallow induced transient relaxation of lower esophageal sphincter)<sup>(5)</sup>

มีการศึกษาพบว่าความชุกของโรคกรดไหลย้อนมากขึ้นในผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น<sup>(6)</sup> โดยความสัมพันธ์ระหว่างทั้งสองโรคนั้น อาจมีสาเหตุมาจากทั้งผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นและในผู้ป่วยกรดไหลย้อนมักจะมีปัจจัยเสี่ยงร่วมกัน เช่น ภาวะอ้วน เพศชาย อายุมาก และการดื่มสุรา เป็นต้น แต่เนื่องจากร่างกายมีการเปลี่ยนแปลงของสรีรวิทยาในช่วงที่มีการนอนหลับจึงเป็นที่มาของศึกษานี้ที่มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการกลืนซึ่งเกี่ยวข้องกับภาวะสมองตื่นตัวขณะนอนหลับ กับการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารในช่วงกลางคืน ในผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นร่วมกับโรคกรดไหลย้อน

เนื่องจากในขณะที่มีการตื่นตัวขณะนอนหลับนั้นอาจจะมีการกลืนเกิดขึ้น ซึ่งอาจจะไปกระตุ้นให้มีการคลายตัวของหูรูดหลอดอาหารส่วนล่าง และมีการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารตามมา ซึ่งการเปลี่ยนแปลงในช่วงเวลาดังกล่าวอาจมีความสัมพันธ์กับการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหาร ในผู้ป่วยโรคหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นได้

## 1.2 คำถามการวิจัย

คำถามหลัก (Primary research question)

ในช่วงเวลาที่มีการนอนหลับของผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นร่วมกับมีโรคกรดไหลย้อนนั้น การกลืนซึ่งเกี่ยวข้องกับภาวะสมองตื่นตัวขณะหลับ (swallow-associated arousal) เป็นปัจจัยเสี่ยงให้เกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารช่วงกลางคืน (nocturnal gastroesophageal efflux) ใช่หรือไม่

คำถามรอง (Secondary research question)

1. ในช่วงเวลาที่มีการนอนหลับของผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นร่วมกับมีโรคกรดไหลย้อนนั้นพบว่าการคลายตัวของหูรูดหลอดอาหารส่วนล่าง (transient-relaxation of lower esophageal sphincter) เป็นปัจจัยเสี่ยงให้เกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารช่วงกลางคืน (nocturnal gastroesophageal efflux) ใช่หรือไม่

2. ในช่วงเวลาที่มีการนอนหลับของผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นร่วมกับมีโรคกรดไหลย้อนนั้นพบว่าการตื่นตัวขณะนอนหลับ (arousal) เป็นปัจจัยเสี่ยงให้เกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารช่วงกลางคืน (nocturnal gastroesophageal efflux) ใช่หรือไม่

3. ในช่วงเวลาที่มีการนอนหลับของผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นร่วมกับมีโรคกรดไหลย้อนนั้นพบว่าการหยุดหายใจ (apnea) การหายใจแผ่ว (hypopnea) และการตื่น (awakening) นั้นเป็นปัจจัยเสี่ยงให้เกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารช่วงกลางคืน (nocturnal gastroesophageal efflux) ใช่หรือไม่

4. ในช่วงเวลาที่มีการนอนหลับของผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นร่วมกับมีโรคกรดไหลย้อนนั้นพบว่าการตื่นตัวขณะนอนหลับ (arousal) เป็นปัจจัยเสี่ยงให้เกิดการกลืนในช่วงเวลากลางคืน (nocturnal swallowing) ใช่หรือไม่

5. ในช่วงเวลาที่มีการนอนหลับของผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นร่วมกับมีโรคกรดไหลย้อนนั้นพบว่าการหยุดหายใจ (apnea) การหายใจแผ่ว (hypopnea) และการตื่น (awakening) นั้นเป็นปัจจัยเสี่ยงให้เกิดการกลืนในช่วงเวลากลางคืน (nocturnal swallowing) ใช่หรือไม่

6. ความแตกต่างของระยะการนอนหลับ (sleep stage) มีผลต่อการกลืนขณะหลับใช่หรือไม่

## 1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. เพื่อศึกษาปัจจัยเสี่ยงของการกลืนซึ่งเกี่ยวข้องกับภาวะสมองตื่นตัว (swallow-associated arousal) ต่อการเกิดการไหลย้อนของสิ่งต่าง ๆ ทั้งที่เป็นกรดและไม่เป็นกรด เข้ามาใน

หลอดอาหารช่วงกลางคืน (nocturnal acid and non-acid gastroesophageal reflux) ในผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น (obstructive sleep apnea) ร่วมกับมีโรคกรดไหลย้อน

2. เพื่อศึกษาปัจจัยเสี่ยงของการคลายตัวของหูรูดหลอดอาหารส่วนล่าง (transient relaxation of lower esophageal sphincter) ต่อการเกิดการไหลย้อนของสิ่งต่าง ๆ ทั้งที่เป็นกรดและไม่เป็นกรดเข้ามาในหลอดอาหารช่วงกลางคืน (nocturnal acid and non-acid gastroesophageal reflux) ในผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น (obstructive sleep apnea) ร่วมกับมีโรคกรดไหลย้อน

3. เพื่อศึกษาปัจจัยเสี่ยงของการตื่นตัวขณะนอนหลับ (arousal) ต่อการเกิดการไหลย้อนของสิ่งต่าง ๆ ทั้งที่เป็นกรดและไม่เป็นกรดเข้ามาในหลอดอาหารช่วงกลางคืน (nocturnal acid and non-acid gastroesophageal reflux) ในผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น (obstructive sleep apnea) ร่วมกับมีโรคกรดไหลย้อน

4. เพื่อศึกษาปัจจัยเสี่ยงของความผิดปกติของการหายใจขณะหลับอื่น ๆ (ได้แก่ apnea, hypopnea and awakening) ต่อการเกิดการไหลย้อนของสิ่งต่าง ๆ ทั้งที่เป็นกรดและไม่เป็นกรดเข้ามาในหลอดอาหารช่วงกลางคืน (nocturnal acid and non-acid gastroesophageal reflux) ในผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น (obstructive sleep apnea) ร่วมกับมีโรคกรดไหลย้อน

5. เพื่อศึกษาปัจจัยเสี่ยงของการตื่นตัวขณะนอนหลับ (arousal) ต่อการกลืนในช่วงเวลากลางคืน (nocturnal swallowing) ในผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น (obstructive sleep apnea) ร่วมกับมีโรคกรดไหลย้อน

6. เพื่อศึกษาปัจจัยเสี่ยงของการตื่นตัวอื่น ๆ (ได้แก่ apnea, hypopnea and awakening) ต่อการกลืนในช่วงเวลากลางคืน (nocturnal swallowing) ในผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น (obstructive sleep apnea) ร่วมกับมีโรคกรดไหลย้อน

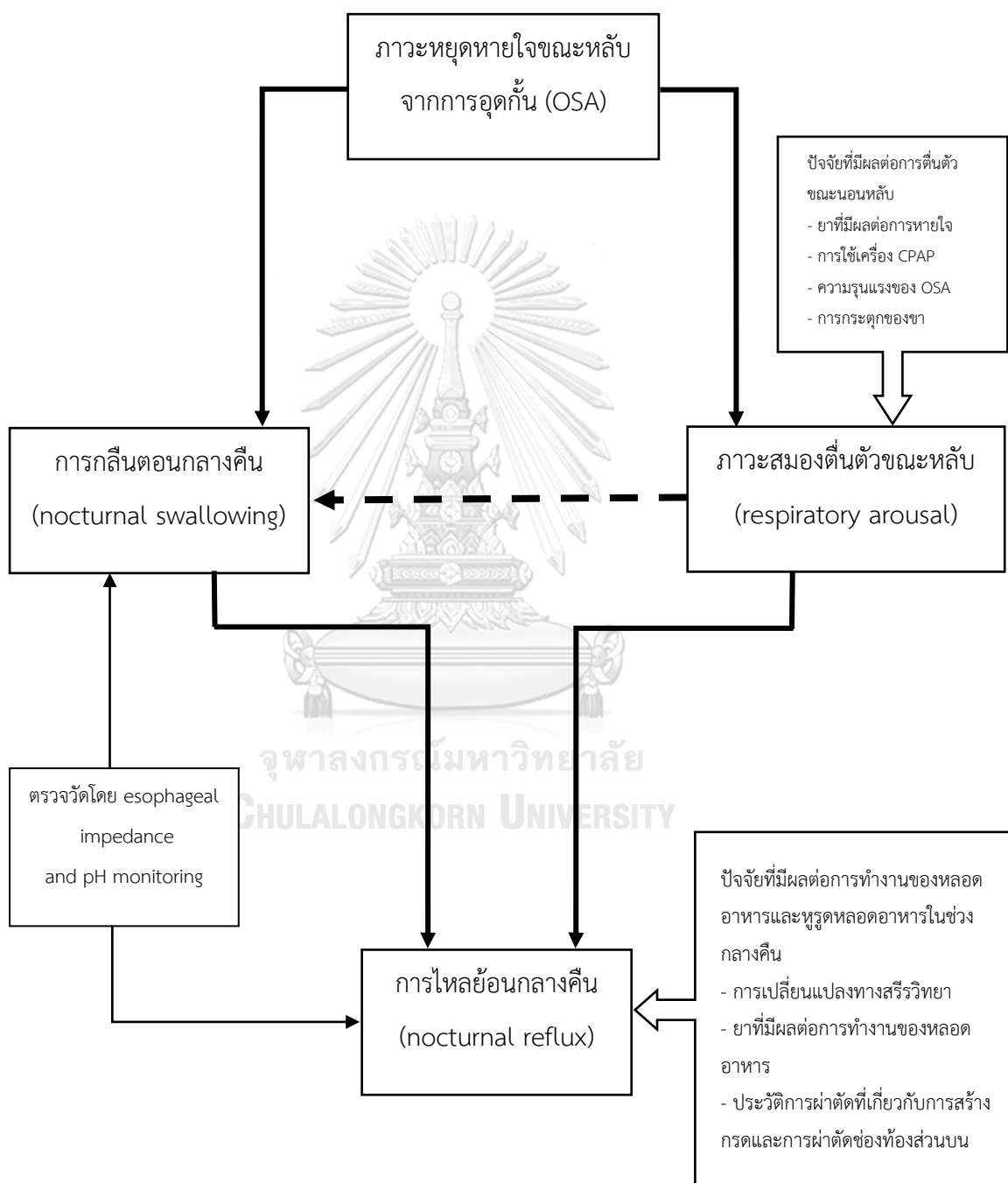
7. เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของระยะต่าง ๆ ของการนอนหลับ (sleep stage) ต่อการเกิดการกลืนขณะหลับ

#### 1.4 สมมุติฐาน

การกลืนซึ่งเกี่ยวข้องกับภาวะสมองตื่นตัวขณะหลับ (swallow-associated arousal) เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดการไหลย้อนของสิ่งต่าง ๆ ทั้งที่เป็นกรดและไม่เป็นกรดเข้ามาในหลอดอาหารช่วงกลางคืน (nocturnal acid and non-acid gastroesophageal reflux) ในผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น (obstructive sleep apnea) ร่วมกับมีโรคกรดไหลย้อน

## 1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย

แผนภูมิที่ 1 แสดงกรอบแนวคิดในการวิจัย



## 1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น

โรคประจำตัวอื่น ๆ ของผู้ที่เข้าร่วมในการศึกษา และยารักษาโรคประจำตัวอื่น ๆ ของผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษานั้น ไม่ได้เป็นปัจจัยรบกวนต่อการตรวจการนอนหลับ หรือตรวจการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหาร

ผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวรุนแรง และอันตรายถึงชีวิต เช่น โรคมะเร็งระยะสุดท้าย, โรคหัวใจล้มเหลวที่รุนแรง หรือ ผู้ป่วยที่ช่วยเหลือตัวเองไม่ได้ เป็นต้น จะไม่ได้รับการพิจารณาเข้าร่วมในงานวิจัยนี้

## 1.7 คำนิยามเชิงปฏิบัติการที่ใช้ในการวิจัย

การวินิจฉัยภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น อ้างอิงตามนิยามของ American Academy of sleep Medicine<sup>(7)</sup> โดยต้องมีข้อ 1 หรือข้อ 2 ร่วมกับข้อ 3

1.1 มีอาการรบกวนนอนตอนกลางคืนมาก ซึ่งไม่สามารถอธิบายได้จากสาเหตุอื่น

1.2 มีอาการเหล่านี้อย่างน้อย 2 ข้อ ซึ่งไม่สามารถอธิบายได้จากสาเหตุอื่น

- สะดุ้งขณะนอนหลับ (choking or gasping)

- ตื่นนอนบ่อย ๆ

- ไม่สดชื่นตอนตื่นนอน

- มีอาการอ่อนเพลียระหว่างวัน

- สมาธิลดลง

1.3 ผลตรวจการนอนหลับ Polysomnography มีค่า AHI หรือ RDI มากกว่าหรือเท่ากับ 5 ครั้งต่อชั่วโมง

2. ระดับความรุนแรงของภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น อ้างอิงตามนิยามของ American Academy of Sleep Medicine โดยประเมินจากค่าดัชนีการหายใจอุดกั้น (Respiratory disturbance index, RDI) ซึ่งจะดูความถี่ในการเกิดการหยุดหายใจ (apnea) การหายใจแผ่ว (hypopnea) การหายใจอุดกั้น (RERA) โดยแบ่งระดับความรุนแรงของภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น ดังนี้<sup>(7)</sup>

2.1 ระดับน้อย คือ Respiratory disturbance index (RDI) 5 - 14.9 ครั้งต่อชั่วโมง

2.2 ระดับปานกลาง คือ Respiratory disturbance index (RDI) 15 - 30 ครั้งต่อชั่วโมง

2.3 ระดับรุนแรง คือ Respiratory disturbance index (RDI) มากกว่า 30 ครั้งต่อชั่วโมง

3. การหยุดหายใจ (apnea) หมายถึง มีการลดลงของการไหลของอากาศมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 90 เป็นเวลานานมากกว่าหรือเท่ากับ 10 วินาที

4. การหายใจแผ่ว (hypopnea) หมายถึง มีการลดลงของการไหลของอากาศมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 30 เป็นเวลานานมากกว่าหรือเท่ากับ 10 วินาที และมีการลดลงของระดับออกซิเจนในเลือดมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 3 จากเดิม หรือร่วมกับมีความสัมพันธ์กับการตื่นตัวขณะนอนหลับของสมอง

5. การหายใจถูกรบกวน (RERA) หมายถึง มีการเพิ่มขึ้นของแรงที่ใช้ในการหายใจ (respiratory effort) หรือมีการแบนลงของกราฟความดันที่วัดทางจมูก (nasal pressure) เป็นเวลานานมากกว่าหรือเท่ากับ 10 วินาที โดยมีการเกิดการตื่นตัวขณะนอนหลับของสมองตามมา ซึ่งลักษณะดังกล่าวเข้าไม่ได้กับการหยุดหายใจหรือการหายใจแผ่ว

6. การตื่นตัวขณะนอนหลับ (arousal) หมายถึงมีการเปลี่ยนแปลงของความถี่คลื่นไฟฟ้าสมองซึ่งประกอบด้วยแอลฟาและบีตา หรือมีความถี่มากกว่า 16 Hz เป็นเวลา 3 - 15 วินาที และผู้ป่วยต้องไม่รู้สึกตัว

7. Epworth daytime Sleepiness Scale (ESS) แบบประเมินความง่วงนอนกลางวัน ประกอบด้วยคำถาม 8 ข้อ คะแนนรวมตั้งแต่ 0 ถึง 24 คะแนน

7.1. คะแนน 0 - 9 หมายถึง ระดับความง่วงนอนกลางวันอยู่ในระดับค่าเฉลี่ยทั่วไปของคนปกติ

7.2. คะแนน 10 - 15 หมายถึง ระดับความง่วงนอนกลางวันอยู่ในระดับมากกว่าคนปกติ

7.3. คะแนน 16 - 24 หมายถึง ระดับความง่วงนอนกลางวันอยู่ในระดับมากกว่าคนปกติช่วงปานกลางถึงรุนแรง

8. อาการเฉพาะของกรดไหลย้อน ประกอบด้วย อาการแสบร้อนหน้าอกและอาการเรอเปรี้ยว

9. การวินิจฉัยโรคกรดไหลย้อน อ้างอิงตาม American Journal of Gastroenterology โดยใช้ Gold standard คือการตรวจ ambulatory pH monitoring ซึ่งจะดู 6 อย่าง ได้แก่ Percent total time pH <4, Percent upright time pH <4, Percent supine time pH <4, Number of reflux episodes, Number of reflux episodes  $\geq 5$  min, longest reflux episode (minutes) โดยจะให้คะแนนในแต่ละส่วนรวมแล้วเรียกว่า Composite pH score หรือ DeMeester score ซึ่งถ้าค่านี้มากกว่าหรือเท่ากับ 14.72 แสดงว่ามี reflux จริง<sup>(8)</sup>

10. การไหลย้อนของกรด (acid reflux) หมายถึงการที่มีการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารซึ่งมีผลให้ค่า pH ในหลอดอาหารน้อยกว่า 4

11. การไหลย้อนของของเหลว หมายถึง การที่ค่าความต้านทานในหลอดอาหารอย่างน้อย 3 ตำแหน่งสุดท้าย มีการลดลงมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 จากค่าพื้นฐาน<sup>(9)</sup>

12. การไหลย้อนของก๊าซ หมายถึง การที่มีการเพิ่มขึ้นของค่าความต้านทานในหลอดอาหารอย่างรวดเร็ว (3,000 โอห์มต่อวินาที) ของ 2 ตำแหน่งที่อยู่ติดกัน โดยต้องไม่มีการกลืน

13. การกลืนซึ่งไปกระตุ้นการคลายตัวของหูรูดหลอดอาหารส่วนล่าง (swallow induced transient relaxation of lower esophageal sphincter) หมายถึง การที่มีการไหลย้อนของกรด หรือ ของเหลว หรือก๊าซ โดยมีการกลืนนำมาก่อน

14. การคลายตัวของหูรูดหลอดอาหารส่วนล่าง (transient relaxation of lower esophageal sphincter) หมายถึง การที่มีการไหลย้อนของกรด หรือ ของเหลว หรือก๊าซ โดยไม่มีการกลืนนำมาก่อน

15. การกลืน หมายถึง การกลืนของเหลว หรือก๊าซ ซึ่งตรวจวัดได้จากการที่ค่าความต้านทานในหลอดอาหารอย่างน้อย 3 ตำแหน่ง มีการลดลงมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 จากค่าพื้นฐาน โดยทิศทางจากหลอดอาหารส่วนต้นไปส่วนปลาย (ของเหลว) หรือ การที่มีการเพิ่มขึ้นของค่าความต้านทานในหลอดอาหาร อย่างรวดเร็ว (3,000 โอห์มต่อวินาที) ของ 2 ตำแหน่งที่อยู่ติดกัน โดยทิศทางจากหลอดอาหารส่วนต้นไปส่วนปลาย (ก๊าซ)

### 1.8 รูปแบบการวิจัย

การวิจัยแบบ Observational study แบบ case-crossover study เพื่อใช้ในการดูความสัมพันธ์ระหว่างการกลืนซึ่งเกี่ยวข้องกับภาวะสมองตื่นตัวขณะหลับ (swallow-associated arousal) กับการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารในช่วงกลางคืน ในผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นร่วมกับโรคกรดไหลย้อน

### 1.9 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ

1. เก็บข้อมูลจากฐานข้อมูลผู้ป่วยที่มารับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ในช่วงปี พ.ศ. 2555 - 2561 โดยต้องเป็นผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น obstructive sleep apnea ร่วมกับโรคกรดไหลย้อน โดยต้องมีการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารช่วงกลางคืนอย่างน้อยหนึ่งครั้ง จากนั้นทำการสุ่มตัวอย่างโดยวิธีตารางเลขสุ่ม (Random number table)

2. หลังจากทำการสุ่มตัวอย่าง ทำการพิจารณาคัดเลือกผู้เข้าร่วมการศึกษาตามเกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าการศึกษา (inclusion criteria) และทำการคัดออกตามเกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยออกจากการศึกษา (exclusion criteria)

3. ให้ข้อมูลเกี่ยวกับวัตถุประสงค์ของการศึกษา ประโยชน์ที่จะได้รับจากการศึกษา ขั้นตอน และวิธีการตรวจรวมถึงผลกระทบที่อาจเกิดขึ้น โดยมีแบบฟอร์มให้ข้อมูลแก่ผู้ป่วย (information sheet) เมื่อผู้ป่วยยินยอมเข้ารับการศึกษาดังกล่าวต้องทำการเซ็นยินยอมในหนังสือยินยอมเข้าร่วมการวิจัย (consent form)



4. ทำการนัดหมายวันที่ต้องมารับการตรวจ เพื่อกำหนดวันที่จะทำการหยุดยาที่มีผลต่อการนอนหลับและยาที่มีผลต่อการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหาร
5. ทบทวนรายชื่อยาที่ผู้เข้าร่วมวิจัยรับประทานทั้งหมด เพื่อทำการหยุดยาที่มีผลต่อการนอนหลับและยาที่มีผลต่อการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหาร อย่างน้อย 7 วันก่อนเข้ารับการตรวจ
6. ทำการเก็บข้อมูลพื้นฐานในวันที่มารับการตรวจ โดยใช้แบบบันทึกข้อมูล
7. ผู้วิจัยจะเป็นผู้ทำการใส่สายการตรวจ esophageal impedance and pH monitoring ซึ่งใช้อุปกรณ์รุ่น CATH VersaFlex Z No.955907 โดยใส่เข้าทางรูจมูกข้างใดข้างหนึ่งของผู้ป่วย ก่อนใส่จะมีการหล่อลื่นสายด้วยเจลหล่อลื่นทางการแพทย์ ยี่ห้อ K-Y jelly เพื่อลดการเสียดสีบริเวณเยื่อจมูกและลำคอซึ่งอาจจะทำให้เกิดอาการเจ็บได้ โดยให้ปลายสายอยู่ในหลอดอาหารบริเวณเหนือต่อหลอดหลอดอาหารส่วนล่างเป็นระยะทาง 5 เซนติเมตร (ตำแหน่งความลึกของหลอดหลอดอาหารส่วนล่างและตำแหน่งสายที่ใส่ ได้จากการตรวจ esophageal manometry เดิมของผู้ป่วย ก่อนที่จะได้เข้าร่วมงานวิจัยนี้)
8. ทำการตรวจการนอนหลับ (polysomnography) ร่วมกับการตรวจวัดการไหลย้อนของกรดเข้ามาในหลอดอาหาร (esophageal pH monitoring) และการไหลย้อนทั้งที่เป็นกรดและไม่เป็นกรดเข้ามาในหลอดอาหารโดยดูจากการเปลี่ยนแปลงของความต้านทานในหลอดอาหาร (esophageal impedance) ซึ่งใช้เครื่องรุ่น CATH Versaflex Z No.955907 โดยจะต่อกับ multiplex เพื่อบันทึกการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหาร (reflux) และต่อเข้ากับฮาร์ดแวร์ easy III PSG ซึ่งมีช่อง DC 8 ช่อง โดยจะรวบรวมข้อมูลทั้งหมดเพื่อนำไปวิเคราะห์ในโปรแกรม Polysmith version 7

### 1.10 ปัญหาทางจริยธรรม

1. อาสาสมัครทุกคนที่เข้าร่วมงานวิจัยนี้จะได้รับการชักชวนให้เข้าร่วมโดยสมัครใจ โดยมีขั้นตอนตามมาตรฐาน ได้แก่ มีเอกสาร Information sheet ให้แก่อาสาสมัคร เพื่อให้ศึกษาจนเข้าใจ และมีอิสระอย่างเต็มที่ที่จะตัดสินใจเข้าร่วมหรือปฏิเสธไม่เข้าร่วม หรือแม้เข้าร่วมแล้วก็มีสิทธิที่จะถอนตัวจากโครงการวิจัยโดยไม่ต้องชดใช้ค่าเสียหาย หรือถูกละเลยการดูแลรักษาในกรณีที่เป็นผู้ป่วย โดยไม่ว่าอาสาสมัครจะเข้าร่วมงานวิจัยหรือไม่ก็จะได้รับการดูแลจากแพทย์เจ้าของไข้เช่นเดิมตามปกติ
2. โครงการวิจัยยังแสดงการเคารพในความเป็นส่วนตัวและรักษาความลับ (privacy and confidentiality) โดยไม่เปิดเผยรายชื่อของผู้เข้าร่วมงานวิจัย เปิดเผยเฉพาะผลวิจัยเท่านั้น
3. การหยุดยาที่มีผลต่อโรคกรดไหลย้อนเป็นเวลาอย่างน้อย 7 วันก่อนเข้ารับการตรวจนั้น อาจทำให้เกิดอาการของโรคกรดไหลย้อนได้ ได้แก่ อาการแสบร้อนหน้าอกหรือเรอเปรี้ยว แต่อย่างไร

ก็ตามอาการดังกล่าวเป็นอาการที่ไม่มีอันตรายรุนแรงและอาจไม่เกิดขึ้น มีหลายการศึกษาที่ทำการศึกษาความสัมพันธ์ของการนอนหลับและการเกิดกรดไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารก็ได้ทำการหยุดยาดังกล่าวก่อนเข้ารับการตรวจ โดยไม่พบว่ามีความอันตรายต่ออาสาสมัครเช่น การศึกษาของ Shephred<sup>(10)</sup>, การศึกษาของ Yang<sup>(11)</sup>, การศึกษาของ Dickman<sup>(12)</sup>

### 1.11 ข้อจำกัดในการวิจัย

การวิจัยนี้ต้องให้อาสาสมัครรับการตรวจ Polysomnography ร่วมกับการใส่สายเพื่อทำ pH monitoring และ impedance ซึ่งอาจก่อให้เกิดอาการเจ็บหรือระคายเคืองจมูกและในคอขณะใส่สายตรวจ นอกจากนี้อาจก่อให้เกิดความวิตกกังวลต่อการตรวจ ดังนั้นอาสาสมัครอาจไม่สามารถทำการตรวจดังกล่าวจนจบได้ อีกทั้งการตรวจต้องใช้เวลาประมาณ 8 ชั่วโมงซึ่งอาจทำให้อาสาสมัครเสียเวลาได้

### 1.12 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย

1. ทราบถึงปัจจัยเสี่ยงของความสัมพันธ์ระหว่างการกลืนซึ่งเกี่ยวข้องกับภาวะสมองตื่นตัวขณะหลับ (swallow-associated arousal) กับการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารในช่วงกลางคืน ในผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น (obstructive sleep apnea) ร่วมกับมีโรคกรดไหลย้อน (gastroesophageal reflux disease)
2. ทราบถึงปัจจัยเสี่ยงของการตื่นตัวขณะนอนหลับ (arousal) ต่อการกลืนในช่วงเวลากลางคืน (nocturnal swallowing) ในผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น (obstructive sleep apnea) ร่วมกับมีโรคกรดไหลย้อน
3. ทราบถึงปัจจัยเสี่ยงของการตื่นตัวขณะนอนหลับ (arousal) ที่มีผลต่อการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารช่วงกลางคืนในผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น (obstructive sleep apnea) ร่วมกับมีโรคกรดไหลย้อน (gastroesophageal reflux disease)
4. ทราบถึงปัจจัยเสี่ยงของความผิดปกติของการหายใจขณะหลับอื่น ๆ (ได้แก่ apnea, hypopnea and awakening) ต่อการเกิดการไหลย้อนของสิ่งต่าง ๆ ทั้งที่เป็นกรดและไม่เป็นกรดเข้ามาในหลอดอาหารช่วงกลางคืน (nocturnal acid and non-acid gastroesophageal reflux) ในผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น (obstructive sleep apnea) ร่วมกับมีโรคกรดไหลย้อน
5. ทราบถึงปัจจัยเสี่ยงของการตื่นตัวอื่น ๆ (ได้แก่ apnea, hypopnea and awakening) ต่อการกลืนในช่วงเวลากลางคืน (nocturnal swallowing) ในผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น (obstructive sleep apnea) ร่วมกับมีโรคกรดไหลย้อน

### 1.13 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและมาตรการแก้ไข

1. อุปกรณ์ตรวจวัด Esophageal impedance (โดยใช้เครื่องรุ่น CATH VersaFlex Z No.955907) ชำรุด

การแก้ไข มีการตรวจเช็คก่อนการใช้งาน และมีการตรวจสอบคุณภาพโดยผู้เชี่ยวชาญอย่างสม่ำเสมอ

2. ผู้ป่วยมีอาการไม่สบาย หรือระคายเคืองบริเวณจมูกและลำคอ ระหว่างการตรวจการนอนหลับ และใส่สายอุปกรณ์

การแก้ไข มีเจ้าหน้าที่ดูแลตลอดเวลาที่ทำการตรวจการนอนหลับ และสามารถติดต่อผู้ทำการวิจัยได้ตลอด 24 ชม.

3. ผู้ป่วยไม่ได้หยุดยาที่มีผลต่อโรคกรดไหลย้อนอย่างน้อย 7 วัน ก่อนมาทำการตรวจการนอนหลับ (PSG)

การแก้ไข ผู้วิจัยมีการทบทวนรายชื่อยาที่ผู้เข้าร่วมวิจัยรับประทานทั้งหมด เพื่อทำการหยุดยาที่มีผลต่อการนอนหลับและยาที่มีผลต่อการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารอย่างน้อย 7 วัน ก่อนเข้ารับการตรวจ รวมถึงมีการโทรศัพท์เพื่อสอบถามความเข้าใจก่อนวันนัดการตรวจการนอนหลับ (polysomnography)

## บทที่ 2

### ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

โรคหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นเป็นความผิดปกติของการนอนหลับโดยมีการไหลของอากาศเข้าไปในทางเดินหายใจลดลงทั้ง ๆ ที่ร่างกายยังมีความพยายามที่จะหายใจอยู่ ทำให้มีการหยุดหายใจ (apnea), การหายใจแผ่ว (hypopnea) ตามมา โดยจะเกิดขึ้นซ้ำ ๆ สาเหตุจากมีทางเดินหายใจอุดกั้นโดยที่การอุดกั้นอาจเกิดจากมีรอยโรค เช่น ก้อนเนื้องอก โพรซจุมูกอักเสบ เป็นต้น หรือการอุดกั้นนั้นอาจจะไม่พบรอยโรคชัดเจน เช่น โรคทางระบบประสาทและกล้ามเนื้อ ผู้ป่วยที่อ้วน เป็นต้น มีผลให้กล้ามเนื้ออ่อนแรงหรือทางเดินหายใจแคบลงโดยเฉพาะขณะหลับเป็นเหตุให้เกิดการอุดกั้นทางเดินหายใจตามมา ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญที่สุดคือ ภาวะอ้วน ส่วนปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ได้แก่ การสูบบุหรี่, โรค Down syndrome, endocrinopathy เป็นต้น โรคนี้สามารถพบได้ในทุกช่วงอายุแต่จะพบมากที่สุดในช่วงวัยกลางคนและสูงอายุ อาการและอาการแสดงที่พบบ่อย ได้แก่ การง่วงนอนมากในเวลากลางวัน (excessive daytime sleepiness) และอาการนอนกรน (snoring) โดยเฉพาะมีอาการหยุดหายใจ (witnessed apnea) ร่วมด้วย อาการอื่น ๆ ที่พบได้แก่ อาการขาดสมาธิ ปวดศีรษะตอนเช้า ความต้องการทางเพศลดลง ปัสสาวะบ่อยกลางคืน ตื่นขึ้นมาสำลักตอนกลางคืน ปากแห้งตอนเช้า และมีประวัติของความดันโลหิตสูง, โรคหัวใจและหลอดเลือด, โรคหลอดเลือดสมอง, เบาหวาน รวมถึงโรคกรดไหลย้อน

การตรวจการนอนหลับเป็นสิ่งจำเป็นในการวินิจฉัยและยังใช้ในการประเมินความรุนแรง พร้อมทั้งดูการตอบสนองต่อการรักษา โดยการตรวจนั้นมีหลายวิธี แต่วิธีที่เป็นมาตรฐานคือการตรวจ Standard full polysomnography (PSG) สามารถบอกได้ทั้ง respiratory event และการหลับตื่น ความลึกของการนอนและระยะต่าง ๆ ของการนอนหลับ การนอนหลับที่เกิดขึ้นจะแบ่งออกเป็นระยะ rapid eye movement (REM sleep) และ non-rapid eye movement (NREM or non-REM sleep) โดยในระยะ NREM นั้นจะสามารถแบ่งออกได้เป็น 3 ช่วงคือ N1, N2, N3 ซึ่งในแต่ละระยะของการนอนนั้นร่างกายจะมีการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาที่แตกต่างกัน ในช่วง REM ร่างกายจะสูญเสียแรงของกล้ามเนื้อ (muscle tone) มีอัตราการเต้นของหัวใจและการหายใจที่ไม่สม่ำเสมอ ดังนั้นในช่วงเวลานี้จึงมีการเกิดการหยุดหายใจและการหายใจแผ่วมากที่สุด

ในขณะที่นอนหลับร่างกายสามารถเกิดการตื่นตัวขณะหลับ (arousal) ได้เช่นกัน นั่นคือ มีการเปลี่ยนแปลงของความถี่คลื่นไฟฟ้าสมองซึ่งประกอบด้วยแอลฟาและทีตา หรือมีความถี่มากกว่า 16 Hz เป็นเวลา 3-15 วินาที และผู้ป่วยต้องไม่รู้สึกตัว การตื่นตัวขณะหลับนั้นสามารถแบ่งออกได้เป็น 3 ชนิด ได้แก่ spontaneous arousal (เกิดขึ้นเอง), respiratory related arousal (สัมพันธ์กับ

การหายใจที่ผิดปกติขณะนอนหลับ), movement-related arousal (สัมพันธ์กับการเคลื่อนไหวที่ผิดปกติ) การที่มีการตื่นตัวขณะนอนหลับที่มากนั้นจะบ่งบอกว่าการนอนถูกรบกวนมาก

โรคกรดไหลย้อน (gastroesophageal reflux disease : GERD) คือภาวะที่มีกรดหรือน้ำย่อยในกระเพาะอาหารไหลย้อนขึ้นมาบริเวณหลอดอาหาร ซึ่งหลอดอาหารเป็นอวัยวะที่ไม่ทนกรด จึงทำให้เกิดการอักเสบของหลอดอาหาร โดยปกติหลอดอาหารจะมีการบีบตัวไล่อาหารลงด้านล่าง และหูรูดทำหน้าที่ป้องกันการไหลย้อนของน้ำย่อยหรืออาหารไม่ให้ไหลย้อนขึ้นมาบริเวณหลอดอาหาร แต่หูรูดนี้อาจทำงานได้น้อยลงในบางคนซึ่งจะพบมากในคนอ้วน หรือสูบบุหรี่ การไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารนั้นสามารถเป็นได้ทั้งการไหลย้อนของกรด (acid reflux) และการไหลย้อนของสิ่งที่ไม่ใช่กรด (nonacid reflux) อาการของโรคกรดไหลย้อน ได้แก่ อาการในหลอดอาหาร เช่น ปวดแสบในหน้าอก (heart burn), จุกบริเวณหน้าอก, กลืนอาหารลำบาก, คลื่นไส้ และมีอาการเรอเปรี้ยว ส่วนอาการนอกหลอดอาหารนั้นก็ได้หลายอย่างเช่นกัน ดังเช่น ไอเรื้อรัง, เจ็บคอ, เสียงแหบ, ปอดอักเสบ เป็นต้น ปัจจุบันมีการตรวจวัดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารได้หลายอย่าง เช่น 24-hours pH monitoring, multichannel intraluminal impedance (MII), combined pH-metry and intraluminal impedance monitoring, esophageal bilirubin monitoring ซึ่งการตรวจด้วยวิธี combined pH-metry and intraluminal impedance monitoring เป็นวิธีที่ดีที่สุดในปัจจุบันนี้ โดยสามารถตรวจวัดการไหลย้อนได้ทั้งที่เป็นกรด และไม่เป็นกรด

Mark N. Schoeman และคณะ<sup>(5)</sup> ศึกษาการเกิดโรคกรดไหลย้อน (gastroesophageal reflux disease : GERD) พบว่าร้อยละ 82 เกิดจากการคลายตัวของหูรูดหลอดอาหารส่วนล่าง (transient relaxation of lower esophageal sphincter) โดยไม่ขึ้นกับกิจกรรมและท่าทางของร่างกาย และร้อยละ 13 เกิดจากการกลืนซึ่งไปกระตุ้นการคลายตัวของหูรูดหลอดอาหารส่วนล่าง (swallow induced transient relaxation of lower esophageal sphincter)

Kazutomo Yagi และคณะ<sup>(13)</sup> ศึกษาการกลืนในขณะนอนหลับในผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น (obstructive sleep apnea) และคนปกติ ทั้งหมด 56 คน พบว่าความถี่ของการกลืนต่อชั่วโมงสูงขึ้นในผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นแบบรุนแรง (severe OSA) เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นแบบเล็กน้อย (mild OSA) (mild OSA, 3.1 /hr and severe OSA, 8.4 /hr, P=0.027) และการกลืนที่สัมพันธ์กับการหายใจขณะสมองตื่นตัว (swallowing associated with a respiratory event-related arousal) พบมากขึ้นในผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นแบบปานกลางถึงรุนแรง (moderate to severe OSA)

การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นและโรคกรดไหลย้อน ที่ผ่านมาส่วนใหญ่เป็นการศึกษาแบบพรรณนา ความสัมพันธ์ระหว่างเหตุการณ์ระหว่างการนอนหลับ (sleep events) กับการเกิดกรดไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหาร (gastroesophageal reflux) ค่อนข้างน้อย การศึกษาในปัจจุบันส่วนใหญ่เป็นโดยทางอ้อม กล่าวคือ พบว่าการใส่เครื่องอัดแรงดันบวกชนิดต่อเนื่อง (continuous positive airway pressure : CPAP) ในผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นและโรคกรดไหลย้อน สามารถลดอาการของโรคกรดไหลย้อนและระยะเวลาที่กรดสัมผัสกับหลอดอาหาร (esophageal acid exposure) โดยการศึกษาที่มักจะอ้างถึง ได้แก่

Green, Broughton และ O'Conner<sup>(14)</sup> ทำการศึกษาในผู้ป่วย 165 รายที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นร่วมกับโรคกรดไหลย้อน พบว่าสามารถลดอาการของกรดไหลย้อนได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีการลดลงของอาการกรดไหลย้อนหลังจากใส่ CPAP ร้อยละ 48

Kerr และคณะ<sup>(15)</sup> ทำการศึกษาในผู้ป่วย 6 รายที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นร่วมกับโรคกรดไหลย้อน พบว่าสามารถลดระยะเวลาที่กรดสัมผัสกับหลอดอาหารได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยลดระยะเวลาสัมผัสกรดจากร้อยละ 6.3 เป็นร้อยละ 0.1

ปัจจุบันยังมีการศึกษาเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างเหตุการณ์ระหว่างนอนหลับ (sleep events) กับการเกิดกรดไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหาร (gastroesophageal reflux) ค่อนข้างน้อย และมีความแตกต่างของข้อมูลที่พยายามแสดงถึงความสัมพันธ์ระหว่างเหตุการณ์ระหว่างนอนหลับ (sleep events) กับการเกิดกรดไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหาร (gastroesophageal reflux) ซึ่งมีการศึกษาที่พบว่าไม่มีความสัมพันธ์กัน ได้แก่

Ozcan และคณะ<sup>(16)</sup> ทำการศึกษาในผู้ป่วย 19 รายที่มีอาการหยุดหายใจขณะหลับที่มีสาเหตุมาจากทางเดินหายใจอุดกั้นและอาจมีหรือไม่มีอาการของกรดไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหาร โดยดูความสัมพันธ์ระหว่างระยะของการนอนหลับ (sleep stage) และการหายใจระหว่างนอนหลับ (respiratory event) ได้แก่ การตื่นตัวขณะนอนหลับ (arousal) และการหยุดหายใจ (apnea) กับการเกิดกรดไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหาร ในการศึกษาทำการตรวจการนอนหลับ (polysomnography) และตรวจวัดระดับกรดในหลอดอาหาร (esophageal pH monitoring) ควบคู่กัน พบว่าไม่มีความสัมพันธ์ระหว่างเหตุการณ์ระหว่างนอนหลับและการเกิดกรดไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหาร

ส่วนการศึกษาที่พบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างรูปแบบการหายใจระหว่างที่นอนหลับ (sleep events) กับการเกิดกรดไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหาร (gastroesophageal reflux) ได้แก่

Yu-Xiao Yang และคณะ<sup>(11)</sup> ทำการศึกษาในผู้ป่วย 18 รายที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นและมีอาการของกรดไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหาร โดยดูความสัมพันธ์ระหว่างเหตุการณ์ระหว่างนอนหลับ ได้แก่ การตื่นตัวขณะนอนหลับ (arousal) การตื่น

(awakening) การหยุดหายใจ (apnea) กับการเกิดกรดไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหาร ในการศึกษาทำการตรวจการนอนหลับ (polysomnography) ร่วมกับการวัดกรดในหลอดอาหาร (esophageal pH monitoring) ควบคู่กัน พบว่าการตื่น (awakening) และการตื่นตัวขณะนอนหลับ (arousal) มีผลทำให้มีการเกิดกรดไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารตามมา โดยการเกิดกรดไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารจะตามหลังการตื่น (awakening) มี OR 5 (95%CI 3.6-6.9) การเกิดกรดไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารตามหลังการตื่นตัวขณะนอนหลับ (arousal) มี OR 2.5 (95% CI 1.8-3.4) ส่วนการเกิดกรดไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารไม่มีความสัมพันธ์กับการหยุดหายใจ (apnea) มี OR 1.0 (95%CI 0.8-1.4)

ณัฐพงษ์ เจียมจริยธรรม และคณะ<sup>(17)</sup> ทำการศึกษาในผู้ป่วย 12 รายที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นร่วมกับมีโรคกรดไหลย้อน พบว่า OR ของการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารที่เกิดตามหลังการตื่นตัวขณะนอนหลับ (arousal) เท่ากับ 2.31 (95%CI 1.39-3.68;  $p < 0.001$ ) และ OR ของการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารที่เกิดตามหลังการตื่น (awakening) เท่ากับ 3.71 (95%CI 1.81-7.63;  $p < 0.001$ ) ส่วนในช่วงที่มีการหยุดหายใจหรือหายใจแผ่วนั้นไม่มีผลต่อเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารตามมา OR เท่ากับ 0.39 (95%CI 0.18-0.82;  $p = 0.01$ )

จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นและการเกิดกรดไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหาร ซึ่งความสัมพันธ์ดังกล่าวยังไม่สามารถสรุปได้ว่าเกิดจากการมีปัจจัยเสี่ยงร่วมกัน เช่น โรคอ้วน หรือเกิดจากการที่มีความสัมพันธ์กันโดยตรง เป็นต้น การเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารนั้นอาจมีได้ทั้งที่เป็นกรดและไม่เป็นกรด โดยการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารสัมพันธ์กับการตื่นตัวขณะหลับ (arousal) และการตื่น (awakening) และยังไม่มีการศึกษาใดที่บอกถึงความสัมพันธ์และกลไกในการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารขณะหลับ ว่าเกิดจากการคลายตัวของหูรูดหลอดอาหารส่วนล่าง (transient relaxation of lower esophageal sphincter) ซึ่งเป็นกลไกการเกิดโรคที่พบได้บ่อย และพบได้ในผู้ป่วยโรคกรดไหลย้อนทั่วไปที่ไม่ได้มีโรคร่วมเป็นภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น (obstructive sleep apnea) หรืออาจเกิดจากการกลืนซึ่งเกี่ยวข้องกับภาวะสมองตื่นตัวขณะหลับ (swallow-associated arousal) แล้วจึงไปกระตุ้นให้มีการคลายตัวของหูรูดหลอดอาหารส่วนล่าง (swallow induced transient relaxation of lower esophageal sphincter)<sup>(5)</sup> โดยมีการศึกษาก่อนหน้าที่พบว่าการกลืนขณะนอนหลับเพิ่มมากขึ้นในผู้ป่วยโรคหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น และเพิ่มขึ้นตามความรุนแรงของโรค (severity) ที่มากขึ้น<sup>(13)</sup> ดังนั้นเมื่อมีการกลืนในเวลากลางคืนที่เพิ่มมากขึ้น จึงอาจทำให้หูรูดหลอดอาหารส่วนล่างคลายตัวบ่อยมากขึ้น สุดท้ายส่งผลให้มีการไหลย้อนในเวลากลางคืนที่พบมากขึ้นในผู้ป่วยโรคหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น (obstructive sleep apnea)

## บทที่ 3

### วิธีดำเนินการวิจัย

#### 3.1 ระเบียบวิธีการวิจัย

##### ประชากร (Population) และตัวอย่าง (Sample)

ผู้ป่วยไทยอายุตั้งแต่ 18 ถึง 75 ปีที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นและมีโรคกรดไหลย้อนและมารับการตรวจรักษาที่ศูนย์ความเป็นเลิศ ด้านความผิดปกติจากการนอนหลับ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

##### เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าการศึกษา (Inclusion criteria)

1. อายุตั้งแต่ 18 – 75 ปี
2. ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น (obstructive sleep apnea) โดยมีค่า RDI มากกว่าหรือเท่ากับ 5
3. ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคกรดไหลย้อนและต้องมีการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารช่วงกลางคืน (nocturnal reflux) อย่างน้อย 1 ครั้ง และยังมีอาการของโรคอยู่ หรือยังรับประทานยาลดกรดอยู่ ซึ่งวินิจฉัยจากการดูผลการตรวจ 24 hour ambulatory pH monitoring และพบว่ามีกรดไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารช่วงกลางคืน (nocturnal reflux)
4. สามารถหยุดยาที่มีผลต่อโรคกรดไหลย้อนเป็นเวลาอย่างน้อย 7 วันก่อนเข้ารับการตรวจ
5. สามารถหยุดยาที่มีผลต่อ respiratory event ทั้งหมดซึ่งรวมถึง arousal เป็นเวลาอย่างน้อย 7 วันก่อนเข้ารับการตรวจ

##### เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. ใช้เครื่องอัดอากาศแรงดันบวกชนิดต่อเนื่อง (continuous positive airway pressure : CPAP)
2. ปฏิเสธการตรวจการนอนหลับ (polysomnography) และปฏิเสธการใส่สาย esophageal impedance and pH monitoring



### 3.2 เทคนิคในการสุ่มตัวอย่าง (Sample techniques)

Target population: ผู้ป่วยไทยอายุตั้งแต่ 18 ถึง 75 ปี ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นร่วมกับมีโรคกรดไหลย้อน

Sample population: ผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นและมีโรคกรดไหลย้อน ที่เข้ามารับการตรวจรักษาที่ศูนย์ความเป็นเลิศ ด้านความผิดปกติจากการนอนหลับโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย และมีอายุตั้งแต่ 18 ถึง 75 ปี ใช้การสุ่มตัวอย่างโดยวิธีตารางเลขสุ่ม (Random number table)

### 3.3 ขนาดตัวอย่าง (Sample size determination)

เป็นการศึกษาของ 2 related group with categorical data เพื่อทดสอบสมมติฐาน

Ho: OR = 1 การกลืนซึ่งเกี่ยวข้องกับภาวะสมองตื่นตัวขณะหลับ (swallow-associated arousal) ไม่เป็นปัจจัยต่อการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหาร

Ha: OR  $\neq$  1 การกลืนซึ่งเกี่ยวข้องกับภาวะสมองตื่นตัวขณะหลับ (swallow-associated arousal) เป็นปัจจัยต่อการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหาร

เนื่องจากยังไม่เคยมีการศึกษาเรื่องนี้มาก่อน จึงใช้การตื่นตัวขณะหลับซึ่งเป็นปัจจัยต่อการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารมาใช้ในการคำนวณขนาดตัวอย่าง

จากการศึกษาของ ณัฐพงษ์ เจริญจริยธรรม และคณะ<sup>(17)</sup> พบว่า ผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นร่วมกับมีกรดไหลย้อนพบว่ามี sleep events ทั้งหมด 245 ครั้ง เป็นการเกิดการตื่นตัวของสมอง (arousal) 117 ครั้ง ซึ่งคิดเป็นสัดส่วน ร้อยละ 48 และพบว่ามีค่า OR เท่ากับ 2.3

$$P2 = (OR \times P1) / [(OR \times P1) + (1-P1)]$$

$$N = \frac{\{Z\alpha/2\sqrt{2*P(1-P)} + Z\beta\sqrt{P1*(1-P1) + P2*(1-P2)}\}^2}{(P1-P2)^2}$$

$$P = (P1+P2)/2$$

กำหนดให้ type I error (alpha =0.05) และ type II error =20% (Power = 80%) ดังนั้น

$$P1 = 0.48$$

$$P2 = 2.3 \times 0.48 / [(2.3 \times 0.48) + (1 - 0.48)] = 0.68$$

$$P = (0.48 + 0.68) / 2 = 0.58$$

นำค่า P1 P2 และ P ไปแทนค่า

$$N = \frac{\{1.96\sqrt{2 \times 0.58(1-0.58)} + 0.842\sqrt{[0.48(1-0.48) + 0.68(1-0.68)]}\}^2}{(0.48 - 0.68)^2}$$

$$N = 94$$

จากการศึกษาของณัฐพงษ์ เจียมจริยธรรม และคณะ<sup>(17)</sup> ซึ่งมีผู้เข้าร่วมงานวิจัยทั้งหมด 12 คน พบว่ามีภาวะการตื่นตัวของสมอง (arousal) 120 ครั้ง และจากการคำนวณขนาดตัวอย่างได้ค่าภาวะการตื่นตัวของสมอง (arousal) ที่ต้องการจำนวนอย่างน้อย 94 ครั้ง โดยจะทำการสุ่มตัวอย่างและเก็บข้อมูลไปจนกระทั่งได้ข้อมูลของการเกิดการตื่นตัวขณะนอนหลับครบ 94 เหตุการณ์ ซึ่งประมาณการว่าต้องใช้จำนวนผู้เข้าร่วมในการวิจัยนี้ทั้งหมด 10 คน

เนื่องจากการศึกษาเดิมในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ก่อนหน้านี้ ซึ่งมีข้อมูลที่สามารถเข้าถึงและนำมาใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูลได้ทั้งหมด 5 คน (โดยผู้ป่วยทั้ง 5 คน ได้ผ่านการขอพิจารณาทางจริยธรรมแล้ว โดยคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ในงานวิจัยเรื่องปัจจัยเสี่ยงของการตื่นตัวขณะนอนหลับกับการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารในช่วงกลางคืนในผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นร่วมกับโรคกรดไหลย้อน โดยแพทย์หญิงวรางคณา ตันติพรสินชัย ซึ่งผู้วิจัยจะมีการติดต่อผู้ป่วยเพื่อขอความยินยอมในการใช้ข้อมูลในการวิจัยนี้) ดังนั้นจึงต้องใช้ผู้เข้าร่วมวิจัยเพิ่มเติมในงานวิจัยนี้อีกทั้งหมด 5 คน

### 3.4 เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

1. แบบบันทึกข้อมูลการวิจัย
2. เครื่องมือสำหรับใช้ตรวจการนอนหลับและตรวจการตื่นตัวขณะนอนหลับขณะนอนหลับ (polysomnography)

3. เครื่องมือสำหรับวัดการไหลย้อนของกรดเข้ามาในหลอดอาหาร (esophageal pH monitoring)
4. เครื่องมือสำหรับวัดการไหลย้อนของสิ่งที่ไม่ใช่กรดเข้ามาในหลอดอาหาร (esophageal impedance) โดยใช้เครื่องรุ่น CATH VersaFlex Z No.955907
5. โปรแกรมคอมพิวเตอร์ที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูลของการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหาร (Polysmith version 7)

### 3.5 การสังเกตและการวัด (Observation and measurement)

ทำการตรวจการนอนหลับ (polysomnography) ร่วมกับการตรวจวัดการไหลย้อนของกรดเข้ามาในหลอดอาหาร (esophageal pH monitoring) และการไหลย้อนทั้งที่เป็นกรดและไม่เป็นกรดเข้ามาในหลอดอาหารโดยดูจากการเปลี่ยนแปลงของความต้านทานในหลอดอาหาร (esophageal impedance) ซึ่งใช้เครื่องรุ่น CATH VersaFlex Z No.955907 โดยจะต่อกับ multiplex เพื่อบันทึกการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหาร (reflux) และต่อเข้ากับฮาร์ดแวร์ easy III PSG ซึ่งมีช่อง DC 8 ช่อง โดยจะรวบรวมข้อมูลทั้งหมดเพื่อนำไปวิเคราะห์ในโปรแกรม Polysmith version 7

### 3.6 การรวบรวมข้อมูล (Data collection)

1. ทำการเก็บและบันทึกข้อมูลโดยผู้วิจัยทั้งหมด ซึ่งข้อมูลทั้งหมดได้มาจากการสุ่มตัวอย่างจากผู้ป่วยไทยอายุตั้งแต่ 18 ถึง 75 ปี ที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นและมีโรคกรดไหลย้อนและมารับการตรวจรักษาที่ศูนย์ความเป็นเลิศด้านความผิดปกติจากการนอนหลับโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย
2. จากการทบทวนฐานข้อมูลพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการนอนหลับ (polysomnography) ร่วมกับการตรวจวัดการไหลย้อนของกรดเข้ามาในหลอดอาหาร (esophageal pH monitoring) และการไหลย้อนทั้งที่เป็นกรดและไม่เป็นกรดเข้ามาในหลอดอาหารโดยดูจากการเปลี่ยนแปลงของความต้านทานในหลอดอาหาร (esophageal impedance) ในระหว่างปีพุทธศักราช 2556 – 2557 ที่มีข้อมูลครบถ้วนและสามารถเข้าถึงได้จำนวน 5 คน ดังนั้นจึงต้องการผู้เข้าร่วมวิจัยเพิ่มเติมอีก 5 คน ในงานวิจัยนี้
3. ทำการแปลผลการตรวจการนอนหลับ โดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านการตรวจการนอนหลับจำนวน 1 คน ซึ่งผู้ที่ทำการแปลผลจะไม่รู้ข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัยและไม่รู้ข้อมูลเกี่ยวกับการตรวจการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหาร

4. ทำการแปลผลการเกิดการไหลย้อน โดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ ด้านการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหาร จำนวน 1 คน ซึ่งผู้ที่ทำการแปลผลจะไม่รู้ข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัยและไม่รู้ข้อมูลเกี่ยวกับผลการตรวจการนอนหลับ

5. ทำการวิเคราะห์ข้อมูลเพื่อดูถึงความสัมพันธ์ ระหว่างการกลืนซึ่งเกี่ยวข้องกับภาวะสมองตื่นตัวขณะนอนหลับ (swallow-associated arousal) และการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารช่วงกลางคืน ในช่วงมีการนอนหลับในผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น ร่วมกับมีโรคกรดไหลย้อน โดยกำหนดว่า

5.1 การกลืนซึ่งเกี่ยวข้องกับภาวะสมองตื่นตัว (swallow-associated arousal) ต่อการเกิดการไหลย้อนของสิ่งต่าง ๆ ทั้งที่เป็นกรดและไม่เป็นกรดเข้ามาในหลอดอาหารช่วงกลางคืน (nocturnal acid and non-acid gastroesophageal reflux) จะต้องมีการเริ่มต้นของการกลืนซึ่งเกี่ยวข้องกับภาวะสมองตื่นตัวภายในเวลา 30 วินาทีก่อนที่จะเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหาร

5.2 การกลืนซึ่งไปกระตุ้นการคลายตัวของหูรูดหลอดอาหารส่วนล่าง (swallow induced transient relaxation of lower esophageal sphincter) ที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารจะต้องมีการเริ่มต้นของการกลืนภายในเวลา 4 วินาทีก่อนที่จะเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหาร หรือภายใน 2 วินาทีหลังจากที่เกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหาร

5.3 การเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารที่มีความสัมพันธ์กับการกลืนซึ่งเกี่ยวข้องกับภาวะสมองตื่นตัว (swallow-associated arousal) จะต้องมีการเริ่มต้นของการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารภายในเวลา 30 วินาทีก่อนที่จะเกิดการกลืนซึ่งเกี่ยวข้องกับภาวะสมองตื่นตัว

6. เมื่อมีการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารจะทำการวิเคราะห์ข้อมูลว่ามีความสัมพันธ์กับการกลืนซึ่งเกี่ยวข้องกับภาวะสมองตื่นตัว (swallow-associated arousal) หรือไม่ตามข้อกำหนดข้างต้น ซึ่งการเปรียบเทียบการกลืนซึ่งเกี่ยวข้องกับภาวะสมองตื่นตัว และการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารกระทำโดยผู้วิจัย

7. การเกิดภาวะตื่นตัวของสมองขณะนอนหลับ (arousal) ที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารจะต้องมีการเริ่มต้นของภาวะตื่นตัวของสมองขณะนอนหลับภายในเวลา 30 วินาทีก่อนที่จะเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหาร

8. การเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะตื่นตัวของสมองขณะนอนหลับ (arousal) จะต้องมีการเริ่มต้นของการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารภายในเวลา 30 วินาทีก่อนที่จะเกิดการตื่นตัวของสมองขณะนอนหลับ

9. เมื่อมีการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารจะทำการวิเคราะห์ข้อมูลว่ามีความสัมพันธ์กับภาวะตื่นตัวของสมองขณะนอนหลับ (arousal) หรือไม่ตามข้อกำหนดข้างต้น

10. จากนั้นกำหนด case period โดยนับตั้งแต่ 5 นาทีก่อนเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารจนถึง 5 นาทีหลังจากที่มีการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหาร การกำหนด case period นั้นเพื่อป้องกันไม่ให้เกิดเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นในช่วงเวลาดังกล่าวไปมีผลต่อเหตุการณ์ใด ๆ ที่เกิดขึ้นในช่วง control period

11. ในช่วงเวลาที่ไม่มีการเกิดการไหลย้อนถือว่าเป็น control period ซึ่งจะทำการวิเคราะห์ข้อมูลเพื่อดูว่ามีการเกิดภาวะตื่นตัวของสมองขณะนอนหลับ (arousal) หรือไม่ โดยจะแบ่งเป็น 2 ช่วง ช่วงแรกจะนับจากหลังจากสิ้นสุด case period ไปแล้ว 5 นาที และช่วงที่สองจะนับหลังจากสิ้นสุด case period ไปแล้ว 10 นาที

12. ทำการวิเคราะห์ไปตลอดจนครบเวลาที่ผู้ทำการตรวจทั้งหมด ซึ่งผู้เข้าร่วมวิจัยจะใช้เวลาในการตรวจประมาณ 6-10 ชั่วโมงต่อครั้ง

13. เก็บรวบรวมข้อมูลและทำการวิเคราะห์ข้อมูลจากการศึกษา

14. สรุปผลที่ได้จากการศึกษา และนำเสนอข้อมูลจากการศึกษา

### 3.7 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis)

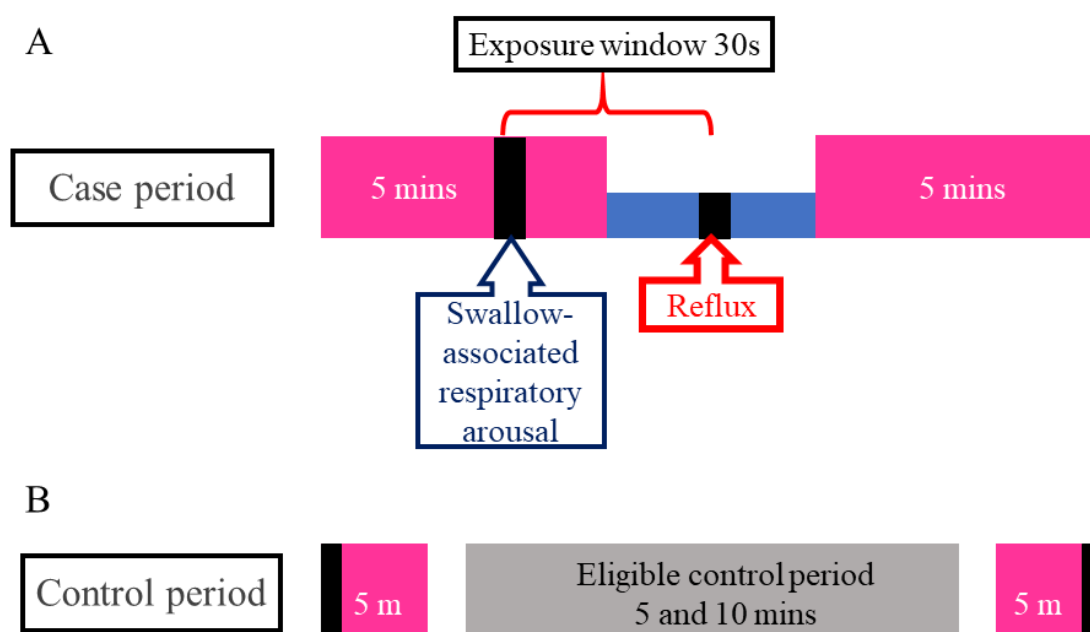
ใช้โปรแกรมสถิติสำเร็จรูป SPSS version 22.0 โดยใช้สถิติดังต่อไปนี้

1. สถิติเชิงพรรณนา (Descriptive statistics) ได้แก่ ร้อยละ (percentage), ค่าเฉลี่ยเลขคณิต (mean), ค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน (standard deviation), ค่ามัธยฐาน (median) และค่าพิสัยระหว่างควอร์ไทล์ (Interquartile range) เพื่อแสดงผลของข้อมูลพื้นฐานเช่น เพศ อายุ ค่า body mass index ระดับความง่วงนอน ระยะเวลาในการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหาร

2. Simple logistic regression พิจารณาค่า odds ratio และ 95% confident interval เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างรูปแบบการหายใจ หรือการกลืนซึ่งเกี่ยวข้องกับภาวะสมองตื่นตัว กับการเกิดการไหลย้อนระหว่างนอนหลับ

3. เปรียบระดับความคิดเห็น การวิจัยนี้ใช้ค่า p-value น้อยกว่า 0.05 เพื่อแสดงถึงความแตกต่างของผลการศึกษา อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

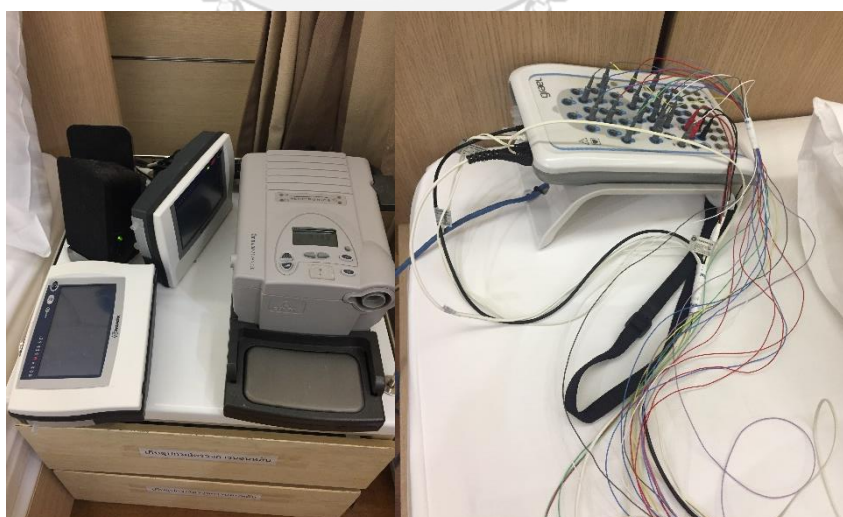
ภาพที่ 1 แสดงการกำหนดช่วงเวลาที่ทำกรวิเคราะห์ข้อมูลโดยแบ่งเป็น case period และ control period ในช่วง case period จะดูว่ามีการเกิดการกลืนซึ่งเกี่ยวข้องกับภาวะสมองตื่นตัว (swallow-associated arousal) ที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารตามข้อกำหนดหรือไม่ (เกิดขึ้นภายในระยะเวลา 30 วินาที) ส่วนในช่วง control period ที่ 5 และ 10 นาทีหลังจาก case period จะดูว่ามีการเกิดการกลืนซึ่งเกี่ยวข้องกับภาวะสมองตื่นตัว หรือไม่



ภาพที่ 2 แสดงห้องที่ใช้ในการตรวจการนอนหลับและการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหาร

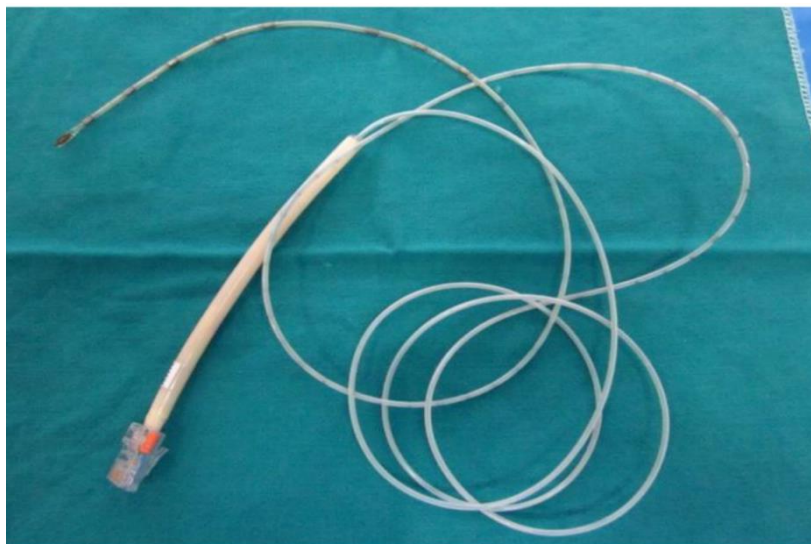


ภาพที่ 3 แสดงอุปกรณ์ที่มีประจำห้องตรวจ ได้แก่ เครื่องตรวจการนอนหลับ (Polysmith®) เครื่องวัดความดันโลหิต, เครื่องวัดชีพจรและระดับออกซิเจนในร่างกาย, เครื่องช่วยหายใจแรงดันสองระดับ (Bi-level positive airway pressure) และเครื่องตรวจวัดการเกิดการไหลย้อน

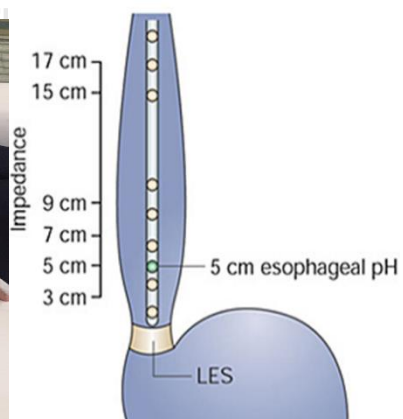




ภาพที่ 4 แสดงสายที่ใช้ในการวัดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหาร โดยมีขนาดเส้นผ่าศูนย์กลาง 1.6 มิลลิเมตร



ภาพที่ 5 แสดงการติดอุปกรณ์ที่ใช้ในการตรวจการนอนหลับและการตรวจการไหลย้อน โดยจะมีการติดสายตรวจที่บริเวณศีรษะและหน้าอก มีการใส่สายที่รูจมูกด้านนอก มีการรัดสายที่หน้าอกเพื่อวัดการขยับของทรวงอก มีการใส่สายตรวจวัดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารทางรูจมูกโดยปลายสายจะอยู่ที่เหนือต่อหูรูดหลอดอาหารด้านล่าง 5 เซนติเมตร





## บทที่ 4

### ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

#### 4.1 ข้อมูลทั่วไปและลักษณะพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัย

การศึกษานี้มีผู้เข้าร่วมในงานวิจัยทั้งสิ้น 10 คน โดยเป็นผู้ป่วยชายจำนวน 8 คน (ร้อยละ 80) และผู้ป่วยหญิงจำนวน 2 คน (ร้อยละ 20) มีอายุเฉลี่ยและค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (mean  $\pm$  SD) อยู่ที่ 51.60 ปี ( $\pm 11.58$  ปี) ค่าดัชนีมวลกาย (body mass Index : BMI) เฉลี่ย 27.01 kg/m<sup>2</sup> ( $\pm 2.77$  kg/m<sup>2</sup>) ผู้ป่วยที่เข้าร่วมในงานวิจัยนี้ทั้งหมดได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น (obstructive sleep apnea) โดยมีค่ามัธยฐาน (median) และค่าพิสัยระหว่างควอร์ไทล์ (Interquartile range) ของ respiratory disturbance index (RDI) คือ 15.62 events/hour (5.72 – 52.75 events/hour) และค่า apnea-hypopnea index (AHI) คือ 9.95 events/hour (5.58 – 50.17 events/hour) มีค่าเฉลี่ยของ arousal index อยู่ที่ 16.46 events/hour ( $\pm 12.78$  events/hour)

ผลการตรวจการนอนหลับของผู้ป่วยในงานวิจัยนี้พบว่า มีค่าเฉลี่ยของระยะเวลาในการนอนหลับทั้งหมด (total sleep time: TST) เท่ากับ 419.2 นาที ( $\pm 34.17$  นาที) เป็นการตรวจในท่าการนอนหงายทั้งสิ้น (percentage of total sleep time in supine position) ร้อยละ 100 โดยแบ่งเป็นระยะการนอนระยะต่าง ๆ ได้ดังนี้ ระยะการนอน N1 (stage NREM1 sleep) มีระยะเวลาเฉลี่ย 62.78 นาที ( $\pm 28.26$  นาที), ระยะการนอน N2 (stage NREM2 sleep) มีระยะเวลาเฉลี่ย 201.42 นาที ( $\pm 29.48$  นาที), ระยะการนอน N3 (stage NREM3 sleep) มีระยะเวลาเฉลี่ย 75.30 นาที ( $\pm 47.61$  นาที) และมีระยะการนอน REM (stage REM sleep) มีระยะเวลาเฉลี่ย 44.39 นาที ( $\pm 22.11$  นาที) มีระยะเวลาเฉลี่ยของการตื่นหลังจากหลับไปแล้ว (wake after sleep onset) คือ 33.59 นาที ( $\pm 24.72$  นาที) และพบว่าปริมาณระดับออกซิเจนปลายนิ้วต่ำสุด (nadir oxygen saturation) ค่าเฉลี่ยอยู่ที่ร้อยละ 86.50 ( $\pm$  ร้อยละ 5.84) ดังแสดงไว้ในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลทั่วไปและลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย

Baseline characteristics of participants enrolled in the study (N = 10)	
Male sex (N, %)	8 (80%)
Age (years)	51.60 ( $\pm$ 11.58) *
Body mass index (BMI, kg/m <sup>2</sup> )	27.01 ( $\pm$ 2.77) *
Total sleep time (TST) (min)	419.2 ( $\pm$ 34.17) *
Percentage of TST in supine position	100%
Stage N1 sleep (min)	62.78 ( $\pm$ 28.26) *
Stage N2 sleep (min)	201.42 ( $\pm$ 29.48) *
Stage N3 sleep (min)	75.3 ( $\pm$ 47.61) *
Stage REM sleep (min)	44.39 ( $\pm$ 22.11) *
Wake after sleep onset (min)	33.59 ( $\pm$ 24.72) *
Nadir oxygen saturation (%)	86.50 ( $\pm$ 5.84) *
Respiratory disturbance index (RDI) (events/hr)	15.62 (5.72-52.75) **
Apnea-hypopnea index (AHI) (events/hr)	9.95 (5.58-50.17) **
Arousal index (events/hr)	16.46 ( $\pm$ 12.78) *

Abbreviations: N1, NREM 1; N2, NREM 2; N3, NREM 3.

\* Data are shown as mean ( $\pm$ SD).

\*\* Data are shown as median (interquartile range).

#### 4.2 ผลการตรวจการนอนหลับและการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารช่วงกลางคืน

ในงานวิจัยนี้ตรวจพบการกลืนทั้งหมดจำนวน 315 ครั้ง โดยพบเป็นการกลืนลม (air swallowing) ทั้งหมด 193 ครั้ง คิดเป็นร้อยละ 61.27 และพบการกลืนน้ำลาย (saliva swallowing) ทั้งหมด 122 ครั้ง คิดเป็นร้อยละ 38.73 มีค่าเฉลี่ยความถี่ของการกลืนในเวลากลางคืน (frequency of nocturnal swallowing) เท่ากับ 4.54 ครั้งต่อชั่วโมง ( $\pm 1.76$  ครั้งต่อชั่วโมง)

จากผลการตรวจการนอนหลับ ตรวจพบการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารในช่วงเวลา กลางคืน ที่นำมาใช้วิเคราะห์ในงานวิจัยนี้ พบการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารช่วงเวลา กลางคืน (nocturnal gastroesophageal reflux) จำนวนทั้งหมด 189 ครั้ง โดยแบ่งเป็นการไหล ย้อนของกรด (acid reflux) จำนวน 21 ครั้ง คิดเป็นร้อยละ 11.1, การไหลย้อนของสิ่งที่ไม่ใช่กรด (non-acid reflux) จำนวน 51 ครั้ง คิดเป็นร้อยละ 26.98 และพบการไหลของก๊าซ (gas reflux) จำนวน 117 ครั้ง คิดเป็นร้อยละ 61.91 ดังแสดงไว้ในตารางที่ 2

เมื่อแบ่งผลการตรวจการกลืนในช่วงเวลากลางคืน ตามระยะการนอนหลับต่าง ๆ (sleep stage) พบว่าการกลืนน้ำลาย (saliva swallowing) นั้นเกิดในระยะ NREM1 ร้อยละ 35.46, ระยะ NREM2 ร้อยละ 31.20, ระยะ NREM3 ร้อยละ 2.14, ระยะ awake ร้อยละ 31.20 และไม่พบใน ระยะ REM มีการกลืนลม (air swallowing) นั้นเกิดในระยะ NREM1 ร้อยละ 36.04, ระยะ NREM2 ร้อยละ 25.23, ระยะ NREM3 ร้อยละ 1.35, ระยะ awake ร้อยละ 37.38 และไม่พบใน ระยะ REM

เมื่อแบ่งผลการตรวจการไหลย้อนในช่วงเวลากลางคืน ตามระยะการนอนหลับต่าง ๆ (sleep stage) พบว่าการไหลย้อนของกรด (acid reflux) นั้นเกิดในระยะ NREM1 ร้อยละ 33.33, ระยะ NREM2 ร้อยละ 66.67 พบว่าการไหลย้อนที่ไม่ใช่กรด (non-acid reflux) นั้นเกิดในระยะ NREM1 ร้อยละ 39.22, ระยะ NREM2 ร้อยละ 50.98, ระยะ NREM3 ร้อยละ 1.96, ระยะ REM ร้อยละ 7.84 และพบการไหลย้อนของก๊าซ (gas reflux) นั้นเกิดในระยะ NREM1 ร้อยละ 38.85, ระยะ NREM2 ร้อยละ 32.37, ระยะ NREM3 ร้อยละ 1.44, ระยะ REM ร้อยละ 11.51 และระยะ awake ร้อยละ 15.83 ดังแสดงในตารางที่ 3

ข้อมูลผลการตรวจการนอนหลับและการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารช่วงกลางคืน รวมถึงความถี่ในการกลืนช่วงกลางคืน และค่า respiratory disturbance index (RDI) แยกตาม รายบุคคล แสดงไว้ในตารางที่ 4

ตารางที่ 2 ผลการตรวจการนอนหลับ (polysomnography) และการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารช่วงกลางคืน (esophageal impedance and pH monitoring)

Swallowing events and reflux events.	
Saliva swallowing (N), %	122 (38.73%) *
Air swallowing (N), %	193 (61.27%) *
Frequency of swallowing (/hr)	4.54 ( $\pm$ 1.76) **
Acid reflux (N), %	21 (11.11%) *
Non-acid reflux (N), %	51 (26.98%) *
Gas reflux (N), %	117 (61.91%) *

\* Data are shown as number of events (%).

\*\* Data are shown as mean ( $\pm$ SD).

ตารางที่ 3 แสดงการกลืนในช่วงเวลากลางคืน และการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารช่วงเวลากลางคืน โดยแบ่งเป็นร้อยละ ตามระยะการนอนหลับต่าง ๆ (sleep stages)

Events/ Sleep stages	NREM1 (%)	NREM2 (%)	NREM3 (%)	REM (%)	Awake (%)
Saliva swallowing (N = 122)	35.46	31.20	2.14	0	31.20
Air swallowing (N = 193)	36.04	25.23	1.35	0	37.38
Acid reflux (N = 21)	33.33	66.67	0	0	0
Non-acid reflux (N = 51)	39.22	50.98	1.96	7.84	0
Gas reflux (N = 117)	38.85	32.37	1.44	11.51	15.83

ตารางที่ 4 ผลการตรวจการนอนหลับและการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารช่วงกลางคืน  
แยกตามรายบุคคล

Patients	Reflux number	Reflux type	Sleep stage	Frequency of swallowing (/hr)	RDI (events/hr)
1	1	Acid	N2	4.8	21.63
	2	Acid	N2		
	3	Acid	N2		
	4	Non-acid	N2		
	5	Non-acid	N2		
	6	Acid	N2		
	7	Acid	N1		
	8	Acid	N2		
	9	Acid	N1		
	10	Acid	N1		
	11	Acid	N2		
	12	Non-acid	N1		
	13	Non-acid	N2		
	14	Acid	N2		
	15	Acid	N2		
	16	Acid	N1		
2	1	Non-acid	N2	3.65	17.96
	2	Non-acid	N1		
3	1	Acid	N1	6.64	13.27
	2	Acid	N1		
	3	Acid	N2		
	4	Non-acid	N2		
4	1	Non-acid	N2	3.44	65.30
	2	Non-acid	N2		
	3	Acid	N2		
	4	Non-acid	N1		
	5	Non-acid	N2		
5	1	Non-acid	N2	4.62	5.96
	2	Non-acid	N2		
	3	Non-acid	N2		
	4	Non-acid	R		
	5	Non-acid	N1		
	6	Non-acid	N1		

Patients	Reflux number	Reflux type	Sleep stage	Frequency of swallowing (/hr)	RDI (events/hr)
6	1	Non-acid	N2	5.15	52.75
	2	Non-acid	N2		
	3	Non-acid	N2		
	4	Non-acid	N3		
	5	Non-acid	N1		
	6	Non-acid	N1		
	7	Acid	N2		
	8	Non-acid	N2		
	9	Non-acid	R		
	10	Non-acid	N2		
	11	Non-acid	N2		
	12	Non-acid	N2		
	13	Non-acid	N2		
7	1	Non-acid	N1	0.56	5.56
	2	Non-acid	N1		
	3	Non-acid	N2		
	4	Non-acid	N2		
8	1	Non-acid	N1	6.42	5.72
	2	Non-acid	N1		
	3	Non-acid	N2		
	4	Non-acid	N1		
	5	Non-acid	N1		
	6	Non-acid	N1		
	7	Non-acid	N1		
	8	Non-acid	R		
	9	Non-acid	N2		
	10	Non-acid	N2		
9	1	Non-acid	N1	5.80	61.41
	2	Non-acid	N1		
	3	Non-acid	N1		
	4	Non-acid	N1		
	5	Non-acid	N2		
	6	Non-acid	R		
	7	Non-acid	N1		
10	1	Acid	N1	4.20	5.36
	2	Acid	N2		
	3	Acid	N2		
	4	Non-acid	N2		
	5	Acid	N2		

Abbreviations: N1, NREM 1; N2, NREM 2; N3, NREM 3; R, REM; RDI, Respiratory disturbance index.

#### 4.3 ผลการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่าง sleep events และการเกิดการกลืนในช่วงกลางคืน (nocturnal swallowing)

เมื่อทำการวิเคราะห์โดยดูกราฟที่ได้จากการตรวจการนอนหลับ (polysomnography) ร่วมกับกราฟของการตรวจการเกิดการไหลย้อน หรือการกลืนพร้อมกัน (esophageal impedance and pH monitoring) ดังแสดงตัวอย่างในภาพที่ 6 ถึง 7

พบว่าภาวะสมองตื่นตัวขณะหลับ (respiratory arousal) เป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิดการกลืนในเวลากลางคืน (nocturnal swallowing) โดยมีค่า OR เท่ากับ 2.07 (95%CI 1.50 – 2.85, p-value <0.001) และพบว่าภาวะการตื่น (awakening) เป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิดการกลืนในเวลากลางคืน (nocturnal swallowing) โดยมีค่า OR เท่ากับ 8.11 (95%CI 5.31 – 12.53, p-value <0.001) แต่ภาวะหยุดหายใจ (apnea) และหายใจแผ่ว (hypopnea) นั้นไม่ได้เป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิดการกลืนในเวลากลางคืน (nocturnal swallowing) โดยมีค่า OR เท่ากับ 0.06 (95%CI 0.04 – 0.08, p-value <0.001) โดย respiratory events (respiratory arousal, apnea, hypopnea and awakening) ที่สัมพันธ์กับการกลืนในเวลากลางคืนนั้นจะเป็นการเกิดก่อนหน้าที่จะเกิดการกลืนในเวลากลางคืนทั้งหมด ไม่มีการเกิด respiratory events ที่ตามหลังหรือพร้อมกับการเกิดการกลืนในเวลากลางคืนเลย ดังแสดงในตารางที่ 5

#### 4.4 ผลการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่าง sleep events และการเกิดการไหลย้อนในช่วงกลางคืน (nocturnal gastroesophageal reflux)

เมื่อทำการวิเคราะห์โดยดูกราฟที่ได้จากการตรวจการนอนหลับ (polysomnography) ร่วมกับกราฟของการตรวจการเกิดการไหลย้อน หรือการกลืนพร้อมกัน (esophageal impedance and pH monitoring) ดังแสดงตัวอย่างในภาพที่ 8 ถึง 10

พบว่าภาวะสมองตื่นตัวขณะหลับ (respiratory arousal) เป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิดการไหลย้อนในช่วงกลางคืน (nocturnal gastroesophageal reflux) โดยมีค่า OR เท่ากับ 2.94 (95%CI 2.05 – 4.19, p-value <0.001) และพบว่าภาวะการตื่น (awakening) เป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิดการไหลย้อนในช่วงกลางคืน โดยมีค่า OR เท่ากับ 3.84 (95%CI 2.51 – 5.84, p-value <0.001) แต่ภาวะหยุดหายใจ (apnea) และหายใจแผ่ว (hypopnea) นั้นไม่ได้เป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิดการไหลย้อนในช่วงกลางคืน (nocturnal gastroesophageal reflux) โดยมีค่า OR เท่ากับ 0.15 (95%CI 0.11 – 0.22, p-value <0.001) โดย respiratory events (respiratory arousal, apnea, hypopnea and awakening) ที่สัมพันธ์กับการไหลย้อนในช่วงกลางคืนนั้นจะเป็นการเกิด

ก่อนหน้าที่จะเกิดการไหลย้อนในช่วงกลางคืนทั้งหมด ไม่มีการเกิด respiratory events ที่เกิดตามหลังหรือพร้อมกับการไหลย้อนในช่วงกลางคืนเลย ดังแสดงในตารางที่ 6

#### 4.5 ผลการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างการกลืนในช่วงเวลากลางคืนที่สัมพันธ์กับ sleep events และการเกิดการไหลย้อนในช่วงกลางคืน (nocturnal gastroesophageal reflux)

เมื่อทำการวิเคราะห์โดยดูกราฟที่ได้จากการตรวจการนอนหลับ (polysomnography) ร่วมกับกราฟของการตรวจการเกิดการไหลย้อน หรือการกลืนพร้อมกัน (esophageal impedance and pH monitoring) ดังแสดงตัวอย่างในภาพที่ 11

พบว่า การกลืนซึ่งเกี่ยวข้องกับภาวะสมองตื่นตัวขณะหลับ (swallow-associated arousal) นั้นไม่ได้เป็นปัจจัยเสี่ยงให้เกิดการไหลย้อนในช่วงกลางคืน (nocturnal gastroesophageal reflux) โดยมีค่า OR เท่ากับ 0.19 (95%CI 0.08 – 0.40, p-value <0.001) และพบว่า การกลืนซึ่งเกี่ยวข้องกับภาวะการตื่น (swallow-associated awakening) นั้นก็ไม่ได้เป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิดการไหลย้อนในช่วงกลางคืน โดยมีค่า OR เท่ากับ 0.07 (95%CI 0.02 – 0.19, p-value <0.001) โดย swallow-associated respiratory events (respiratory arousal and awakening) กับการไหลย้อนในช่วงกลางคืนนั้นจะเป็นการเกิดก่อนหน้าที่จะเกิดการไหลย้อนในช่วงกลางคืนทั้งหมด ไม่มีการเกิดการกลืนในช่วงเวลากลางคืนที่สัมพันธ์กับ sleep events (respiratory arousal and awakening) ที่เกิดตามหลังหรือพร้อมกับการไหลย้อนในช่วงกลางคืนเลย ดังแสดงในตารางที่ 7



ตารางที่ 5 ความสัมพันธ์ระหว่าง sleep events และการเกิดการกลืนในช่วงกลางคืน (nocturnal swallowing)

Exposure	Outcome	OR (95%CI)	p-Value
Respiratory arousal	Swallow	2.07 (1.50–2.85)	<0.001
Apnea and Hypopnea	Swallow	0.06 (0.04–0.08)	<0.001
Awakening	Swallow	8.11 (5.31–12.53)	<0.001
Swallow	Respiratory events	No event	

Abbreviations: CI, confidence interval; OR, odds ratio.

ตารางที่ 6 ความสัมพันธ์ระหว่าง sleep events และการเกิดการไหลย้อนในช่วงกลางคืน (nocturnal gastroesophageal reflux)

Exposure	Outcome	OR (95%CI)	p-Value
Respiratory arousal	Nocturnal reflux	2.94 (2.05–4.19)	<0.001
Apnea and Hypopnea	Nocturnal reflux	0.15 (0.11–0.22)	<0.001
Awakening	Nocturnal reflux	3.84 (2.51–5.84)	<0.001
Nocturnal reflux	Respiratory event	No event	

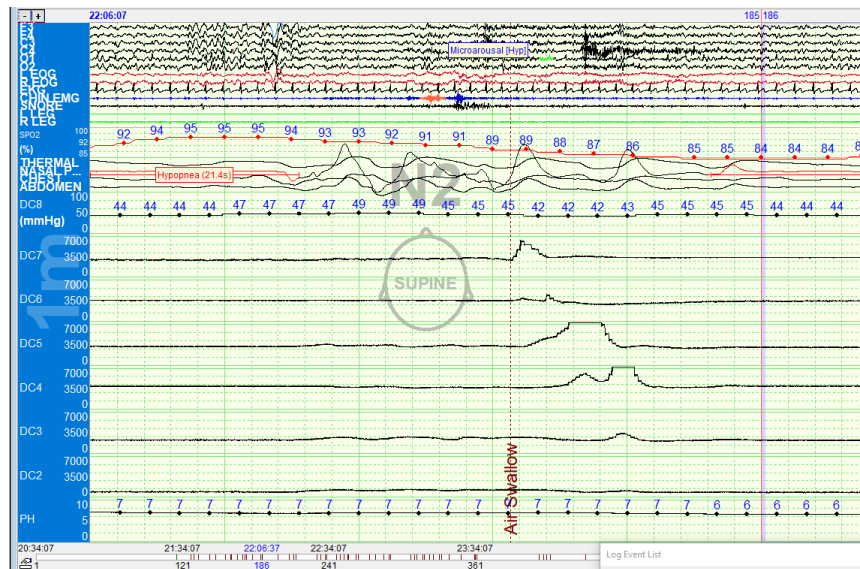
Abbreviations: CI, confidence interval; OR, odds ratio.

ตารางที่ 7 ความสัมพันธ์ระหว่างการกลืนในช่วงเวลากลางคืนที่สัมพันธ์กับ sleep events และการเกิดการไหลย้อนในช่องกลางคืน (nocturnal gastroesophageal reflux)

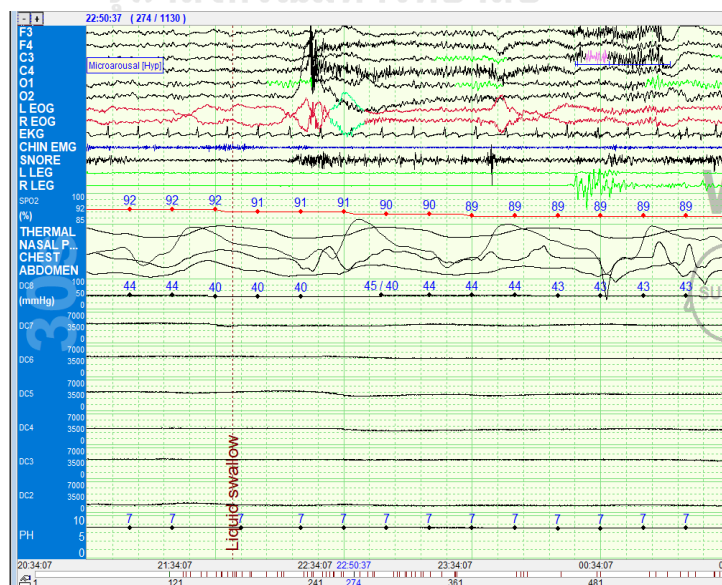
Exposure	Outcome	OR (95%CI)	p-Value
Swallow-associated respiratory arousal	Nocturnal reflux	0.19 (0.08-0.40)	<0.001
Swallow-associated awakening	Nocturnal reflux	0.07 (0.02–0.19)	<0.001
Nocturnal reflux	Swallow-associated respiratory events	No event	

Abbreviations: CI, confidence interval; OR, odds ratio.

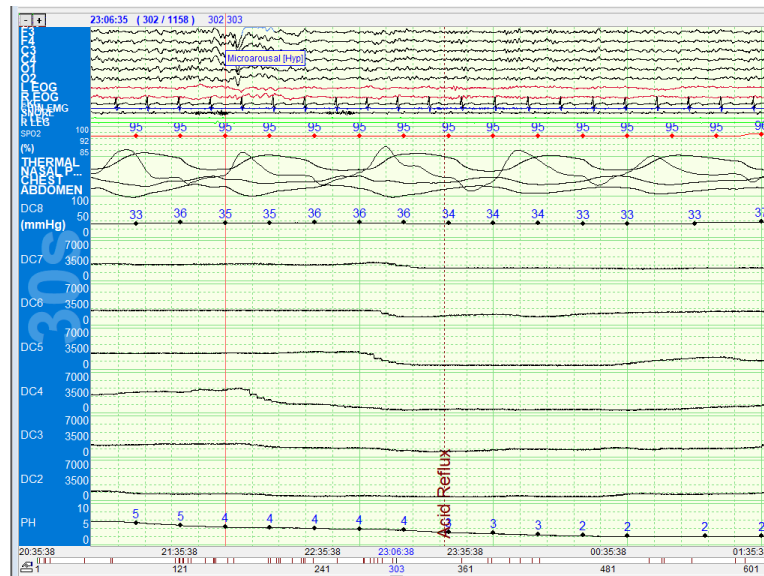
ภาพที่ 6 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างภาวะตื่นตัวของสมองขณะหลับ (respiratory arousal) และการกลืนลมในช่วงเวลากลางคืน (nocturnal air swallowing) พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของความต่างศักย์ทิศทางจากข้างบนลงข้างล่าง โดยมีการตื่นตัวของสมองขณะหลับเกิดขึ้นภายในระยะเวลา 30 วินาที ก่อนที่มีการกลืนลม



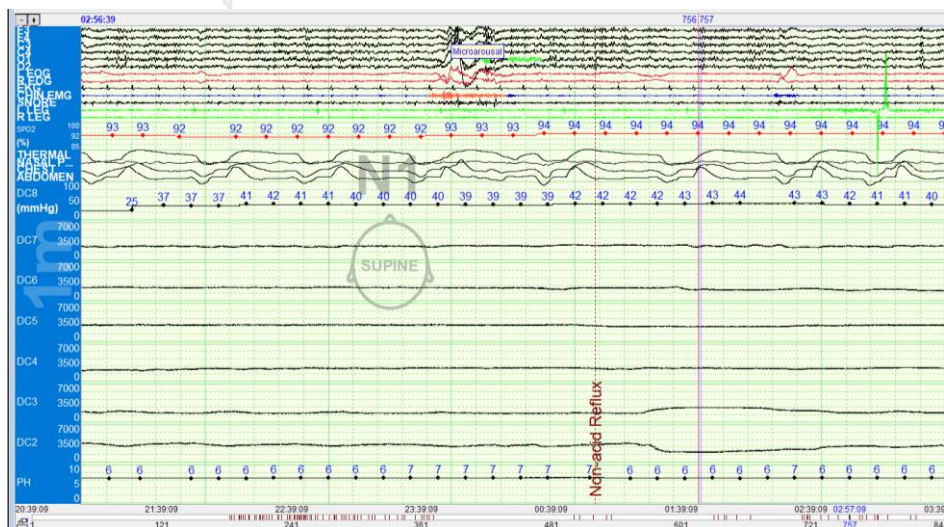
ภาพที่ 7 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างภาวะตื่นตัวของสมองขณะหลับ (respiratory arousal) และการกลืนน้ำลายในช่วงเวลากลางคืน (nocturnal saliva swallowing) พบว่ามีการลดลงของความต่างศักย์ทิศทางจากข้างบนลงข้างล่าง โดยมีการตื่นตัวของสมองขณะหลับเกิดขึ้นภายในระยะเวลา 30 วินาที ก่อนที่มีการกลืนน้ำลาย



ภาพที่ 8 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างภาวะตื่นตัวของสมองขณะหลับ (respiratory arousal) และการไหลย้อนของกรด (acid reflux) พบว่ามีการลดลงของความต่างศักย์ที่ศอกห่างจากข้างล่างขึ้นข้างบน และมีการลดลงของ pH ต่ำกว่า 4 โดยมีการตื่นตัวของสมองขณะหลับเกิดขึ้นภายในระยะเวลา 30 วินาทีก่อนที่มีการไหลย้อนของกรด



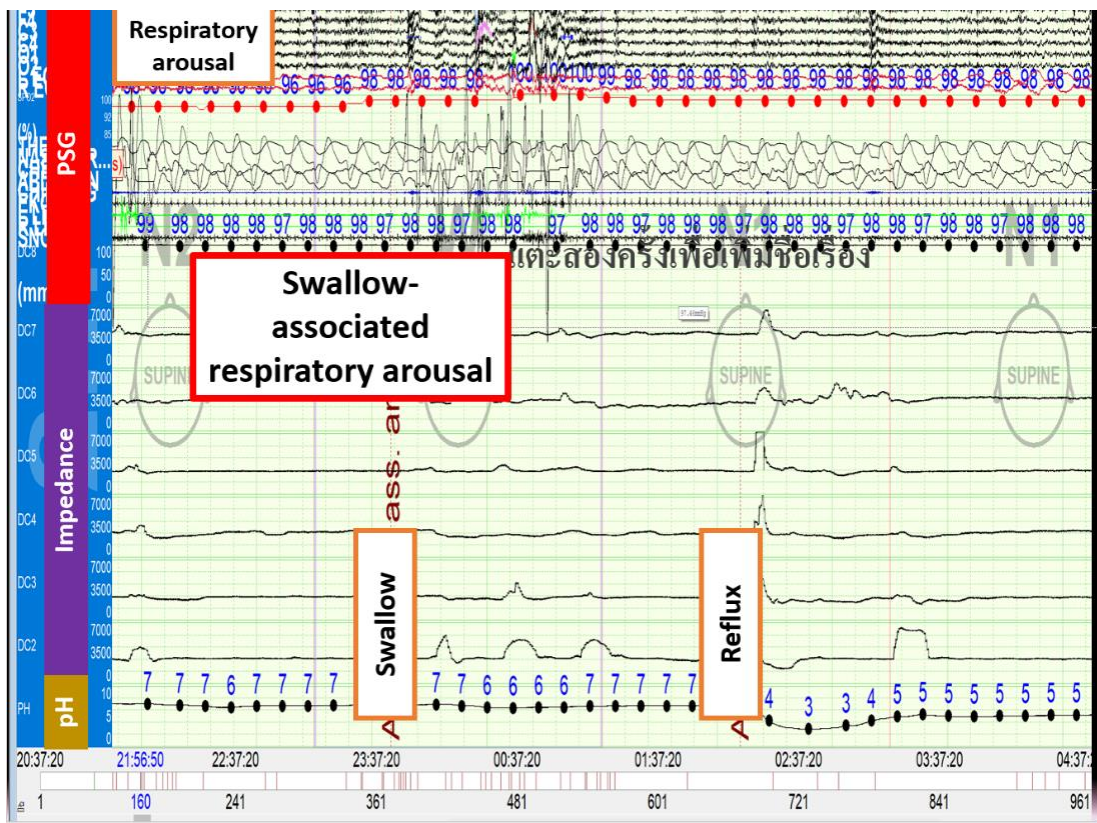
ภาพที่ 9 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างภาวะตื่นตัวของสมองขณะหลับ (respiratory arousal) และการไหลย้อนที่ไม่ใช่กรด (non-acid reflux) พบว่ามีการลดลงของความต่างศักย์ และมีค่า pH ไม่ต่ำกว่า 4 โดยมีการตื่นตัวของสมองขณะหลับเกิดขึ้นภายในระยะเวลา 30 วินาทีก่อนที่มีการไหลย้อนที่ไม่ใช่กรด







ภาพที่ 11 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างการกลืนซึ่งเกี่ยวข้องกับภาวะสมองตื่นตัวขณะหลับ (swallow-associated arousal) กับการเกิดการไหลย้อนในช่วงกลางคืน (nocturnal gastroesophageal reflux) โดยการกลืนที่มีภาวะสมองตื่นตัวขณะหลับ (respiratory arousal) เกิดก่อนขึ้นภายในระยะเวลา 30 วินาที จะเรียกว่าเป็นการกลืนซึ่งเกี่ยวข้องกับภาวะสมองตื่นตัวขณะหลับ (swallow-associated arousal)



## บทที่ 5

### สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

#### 5.1 สรุปผลการวิจัย

จากผลการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการกลืนซึ่งเกี่ยวข้องกับภาวะสมองตื่นตัวขณะนอนหลับ กับการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารในช่วงกลางคืน ในผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นร่วมกับโรคกรดไหลย้อน ของผู้ป่วยจำนวนทั้งหมด 10 คน พบว่าผู้ป่วยในงานวิจัยนี้ส่วนใหญ่เป็นเพศชาย (ร้อยละ 80) อยู่ในช่วงอายุวัยกลางคน โดยมีอายุเฉลี่ย 51.6 ปี ค่ากลาง (median) ของระดับความรุนแรงของโรคหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น (severity of obstructive sleep apnea) มีค่าเท่ากับ 15.62 events/hour ซึ่งจัดอยู่ในกลุ่มความรุนแรงปานกลาง (moderate severity) ส่วนค่าเฉลี่ยของระดับออกซิเจนปลายนิ้ว เท่ากับร้อยละ 86.5

การกลืนในช่วงเวลากลางคืนนั้น ส่วนใหญ่เป็นการกลืนลม (air swallowing) โดยพบถึงร้อยละ 61.27 และพบการกลืนน้ำลายในเวลากลางคืน (saliva swallowing) ร้อยละ 38.73 ในผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นร่วมกับโรคกรดไหลย้อน ที่เข้าร่วมในงานวิจัยนี้ พบว่ามีความถี่ของการกลืนในเวลากลางคืน (frequency of nocturnal swallowing) มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 4.54 ครั้งต่อชั่วโมง พบว่าภาวะสมองตื่นตัวขณะหลับ (respiratory arousal) และการตื่น (awakening) นั้นเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดการกลืนในช่วงเวลากลางคืน โดยมีค่า OR เท่ากับ 2.07 และ 8.11 ตามลำดับ แต่ภาวะการหยุดหายใจ (apnea) และหายใจแผ่ว (hypopnea) นั้นไม่ได้เป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิดการกลืนในเวลากลางคืน และยังไม่พบการกลืนในช่วงเวลากลางคืนในระยะการนอนที่เป็น REM เลย อีกทั้งยังไม่มีเกิดการเกิด respiratory events ที่เกิดตามหลังหรือเกิดพร้อมกับการเกิดการกลืนในเวลากลางคืนเลย

ในด้านของผลการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารช่วงเวลากลางคืนนั้น (nocturnal gastroesophageal reflux) พบว่าส่วนมากเป็นการไหลย้อนของก๊าซ (gas reflux) โดยพบถึงร้อยละ 61.91 รองลงมาคือการไหลย้อนที่ไม่ใช่กรด (non-acid reflux) ร้อยละ 26.98 และพบการไหลย้อนของกรด (acid reflux) น้อยที่สุด คือพบร้อยละ 11.11 พบว่าภาวะสมองตื่นตัวขณะหลับ (respiratory arousal) และการตื่น (awakening) นั้นเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดการไหลย้อนในช่วงกลางคืน (nocturnal gastroesophageal reflux) โดยมีค่า OR อยู่ที่ 2.94 และ 3.84 ตามลำดับ แต่ภาวะการหยุดหายใจ (apnea) และหายใจแผ่วนั้น (hypopnea) นั้นไม่ได้เป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิดการไหลย้อนในช่วงกลางคืน และการไหลย้อนในช่วงกลางคืนนั้น เกิดขึ้นส่วนใหญ่ใน

ระยะการนอนหลับ NREM2 รองลงมาคือระยะ NREM1 และอีกทั้งยังไม่มีเกิดการเกิด respiratory events ที่เกิดตามหลังหรือเกิดพร้อมกับการไหลย้อนในช่วงกลางคืนเลย

พบว่าการกลืนซึ่งเกี่ยวข้องกับภาวะสมองตื่นตัวขณะหลับ (swallow-associated arousal) และการกลืนซึ่งเกี่ยวข้องกับภาวะการตื่น (swallow-associated awakening) นั้นไม่ได้เป็นปัจจัยเสี่ยงให้เกิดการไหลย้อนในช่วงกลางคืน (nocturnal gastroesophageal reflux) โดยมีค่า OR เท่ากับ 0.19 และ 0.07 ตามลำดับ รวมถึงไม่มีการเกิดการกลืนในช่วงเวลากลางคืนที่สัมพันธ์กับ sleep events (respiratory arousal and awakening) ที่เกิดตามหลังหรือพร้อมกับการไหลย้อนในช่วงกลางคืนเลย

## 5.2 อภิปรายผลการวิจัย

การศึกษาวิจัย case-crossover study นี้เป็นการศึกษาที่ทำในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น ร่วมกับโรคกรดไหลย้อน (coexisting OSA and GERD) ซึ่งได้รับการวินิจฉัยด้วยวิธีมาตรฐาน (gold standard) โดยผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษานี้ทุกคนจะได้รับการตรวจการนอนหลับ (PSG) ร่วมกับการใส่สาย esophageal impedance and pH monitoring เป็นเวลา 1 คืน พบว่าการกลืนซึ่งเกี่ยวข้องกับภาวะสมองตื่นตัวขณะหลับ (swallow-associated respiratory arousal) นั้นไม่ได้เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารในเวลากลางคืน

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ในงานวิจัยนี้เป็นเพศชาย วัยกลางคน อายุเฉลี่ยมากกว่า 50 ปีขึ้นไป ซึ่งเป็นที่ทราบกันดีว่า เพศ และอายุ เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น (OSA) และยังพบว่าปัจจัยทั้งสองนี้เป็นส่วนหนึ่งในแบบสอบถาม STOP-BANG<sup>(18)</sup> ซึ่งใช้ในการคัดกรอง (screening) ความเสี่ยงในการเป็นโรคหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น และปัจจัยเสี่ยงดังกล่าวนี้ยังเป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรคกรดไหลย้อน (GERD) อีกด้วย

การศึกษาก่อนหน้านี้หลายๆ การศึกษาแสดงให้เห็นถึงความชุก (prevalence) ของโรคกรดไหลย้อนที่เพิ่มสูงขึ้น ในกลุ่มผู้ป่วยโรคหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น<sup>(19, 20)</sup> อีกทั้งยังพบว่า ความถี่ในการเกิดอาการ และระดับความรุนแรงของโรคกรดไหลย้อนนั้นสัมพันธ์กับคุณภาพการนอนหลับของผู้ป่วยที่แย่ลง มีรายงานในผู้ป่วยโรคกรดไหลย้อนที่มีหลอดอาหารอักเสบร่วมด้วย (erosive esophagitis) มีอาการแสบร้อนกลางอก (heartburn) ต้องตื่นขึ้นกลางดึกมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยโรคกรดไหลย้อนที่ไม่มีหลอดอาหารอักเสบ (non-erosive reflux disease) และความรุนแรง กับอาการของโรคนั้นทำให้การนอนหลับผิดปกติ และคุณภาพการนอนหลับ (quality) แย่ลง<sup>(21, 22)</sup>



การศึกษาของ Yagi และคณะ<sup>(13)</sup> พบว่าความถี่ในการกลืนในช่วงเวลากลางคืนต่อชั่วโมง (nocturnal swallowing) เพิ่มสูงขึ้นในผู้ป่วยโรคหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น และยิ่งเพิ่มขึ้นสัมพันธ์กับระดับความรุนแรง (severity) ของโรคอีกด้วย และอาจจะสัมพันธ์กับภาวะสมองตื่นตัวขณะหลับ (respiratory arousal) การศึกษานี้พบว่าความถี่ในการกลืนในเวลากลางคืน เฉลี่ยเท่ากับ 4.54 ครั้งต่อชั่วโมง อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ไม่ได้ทำการเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่เป็นโรคหยุดหายใจขณะหลับ กับผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นโรค และไม่ได้ทำการเปรียบเทียบตามระดับความรุนแรงของโรค (severity) หยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น ในการศึกษาวิจัยนี้พบว่าการกลืนในเวลากลางคืนส่วนใหญ่พบว่าเป็นการกลืนลม (air swallowing) สาเหตุเกิดจากสรีระวิทยา (physiology) ของคนทั่วไปในเวลากลางคืนนั้น จะพบว่ามีการผลิตน้ำลายที่น้อยลงกว่าช่วงเวลากลางวัน<sup>(23)</sup> จึงเป็นเหตุผลว่าทำไมจึงตรวจพบการกลืนลมมากกว่าการกลืนน้ำลายในเวลากลางคืนขณะหลับ การศึกษาของเรายังพบว่าการไหลย้อนที่ไม่ใช่กรด (non-acid reflux) นั้นมีสัดส่วนที่มากกว่าการไหลย้อนของกรด (acid reflux) สอดคล้องไปกับการศึกษาที่มีก่อนหน้านี้<sup>(17)</sup>

ก่อนหน้าการศึกษานี้ ได้มีการศึกษาหลายการศึกษาที่ได้ทำการศึกษาเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่าง sleep events และการกลืน ได้แก่ การศึกษาของ Yagi และคณะ<sup>(13)</sup> ทำการรวบรวมข้อมูลจากผู้ป่วยทั้งหมด 56 ราย ซึ่งแสดงให้เห็นว่าภาวะสมองตื่นตัวขณะหลับ (respiratory arousal) อาจเป็นปัจจัยที่ทำให้เกิดการกลืน และการศึกษาของ Sato และคณะ<sup>(24)</sup> ก็รายงานถึงการกลืนในเวลากลางคืนสัมพันธ์กับภาวะสมองตื่นตัวขณะหลับซึ่งเกิดขึ้นเอง (spontaneous electroencephalographic arousal) ในการศึกษานี้เราพบว่าทั้งภาวะสมองตื่นตัวขณะหลับ (respiratory arousal) และภาวะตื่น (awakening) เป็นปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดการกลืนในช่วงเวลากลางคืน ซึ่งกลไกที่จะสามารถอธิบายเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นนี้ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่เชื่อว่าอาจจะเกิดโดยผ่านกลไกของ pressure receptors, taste chemoreceptors หรือ water receptors ในบริเวณลำคอ และกล่องเสียงเหล่านี้<sup>(25, 26)</sup> ในช่วงเวลาที่มีภาวะสมองตื่นตัวขณะหลับ (respiratory arousal) นั้น ผู้ป่วยจะมีการหายใจผ่านทั้งปากและจมูกตามมา (oronasal breathing) ซึ่งจะไปกระตุ้น receptor บริเวณลำคอและกล่องเสียงทำให้มีการกลืนตามมา<sup>(13)</sup> อย่างไรก็ตาม กลไกในการเกิดการกลืนในเวลากลางคืน ในผู้ป่วยที่เป็นโรคหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น (OSA) นั้น ยังต้องอาศัยการศึกษาและวิจัยเพิ่มเติมต่อไป

มีทฤษฎีเดิมเกี่ยวกับเรื่องกลไกที่ทำให้ผู้ป่วยโรคหยุดหายใจขณะหลับ (OSA) เกิดการไหลย้อน (GER) ในเวลากลางคืน โดยเชื่อว่าเกิดจากเวลาที่ผู้ป่วยหยุดหายใจ (apnea) นั้น ทำให้เกิดแรงดันในช่องอกเป็นลบ (negative intrathoracic pressure) และ แรงดันในหลอดอาหารเป็นลบ (negative intraesophageal pressure) ส่งผลให้มีแรงดูดน้ำย่อยและกรดจากกระเพาะอาหารไหล

ย้อนกลับเข้ามาสู่อินทราเอซอโฟจาอหาร ต่อมาได้มีการศึกษาเพิ่มเติมมากขึ้น พบว่าการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารช่วงเวลากลางคืนในผู้ป่วยที่เป็นโรคหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นนั้น เกิดจากการคลายตัวของหูรูดหลอดอาหารส่วนล่างซึ่งเกิดขึ้นเอง (transient lower esophageal sphincter relaxation) ไม่ได้เกิดผ่านกลไกต้านแรงดันในช่องอกและแรงดันในหลอดอาหารเป็นลบ (negative intrathoracic and intraesophageal pressure) ซึ่งเป็นการศึกษาที่ใช้การตรวจด้วย high-resolution esophageal manometry ร่วมกับการตรวจการนอนหลับ (PSG) และยังสัมพันธ์กับภาวะสมองตื่นตัวขณะหลับ (respiratory arousal) อีกด้วย<sup>(27)</sup> การศึกษาของเรา พบว่าภาวะสมองตื่นตัวขณะหลับ (respiratory arousal) และการตื่น (awakening) นั้น เป็นปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารเวลากลางคืน แต่ภาวะหยุดหายใจ (apnea) และหายใจแผ่ว (hypopnea) นั้น ไม่ได้เป็นปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารในเวลากลางคืน ซึ่งพบว่าสอดคล้องไปกับการศึกษาก่อนหน้านี้ของ Yang และคณะ<sup>(11)</sup> กับ ณัฐพงษ์ และคณะ<sup>(17)</sup>

เหตุผลในการอธิบายว่าในระหว่างที่ผู้ป่วยมีภาวะหยุดหายใจ (apnea) และหายใจแผ่ว (hypopnea) นั้น จะทำให้เกิดแรงดันในช่องอกและแรงดันในหลอดอาหารเป็นลบ (negative intrathoracic and intraesophageal pressure) แล้วเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารช่วงเวลากลางคืน ตามทฤษฎีเดิมนั้น แต่ทำไมในการศึกษาต่อมารวมถึงการศึกษานี้กลับไม่พบภาวะหยุดหายใจ (apnea) และหายใจแผ่ว (hypopnea) นั้น เป็นปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารในเวลากลางคืน เนื่องจากถึงแม้ว่าจะมีการลดลงของแรงดันในช่องอกและแรงดันในหลอดอาหารระหว่างที่มีเหตุการณ์หยุดหายใจ (apnea) และหายใจแผ่ว (hypopnea) นั้นก็ตาม แต่ระหว่างนั้นร่างกายจะมีการปรับตัวโดยการเพิ่มขึ้นของแรงดันบริเวณรอยต่อระหว่างกระเพาะและหลอดอาหาร (gastroesophageal junction) และบริเวณหูรูดหลอดอาหารส่วนบน (upper esophageal sphincter) เพื่อป้องกันการไหลย้อนเกิดตามมา มีการศึกษาก่อนหน้านี้ ซึ่งพบว่าการใช้ยาลดกรด (proton pump inhibitors) ในผู้ป่วยที่มีโรคหยุดหายใจขณะหลับ (OSA) ร่วมกับโรคกรดไหลย้อน (GERD) นั้น ไม่สามารถทำให้ค่าดัชนีการหยุดหายใจหรือหายใจแผ่ว (apnea-hypopnea index) มีค่าที่ดีขึ้นได้<sup>(28, 29)</sup> ซึ่งสอดคล้องไปกับผลการวิจัยของการศึกษานี้ ที่พบว่าการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหาร (GER) นั้นไม่ได้เป็นปัจจัยเสี่ยงทำให้เกิดภาวะหยุดหายใจ (apnea), หายใจแผ่ว (hypopnea), การตื่น (awakening) และภาวะสมองตื่นตัวขณะหลับ (arousal) ตามมา แต่การรักษาโรคหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น (OSA) ด้วยการใช้อุปกรณ์อัดอากาศแรงดันบวกชนิดต่อเนื่อง (continuous positive airway pressure: CPAP) สามารถทำให้ผู้ป่วยที่มีโรคหยุดหายใจขณะหลับ (OSA) ร่วมกับโรคกรดไหลย้อน (GERD) นั้น มีอาการของโรคกรดไหลย้อนที่ดีขึ้นได้ เหตุผลที่สามารถอธิบายได้ คือ การใช้เครื่องอัดอากาศแรงดันบวกชนิดต่อเนื่อง

(CPAP) จะสามารถลดการเกิด sleep events ที่สัมพันธ์กับการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารเวลากลางคืนลงได้ คือ การตื่น (awakening) และภาวะสมองตื่นตัวขณะหลับ (arousal) มีการศึกษาของ Kerr และคณะ<sup>(15)</sup> พบว่าการใช้เครื่องอัดอากาศแรงดันบวกชนิดต่อเนื่อง (CPAP) ในผู้ป่วยที่มีโรคหยุดหายใจขณะหลับ (OSA) ร่วมกับโรคกรดไหลย้อน (GERD) นอกจากสามารถลดการเกิดการตื่น (awakening) และภาวะสมองตื่นตัวขณะหลับ (arousal) ลงได้ แล้วยังสามารถลดความถี่ และระยะเวลาในการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารช่วงเวลากลางคืน (nocturnal GER) อีกด้วย อีกทั้งยังมีการศึกษาอื่น ๆ เพิ่มเติม ได้แก่ การศึกษาของ Ing และคณะ<sup>(21)</sup> พบว่าในผู้ป่วย 14 ราย ที่มีโรคหยุดหายใจขณะหลับ (OSA) ร่วมกับโรคกรดไหลย้อน (GERD) การใช้เครื่องอัดอากาศแรงดันบวกชนิดต่อเนื่อง (CPAP) สามารถลดการสัมผัสกรดในเวลากลางคืน (nocturnal acid exposure) ลงได้ และการศึกษาของ Green และคณะ<sup>(14)</sup> พบว่าการใช้เครื่องอัดอากาศแรงดันบวกชนิดต่อเนื่อง (CPAP) ในผู้ป่วยมีโรคหยุดหายใจขณะหลับ (OSA) ร่วมกับโรคกรดไหลย้อน (GERD) สามารถลดการเกิดอาการของโรคกรดไหลย้อนในเวลากลางคืน (nocturnal GER symptom) ลงได้ร้อยละ 48

การที่กระเพาะอาหารขยายตัว โดยเฉพาะบริเวณส่วนใต้ต่อคาร์เดีย (cardia) ของกระเพาะอาหารนั้นจะเป็นตัวกระตุ้นที่สำคัญที่ทำให้เกิดการคลายตัวของหูรูดหลอดอาหารส่วนล่าง (transient lower esophageal sphincter relaxation)<sup>(30)</sup> ซึ่งจะอธิบายการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารที่พบบ่อยขึ้นตามหลังจากมื้ออาหาร (postprandial reflux)<sup>(31)</sup> อย่างไรก็ตาม การที่หูรูดหลอดอาหารส่วนล่างคลายตัว (lower esophageal sphincter relaxation) ซึ่งเกิดตามหลังการกลืนนั้น (swallow induced lower esophageal sphincter relaxation) จะมีแอมพลิจูด (amplitude) ของการลดลงของแรงดันบริเวณหูรูดหลอดอาหารส่วนล่าง และระยะเวลาในการคลายตัวของหูรูดหลอดอาหารส่วนล่างที่น้อยกว่าที่ถูกกระตุ้นจากการที่กระเพาะอาหารขยายตัว (gastric distention) โดยปกติแล้วการคลายตัวของหูรูดหลอดอาหารส่วนล่าง (transient lower esophageal sphincter relaxation) จะมีระยะเวลาส่วนใหญ่ที่หูรูดคลายตัว มากกว่า 10 วินาที ซึ่งจะแตกต่างจากการที่หูรูดหลอดอาหารส่วนล่างคลายตัวโดยผ่านการกระตุ้นโดยการกลืนจะมีระยะเวลาที่คลายตัวสั้นกว่า ซึ่งก็คือ 3 ถึง 6 วินาที<sup>(5, 32)</sup> การศึกษานี้พบว่าการกลืนซึ่งเกี่ยวข้องกับภาวะสมองตื่นตัวขณะหลับ (swallow-associated arousal) และการกลืนซึ่งเกี่ยวข้องกับภาวะการตื่น (swallow-associated awakening) นั้นไม่ได้เป็นปัจจัยเสี่ยงให้เกิดการไหลย้อนในช่วงกลางคืน (nocturnal gastroesophageal reflux) และอาจจะมีแนวโน้มเป็นการป้องกัน ซึ่งยังไม่ทราบเหตุผลที่จะใช้ในการอธิบายได้แน่ชัด แต่อาจจะสันนิษฐานว่าเกิดจากในขณะที่เกิดภาวะการตื่น (awakening) หรือภาวะสมองตื่นตัวขณะหลับ (arousal) จะมีแรงดันของหูรูดหลอดอาหารส่วนล่าง (lower

esophageal sphincter tone) ที่เพิ่มขึ้น<sup>(27)</sup> ดังนั้นเมื่อมีการกลืนซึ่งเกี่ยวข้องกับภาวะสมองตื่นตัวขณะหลับ (swallow-associated arousal) ซึ่งโดยส่วนมากแล้วภาวะสมองตื่นตัวขณะหลับนั้นจะเกิดขึ้นตามหลัง sleep events เช่น การหยุดหายใจ (apnea) หรือหายใจแผ่ว (hypopnea) จึงส่งผลทำให้ระยะเวลาของการคลายตัวของหลอดหลอดอาหารที่เกิดขึ้นในช่วงเวลานั้นๆ (3 ถึง 6 วินาที) นั้นไม่เพียงพอที่จะทำให้เกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารตามมา ซึ่งอาจจะต้องใช้ระยะเวลาในการคลายตัวของหลอดหลอดอาหารส่วนมากที่มากกว่านี้ ถึงอาจจะทำให้เกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารได้ แต่อย่างไรก็ตาม วิธีมาตรฐาน (gold standard) ในการตรวจวัดการคลายตัวของหลอดหลอดอาหารส่วนล่างนั้นก็ยังคงเป็นการวัดโดย high-resolution esophageal manometry การศึกษานี้ยังแสดงให้เห็นถึงความสำคัญของภาวะสมองตื่นตัวขณะหลับ (arousal) ซึ่งเป็นปัจจัยและกลไกร่วมในการทำให้เกิดทั้งการกลืนในเวลากลางคืน (nocturnal swallowing) และการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารช่วงเวลากลางคืน (nocturnal GER) ส่วนกลไกการเกิดและสาเหตุที่แน่ชัดเรื่องภาวะสมองตื่นตัวขณะหลับ (arousal) ทำให้มีการไหลย้อน (reflux) ได้อย่างไรนั้น ยังคงต้องอาศัยการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

### 5.3 สรุปผล

การกลืนซึ่งเกี่ยวข้องกับภาวะสมองตื่นตัวขณะหลับนั้น ไม่ได้เป็นปัจจัยที่ทำให้เกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารในช่วงเวลากลางคืน ในผู้ป่วยที่มีโรคหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นร่วมกับโรคกรดไหลย้อน อย่างไรก็ตามการกลืน และการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารในช่วงเวลากลางคืนนั้น อาจเกิดโดยมีปัจจัยจากภาวะสมองตื่นตัวขณะหลับร่วมกัน

### 5.4 ข้อเสนอแนะ

1. การศึกษานี้ใช้การตรวจวัดด้วยสาย esophageal impedance and pH monitoring ซึ่งไม่ใช่วิธีมาตรฐานที่ดีที่สุด (gold standard) ในการตรวจวัดการคลายตัวของหลอดหลอดอาหารส่วนล่าง แต่อย่างไรก็ตาม ถ้ามีการคลายตัวของหลอดอาหารส่วนล่างที่มากพอจนเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหาร ก็จะสามารถวัดด้วย esophageal impedance and pH monitoring ได้
2. การใส่สายตรวจด้วยสาย esophageal impedance and pH monitoring ทางจมูกระหว่างตรวจการนอนหลับนั้น อาจจะทำให้รบกวนคุณภาพของการนอนหลับได้ แต่อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้ไม่พบว่รบกวนต่อคุณภาพการนอนหลับของผู้ป่วย
3. ยังไม่มีข้อมูลที่สามารถบอกได้ว่าช่วงระยะเท่าไรที่จะสามารถระบุได้ว่าเหตุการณ์นั้นมีความสัมพันธ์กันจริง ดังนั้นช่วงระยะเวลาที่เหมาะสมนั้นยังคงต้องการการศึกษาต่อไปในอนาคต

4. การศึกษานี้ได้กำหนดช่วงเวลาที่น่าจะมีความสัมพันธ์ที่ 30 วินาที ซึ่งค่อนข้างเป็นช่วงเวลาที่สั้นมาก ดังนั้นอาจมีผลทำให้พบว่าการกลืนซึ่งเกี่ยวข้องกับภาวะสมองตื่นตัวขณะหลับ (swallow-associated arousal) และการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารนั้น ไม่มีความสัมพันธ์กัน ทั้ง ๆ ที่อาจมีความสัมพันธ์แต่ช่วงเวลาดังกล่าวอาจไม่มากพอที่จะทำให้เกิดถึงความสัมพันธ์ที่มีได้

5. การศึกษานี้ไม่ได้ทำการรวบรวมและวิเคราะห์ปัจจัยอื่นที่อาจมีผลต่อการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหาร เช่น hiatal hernia

### 5.5 ประโยชน์ในการนำไปใช้

ในผู้ป่วยที่มีโรคหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นร่วมกับมีโรคกรดไหลย้อนนั้น การรักษาโรคหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น ที่มีผลให้ภาวะสมองตื่นตัวขณะหลับลดลงอาจจะได้ประโยชน์ในการลดลงของการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารทั้งที่เป็นกรดและไม่เป็นกรดได้



## รายการอ้างอิง

1. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R, Global Consensus G. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(8):1900-20; quiz 43.
2. Richter JE. Severe reflux esophagitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 1994;4(4):677-98.
3. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med.* 1993;328(17):1230-5.
4. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev.* 2010;90(1):47-112.
5. Schoeman MN, Tippet MD, Akkermans LM, Dent J, Holloway RH. Mechanisms of gastroesophageal reflux in ambulant healthy human subjects. *Gastroenterology.* 1995;108(1):83-91.
6. Zanation AM, Senior BA. The relationship between extraesophageal reflux (EER) and obstructive sleep apnea (OSA). *Sleep Med Rev.* 2005;9(6):453-8.
7. Berry R, Brooks R, Gamaldo C, et al. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology, and technical specification, version 2.1. American Academy of Sleep Medicine. 2014.
8. Johnson LF, Demeester TR. Twenty-four-hour pH monitoring of the distal esophagus. A quantitative measure of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol.* 1974;62(4):325-32.
9. Fornari F, Blondeau K, Mertens V, Tack J, Sifrim D. Nocturnal gastroesophageal reflux revisited by impedance-pH monitoring. *J Neurogastroenterol Motil.* 2011;17(2):148-57.

10. Shepherd K, Hillman D, Holloway R, Eastwood P. Mechanisms of nocturnal gastroesophageal reflux events in obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* 2011;15(3):561-70.
11. Yang YX, Spencer G, Schutte-Rodin S, Brensinger C, Metz DC. Gastroesophageal reflux and sleep events in obstructive sleep apnea. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2013;25(9):1017-23.
12. Dickman R, Shapiro M, Malagon IB, Powers J, Fass R. Assessment of 24-h oesophageal pH monitoring should be divided to awake and asleep rather than upright and supine time periods. *Neurogastroenterol Motil.* 2007;19(9):709-15.
13. Yagi K, Lowe AA, Ayas NT, Fleetham JA, Almeida FR. Swallowing and breathing patterns during sleep in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* 2015;19(1):377-84.
14. Green BT, Broughton WA, O'Connor JB. Marked improvement in nocturnal gastroesophageal reflux in a large cohort of patients with obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure. *Arch Intern Med.* 2003;163(1):41-5.
15. Kerr P, Shoenuit JP, Millar T, Buckle P, Kryger MH. Nasal CPAP reduces gastroesophageal reflux in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest.* 1992;101(6):1539-44.
16. Ozturk O, Ozturk L, Ozdogan A, Oktem F, Pelin Z. Variables affecting the occurrence of gastroesophageal reflux in obstructive sleep apnea patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2004;261(4):229-32.
17. Jaimchariyatam N, Tantipornsinchai W, Desudchit T, Gonlachanvit S. Association between respiratory events and nocturnal gastroesophageal reflux events in patients with coexisting obstructive sleep apnea and gastroesophageal reflux disease. *Sleep Med.* 2016;22:33-8.
18. Nagappa M, Liao P, Wong J, Auckley D, Ramachandran SK, Memtsoudis S, et al. Validation of the STOP-Bang Questionnaire as a Screening Tool for Obstructive Sleep Apnea among Different Populations: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015;10(12):e0143697.

19. Shepherd KL, James AL, Musk AW, Hunter ML, Hillman DR, Eastwood PR. Gastro-oesophageal reflux symptoms are related to the presence and severity of obstructive sleep apnoea. *J Sleep Res.* 2011;20(1 Pt 2):241-9.
20. You CR, Oh JH, Seo M, Lee HY, Joo H, Jung SH, et al. Association Between Non-erosive Reflux Disease and High Risk of Obstructive Sleep Apnea in Korean Population. *J Neurogastroenterol Motil.* 2014;20(2):197-204.
21. Ing AJ, Ngu MC, Breslin AB. Obstructive sleep apnea and gastroesophageal reflux. *Am J Med.* 2000;108 Suppl 4a:120S-5S.
22. Valipour A, Makker HK, Hardy R, Emegbo S, Toma T, Spiro SG. Symptomatic gastroesophageal reflux in subjects with a breathing sleep disorder. *Chest.* 2002;121(6):1748-53.
23. Thie NM, Kato T, Bader G, Montplaisir JY, Lavigne GJ. The significance of saliva during sleep and the relevance of oromotor movements. *Sleep Med Rev.* 2002;6(3):213-27.
24. Sato K, Umeno H, Chitose S, Nakashima T. Sleep-related deglutition in patients with OSAHS under CPAP therapy. *Acta Otolaryngol.* 2011;131(2):181-9.
25. Miller AJ. Deglutition. *Physiol Rev.* 1982;62(1):129-84.
26. Mathew OP, Abu-Osba YK, Thach BT. Genioglossus muscle responses to upper airway pressure changes: afferent pathways. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1982;52(2):445-50.
27. Kuribayashi S, Massey BT, Hafeezullah M, Perera L, Hussaini SQ, Tatro L, et al. Upper esophageal sphincter and gastroesophageal junction pressure changes act to prevent gastroesophageal and esophagopharyngeal reflux during apneic episodes in patients with obstructive sleep apnea. *Chest.* 2010;137(4):769-76.
28. Orr WC, Goodrich S, Robert J. The effect of acid suppression on sleep patterns and sleep-related gastro-oesophageal reflux. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21(2):103-8.
29. Rassameehiran S, Klomjit S, Hosiriluck N, Nugent K. Meta-analysis of the effect of proton pump inhibitors on obstructive sleep apnea symptoms and indices in patients with gastroesophageal reflux disease. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2016;29(1):3-6.



30. Holloway RH, Kocyan P, Dent J. Provocation of transient lower esophageal sphincter relaxations by meals in patients with symptomatic gastroesophageal reflux. *Dig Dis Sci.* 1991;36(8):1034-9.
31. Cucchiara S, Bortolotti M, Minella R, Auricchio S. Fasting and postprandial mechanisms of gastroesophageal reflux in children with gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci.* 1993;38(1):86-92.
32. Holloway RH, Penagini R, Ireland AC. Criteria for objective definition of transient lower esophageal sphincter relaxation. *Am J Physiol.* 1995;268(1 Pt 1):G128-33.





## ภาคผนวก ก

## แบบบันทึกข้อมูลการวิจัย

NO. 

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

---

## Demographics and comorbidities

Sex (1) Male (2) Female

Age \_\_\_\_\_ years

Weight \_\_\_\_\_ Height \_\_\_\_\_ BMI \_\_\_\_\_

Co-morbidity (1) No (2) Yes \_\_\_\_\_

History of smoking (1) No (2) ex-smoking amount \_\_\_\_\_ pack-year

Current Alcohol drinking (1) No (2) Yes

Diagnosis OSA (1) No (2) Yes Year \_\_\_\_\_

---

Epworth sleepiness scale \_\_\_\_\_

AHI \_\_\_\_\_ event/hour RDI \_\_\_\_\_ event/hour

Severity of OSA (1) Mild (2) Moderate (3) Severe

Treatment with CPAP (1) No (2) Yes

Date of STOP using CPAP \_\_\_\_\_ Duration before PSG test \_\_\_\_\_ days

---

Diagnosis GERD (1) No (2) Yes

Total reflux time % (pH $\leq$  4) \_\_\_\_\_

Lower esophageal sphincter pressure (LES, mmHg) \_\_\_\_\_ (mmHg)

Using PPI (1) No (2) Yes

Date of STOP using PPI \_\_\_\_\_ Duration before PSG test \_\_\_\_\_ days

---

Polysomnography Date performed \_\_\_\_\_

Total sleep time: (TST) \_\_\_\_\_ minute

NREM1 \_\_\_\_\_ minute(% \_\_\_\_\_ TST) NREM2 \_\_\_\_\_ minute(% \_\_\_\_\_ TST)

NREM3 \_\_\_\_\_ minute(% \_\_\_\_\_ TST) REM \_\_\_\_\_ minute(% \_\_\_\_\_ TST)

Awakening \_\_\_\_\_ minute

RDI \_\_\_\_\_ AHI \_\_\_\_\_

Awakening \_\_\_\_\_ Awakening index \_\_\_\_\_

Arousal \_\_\_\_\_ Arousal Index \_\_\_\_\_

Hypopnea \_\_\_\_\_ Apnea \_\_\_\_\_

Nadir oxygen saturation (%) \_\_\_\_\_

%Time spent below 88% oxygen saturation \_\_\_\_\_ (%TST)

---

Combined pH-monitoring and intraluminal impedance monitoring

Duration of monitoring \_\_\_\_\_ minutes

Total reflux time % (pH ≤ 4) \_\_\_\_\_

Acid reflux (N) \_\_\_\_\_ Non-acid reflux (N) \_\_\_\_\_

Gas Reflux (N) \_\_\_\_\_ Swallow (N) \_\_\_\_\_

Air Swallow (N) \_\_\_\_\_ Saliva Swallow (N) \_\_\_\_\_  
 Air Swallow in NREM1 (N) \_\_\_\_\_ Air Swallow in NREM2 (N) \_\_\_\_\_  
 Air Swallow in NREM3 (N) \_\_\_\_\_ Air Swallow in REM (N) \_\_\_\_\_  
 Saliva Swallow in NREM1 (N) \_\_\_\_\_ Saliva Swallow in NREM2 (N) \_\_\_\_\_  
 Saliva Swallow in NREM3 (N) \_\_\_\_\_ Saliva Swallow in REM (N) \_\_\_\_\_  
 Acid Reflux in NREM1 (N) \_\_\_\_\_ Acid Reflux in NREM2 (N) \_\_\_\_\_  
 Acid Reflux in NREM3 (N) \_\_\_\_\_ Acid Reflux in REM (N) \_\_\_\_\_  
 Non-Acid Reflux in NREM1 (N) \_\_\_\_\_ Non-Acid Reflux in NREM2 (N) \_\_\_\_\_  
 Non-Acid Reflux in NREM3 (N) \_\_\_\_\_ Non-Acid Reflux in REM (N) \_\_\_\_\_  
 Swallow-associated arousal (N) \_\_\_\_\_  
 Swallow-associated apnea (N) \_\_\_\_\_  
 Swallow-associated Hypopnea (N) \_\_\_\_\_  
 Swallow-associated Awakening (N) \_\_\_\_\_  
 Swallow-associated arousal with reflux (N) \_\_\_\_\_  
 Swallow-associated arousal without reflux (N) \_\_\_\_\_  
 Swallow-associated awakening with reflux (N) \_\_\_\_\_  
 Swallow-associated awakening without reflux (N) \_\_\_\_\_

Record by \_\_\_\_\_ Sign

## ภาคผนวก ข

## ข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

**ชื่อโครงการวิจัย :** ความสัมพันธ์ระหว่างการกลืนซึ่งเกี่ยวข้องกับภาวะสมองตื่นตัวขณะนอนหลับ กับ การเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารในช่วงกลางคืน ในผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับ จากการอุดกั้นร่วมกับโรคกรดไหลย้อน

**ผู้สนับสนุนการวิจัย :** ทุนวิจัยรัชดาภิเษกสมโภช คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## แพทย์ผู้ทำวิจัย

**ชื่อ** นพ.ณัฐวัฒน์ จันทรังษี  
**ที่อยู่** หน่วยโรคระบบการหายใจและภาวะวิกฤตโรคระบบการหายใจ ภาควิชา  
 อายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
**เบอร์โทรศัพท์** 02-2564252, 083-4754548  
 (ที่ทำงานและมือถือ)

## แพทย์ผู้ร่วมในโครงการวิจัย

**ชื่อ** รองศาสตราจารย์นายแพทย์ณัฐพงษ์ เจียมจริยธรรม  
**ที่อยู่** หน่วยโรคระบบการหายใจและภาวะวิกฤตโรคระบบการหายใจ ภาควิชา  
 อายุรศาสตร์  
 คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
**เบอร์โทรศัพท์** 02-2564252, 081-8534825  
 (ที่ทำงานและมือถือ)

**เรียน** ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกท่าน

ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้เนื่องจากท่านเป็นผู้ที่มีคุณสมบัติตามที่โครงการวิจัยนี้ต้องการ ซึ่งก็คือเป็นผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นร่วมกับโรคกรดไหลย้อน และยังไม่ได้ใช้เครื่องอัดอากาศแรงดันบวกชนิดต่อเนื่อง (Continuous Positive Airway pressure : CPAP) ก่อนที่ท่านจะตัดสินใจเข้าร่วมในการศึกษาวิจัยดังกล่าว ขอให้ท่านอ่าน

เอกสารฉบับนี้อาจมีข้อผิดพลาด เพื่อให้ท่านได้ทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ หากท่านมีข้อสงสัยใด ๆ เพิ่มเติม กรุณาซักถามจากทีมงานของแพทย์ผู้ทำวิจัย หรือแพทย์ผู้ร่วมทำวิจัยซึ่งจะเป็นผู้สามารถตอบคำถามและให้ความกระจ่างแก่ท่านได้

ท่านสามารถขอคำแนะนำในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จากครอบครัว เพื่อน หรือแพทย์ประจำตัวของท่านได้ ท่านมีเวลาอย่างเพียงพอในการตัดสินใจโดยอิสระ ถ้าท่านตัดสินใจแล้วว่า จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ขอให้ท่านลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมของโครงการวิจัยนี้

### เหตุผลความเป็นมา

จากข้อมูลที่มีอยู่จนถึงปัจจุบันนี้พบว่าผู้ป่วยจำนวนมากที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นร่วมกับโรคกรดไหลย้อนซึ่งอาจเกิดจากผู้ป่วยมีภาวะร่วมที่ทำให้เกิดทั้งสองโรคได้เช่น ความอ้วน แต่อย่างไรก็ตามมีหลายการศึกษาที่พบว่าการรักษาโดยใช้เครื่องช่วยหายใจขณะนอนหลับสามารถลดความรุนแรงของโรคกรดไหลย้อนได้ ทำให้เชื่อว่าทั้งสองโรคนี้อาจมีความสัมพันธ์กันบางอย่างของร่างกายที่ทำให้สัมพันธ์กัน

ปัจจุบันจากการศึกษาล่าสุดความสัมพันธ์ระหว่างการกลืนซึ่งไปกระตุ้นการคลายตัวของหูรูดหลอดอาหารส่วนล่าง ที่มีผลต่อการเกิดการไหลย้อนของสิ่งต่าง ๆ ทั้งที่เป็นกรดและไม่เป็นกรดเข้ามาในหลอดอาหารช่วงกลางคืน ในผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น ร่วมกับมีโรคกรดไหลย้อน ยังไม่ได้ข้อสรุปที่ชัดเจน

### วัตถุประสงค์ของการศึกษา

วัตถุประสงค์หลักจากการศึกษาในครั้งนี้คือ ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการกลืนซึ่งเกี่ยวข้องกับภาวะสมองตื่นตัวขณะนอนหลับ กับการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารในช่วงกลางคืน ในผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นร่วมกับโรคกรดไหลย้อน ซึ่งจำนวนผู้ป่วยที่ใช้ในการวิเคราะห์ของงานวิจัยนี้มีทั้งหมด 10 คน

### วิธีการที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

หลังจากท่านให้ความยินยอมที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ผู้วิจัยจะขอตรวจสอบประวัติการรักษาและให้ตอบแบบสอบถามเพื่อคัดกรองว่าท่านมีคุณสมบัติที่เหมาะสมที่จะเข้าร่วมในการวิจัย

ผู้วิจัยจะมีการทำหนังสือขออนุญาตเข้าถึงแฟ้มประวัติผู้ป่วยจากทางผู้บริหารโรงพยาบาล เพื่อทำการตรวจสอบประวัติการรักษาและผลการตรวจวินิจฉัยการนอนหลับ และการตรวจวัดการไหลย้อน

หากท่านมีคุณสมบัติตามเกณฑ์คัดเลือก ท่านจะได้รับเชิญให้มาพบแพทย์ตามวันเวลาที่ผู้ทำวิจัยนัดหมายเพื่อทำการตรวจการนอนหลับร่วมกับการตรวจวัดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารในช่วงกลางคืนโดยต้องทำการหยุดยาทุกชนิดที่อาจมีผลต่อการตรวจเป็นเวลาอย่างน้อย 7 วันก่อนเข้ารับการตรวจ โดยจะใช้เวลาในการตรวจทั้งหมด 1 คืน หลังจากนั้นจะนัดมาฟังผลการตรวจอีกประมาณ 1 เดือนถัดไป

### **ความรับผิดชอบของอาสาสมัครผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย**

เพื่อให้งานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จ ผู้ทำวิจัยใครขอความความร่วมมือจากท่าน โดยจะขอให้ท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัยอย่างเคร่งครัด รวมทั้งแจ้งอาการผิดปกติต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นกับท่านระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัยให้ผู้ทำวิจัยได้รับทราบ

### **ความเสี่ยงที่อาจได้รับ**

การตรวจการนอนหลับและการตรวจการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารต้องใช้ระยะเวลาในการตรวจ 1 คืน ซึ่งอาจทำให้ท่านต้องเสียเวลา และเนื่องจากการตรวจดังกล่าวต้องมีการติดสายภายนอกร่างกายร่วมกับการใส่สายทางหลอดอาหารเพื่อทำการตรวจวัดการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหาร ดังนั้นอาจทำให้ท่านเกิดความรู้สึกอึดอัดไม่สบายได้ กรุณาแจ้งผู้ทำวิจัยในกรณีที่พบอาการดังกล่าวข้างต้น หรืออาการอื่น ๆ ที่พบร่วมด้วย ระหว่างที่อยู่ในโครงการวิจัย

### **ความเสี่ยงที่ไม่ทราบแน่นอน**

ท่านอาจเกิดอาการข้างเคียง หรือความไม่สบาย นอกเหนือจากที่ได้แสดงในเอกสารฉบับนี้ ซึ่งอาการข้างเคียงเหล่านี้เป็นอาการที่ไม่เคยพบมาก่อน เพื่อความปลอดภัยของท่าน ควรแจ้งผู้ทำวิจัยให้ทราบทันทีเมื่อเกิดความผิดปกติใด ๆ เกิดขึ้น

หากท่านมีข้อสงสัยใด ๆ เกี่ยวกับความเสี่ยงที่อาจได้รับจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านสามารถสอบถามจากผู้ทำวิจัยได้ตลอดเวลา

หากมีการค้นพบข้อมูลใหม่ๆ ที่อาจมีผลต่อความปลอดภัยของท่านในระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัย ผู้ทำวิจัยจะแจ้งให้ท่านทราบทันที เพื่อให้ท่านตัดสินใจว่าจะอยู่ในโครงการวิจัยต่อไป หรือจะขอถอนตัวออกจากการวิจัย

### **การพบแพทย์นอกตารางนัดหมายในกรณีที่เกิดอาการข้างเคียง**

หากมีอาการข้างเคียงใด ๆ เกิดขึ้นกับท่าน ขอให้ท่านรีบมาพบแพทย์ที่สถานพยาบาลทันที ถึงแม้ว่าจะอยู่นอกตารางการนัดหมาย เพื่อแพทย์จะได้ประเมินอาการข้างเคียงของท่าน และให้การ



รักษาที่เหมาะสมทันที หากอาการดังกล่าวเป็นผลจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะไม่เสียค่าใช้จ่าย

### **ประโยชน์ที่อาจได้รับ**

ท่านจะไม่ได้รับประโยชน์ใด ๆ จากการเข้าร่วมในการวิจัยครั้งนี้ แต่ผลการศึกษาที่ได้จะนำไปใช้เพื่อศึกษาถึงศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการกลืนซึ่งเกี่ยวข้องกับภาวะสมองตื่นตัวขณะนอนหลับ กับการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารในช่วงกลางคืน ในผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นร่วมกับโรคกรดไหลย้อน เพื่อนำความรู้ที่ได้ไปประยุกต์ใช้ให้เกิดประโยชน์ต่อไป

### **วิธีการและรูปแบบการรักษาอื่น ๆ ซึ่งมีอยู่สำหรับอาสาสมัคร**

ท่านไม่จำเป็นต้องเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เพื่อประโยชน์ในการรักษาโรคที่ท่านเป็นอยู่ เนื่องจากมีแนวทางการรักษาอื่น ๆ หลายแบบสำหรับรักษาโรคของท่านได้ ดังนั้นจึงควรปรึกษาแนวทางการรักษาวิธีอื่น ๆ กับแพทย์ผู้ให้การรักษาท่านก่อนตัดสินใจเข้าร่วมในการวิจัย

### **ข้อปฏิบัติของท่านขณะที่ร่วมในโครงการวิจัยขอให้ท่านปฏิบัติดังนี้**

- ขอให้ท่านให้ข้อมูลทางการแพทย์ของท่านทั้งในอดีต และปัจจุบัน แก่ผู้ทำวิจัยด้วยความสัตย์จริง
- ขอให้ท่านแจ้งให้ผู้ทำวิจัยทราบความผิดปกติที่เกิดขึ้นระหว่างที่ท่านร่วมในโครงการวิจัย
- ขอให้ท่านแจ้งให้ผู้ทำวิจัยทราบทันที หากท่านได้รับยาอื่นนอกเหนือจากยาที่ใช้ในการศึกษาตลอดระยะเวลาที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัย
- ขอให้ท่านนำยาที่ใช้ในการศึกษาของท่านทั้งหมดที่เหลือจากการรับประทานมาให้ผู้ทำวิจัย ทุกครั้งที่นัดหมายให้มาพบ

### **อันตรายที่อาจเกิดขึ้นจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัยและความรับผิดชอบของผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัย**

หากพบอันตรายที่เกิดขึ้นจากการวิจัย ท่านจะได้รับการรักษาอย่างเหมาะสมทันที และท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของทีมผู้ทำวิจัยแล้ว ผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัยยินดีจะรับผิดชอบค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลของท่าน และการลงนามในเอกสารให้ความยินยอม ไม่ได้หมายความว่าท่านได้สูญเสียสิทธิ์ทางกฎหมายตามปกติที่ท่านพึงมี

ในกรณีที่ท่านได้รับอันตรายใด ๆ หรือต้องการข้อมูลเพิ่มเติมที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ท่านสามารถติดต่อกับผู้ทำวิจัยคือ นพ.ณัฐวัฒน์ จันทรังษี ได้ตลอด 24 ชั่วโมง ที่เบอร์โทรศัพท์ 083-4754548

### **ค่าใช้จ่ายของท่านในการเข้าร่วมการวิจัย**

ท่านจะได้รับการตรวจการนอนหลับและการตรวจวัดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารช่วงกลางคืนในโครงการวิจัยจากผู้สนับสนุนการวิจัยโดยไม่ต้องเสียค่าใช้จ่าย

### **ค่าตอบแทนสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัย (ถ้ามี)**

ท่านจะไม่ได้รับเงินค่าตอบแทนจากการเข้าร่วมในการวิจัย แต่ท่านจะได้รับค่าเดินทางและเงินชดเชยการสูญเสียรายได้ หรือความไม่สะดวก ไม่สบาย ในการมาตรวจ 2,000 บาท

### **การประกันภัยเพื่อคุ้มครองผู้เข้าร่วมวิจัย (ถ้ามี)**

ผู้สนับสนุนการวิจัยไม่ได้ทำประกันภัยให้แก่ผู้เข้าร่วมการวิจัยทุกท่าน

### **การเข้าร่วมและการสิ้นสุดการเข้าร่วมโครงการวิจัย**

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ หากท่านไม่สมัครใจจะเข้าร่วมการศึกษาแล้ว ท่านสามารถถอนตัวได้ตลอดเวลา การขอถอนตัวออกจากโครงการวิจัยจะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาโรคของท่านแต่อย่างใด

ผู้ทำวิจัยอาจถอนท่านออกจากการเข้าร่วมการวิจัย เพื่อเหตุผลด้านความปลอดภัยของท่าน หรือเมื่อผู้สนับสนุนการวิจัยยุติการดำเนินงานวิจัย หรือ ในกรณีดังต่อไปนี้

- ท่านไม่สามารถปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัย
- ท่านรับประทานยาที่ไม่อนุญาตให้ใช้ในการศึกษา
- ท่านตั้งครุภะระหว่างที่เข้าร่วมโครงการวิจัย
- ท่านเกิดอาการข้างเคียง หรือความผิดปกติจากการตรวจ
- ท่านต้องการปรับเปลี่ยนการรักษาด้วยยาตัวที่ไม่ได้รับอนุญาตจากการวิจัยครั้งนี้

### **การปกป้องรักษาข้อมูลความลับของอาสาสมัคร**

ข้อมูลที่ท่านนำไปสู่การเปิดเผยตัวท่าน จะได้รับการปกปิดและจะไม่เปิดเผยแก่สาธารณชน ในกรณีที่ผลการวิจัยได้รับการตีพิมพ์ ชื่อและที่อยู่ของท่านจะต้องได้รับการปกปิดอยู่เสมอ โดยจะใช้เฉพาะรหัสประจำโครงการวิจัยของท่าน

จากการลงนามยินยอมของท่านผู้ทำวิจัย และผู้สนับสนุนการวิจัยสามารถเข้าไปตรวจสอบบันทึกข้อมูลทางการแพทย์ของท่านได้แม้จะสิ้นสุดโครงการวิจัยแล้วก็ตาม หากท่านต้องการยกเลิกการให้สิทธิ์ดังกล่าว ท่านสามารถแจ้ง หรือเขียนบันทึกขอยกเลิกการให้คำยินยอม โดยส่งไปที่ นพ. ณัฐวัฒน์ จันทรังษี หน่วยโรคระบบการหายใจและภาวะวิกฤตโรคระบบการหายใจ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย หากท่านขอยกเลิกการให้คำยินยอมหลังจากที่ท่านได้เข้าร่วมโครงการวิจัยแล้ว ข้อมูลส่วนตัวของท่านจะไม่ถูกบันทึกเพิ่มเติม อย่างไรก็ตาม ข้อมูลอื่น ๆ ของท่านอาจถูกนำมาใช้เพื่อประเมินผลการวิจัย และท่านจะไม่สามารถกลับมาเข้าร่วมในโครงการนี้ได้อีก ทั้งนี้เนื่องจากข้อมูลของท่านที่จำเป็นสำหรับใช้เพื่อการวิจัยไม่ได้ถูกบันทึก

จากการลงนามยินยอมของท่านแพทย์ผู้ทำวิจัยสามารถบอกรายละเอียดของท่านที่เกี่ยวข้องกับการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ให้แก่แพทย์ผู้รักษาท่านได้

### สิทธิ์ของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

ในฐานะที่ท่านเป็นผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะมีสิทธิ์ดังต่อไปนี้

1. ท่านจะได้รับทราบถึงลักษณะและวัตถุประสงค์ของการวิจัยในครั้งนี้
2. ท่านจะได้รับการอธิบายเกี่ยวกับระเบียบวิธีการของการวิจัยทางการแพทย์ รวมทั้งอุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้
3. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่จะได้รับการวิจัย
4. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงประโยชน์ที่ท่านอาจจะได้รับการวิจัย
5. ท่านจะได้รับการเปิดเผยถึงทางเลือกในการรักษาด้วยวิธีอื่น เช่น อุปกรณ์ซึ่งมีผลดีต่อท่านรวมทั้งประโยชน์และความเสี่ยงที่ท่านอาจได้รับ
6. ท่านจะได้รับทราบแนวทางในการรักษา ในกรณีที่พบโรคแทรกซ้อนภายหลังการเข้าร่วมในโครงการวิจัย
7. ท่านจะมีโอกาสได้ซักถามเกี่ยวกับงานวิจัยหรือขั้นตอนที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย
8. ท่านจะได้รับทราบว่ากรยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านสามารถขอถอนตัวจากโครงการเมื่อไรก็ได้ โดยผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยสามารถขอถอนตัวจากโครงการโดยไม่ได้รับผลกระทบใด ๆ ทั้งสิ้น

หากท่านต้องการถอนตัวจากโครงการวิจัย สามารถส่งบันทึกขอยกเลิกการให้ความยินยอมมาทางไปรษณีย์ ได้ตามที่อยู่ต่อไปนี้

นายแพทย์ ญัฐวัฒน์ จันทรงชี

หน่วยโรคระบบการหายใจและภาวะวิกฤตโรคระบบการหายใจ ชั้น 7 ตึกภูมิสิริมังคลา-  
นุสรณ์ 1873 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถนนพระราม 4 เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330

9. ท่านจะได้รับเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยและสำเนาเอกสาร  
ใบยินยอมที่มีทั้งลายเซ็นและวันที่

10. ท่านมีสิทธิ์ในการตัดสินใจว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยหรือไม่ก็ได้ โดยปราศจากการใช้  
อิทธิพลบังคับข่มขู่ หรือการหลอกลวง

หากท่านไม่ได้รับการชดเชยอันควรต่อการบาดเจ็บหรือเจ็บป่วยที่เกิดขึ้นโดยตรงจากการวิจัย  
หรือท่านไม่ได้รับการปฏิบัติตามที่ปรากฏในเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในการวิจัย ท่าน  
สามารถร้องเรียนได้ที่ คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
ตึกอานันทมหิดลชั้น 3 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 โทร 0-  
2256 4493 ต่อ 14, 15 ในเวลาราชการ

ขอขอบคุณในการร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
CHULALONGKORN UNIVERSITY

## ภาคผนวก ค

## หนังสือแสดงความยินยอมการเข้าร่วมในโครงการวิจัย

**การวิจัยเรื่อง** ความสัมพันธ์ระหว่างการกลืนซึ่งเกี่ยวข้องกับภาวะสมองตื่นตัวขณะนอนหลับ กับการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารในช่วงกลางคืน ในผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นร่วมกับโรคกรดไหลย้อน

วันให้คำยินยอม วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว.....

ที่อยู่.....

ได้อ่านรายละเอียดจากเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยวิจัยที่แนบมาฉบับวันที่

..... และข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับสำเนาเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้ลงนาม และ วันที่ พร้อมด้วยเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ทั้งนี้ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการทำวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัย ข้าพเจ้ามีเวลาและโอกาสเพียงพอในการซักถามข้อสงสัยจนมีความเข้าใจอย่างดีแล้ว โดยผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่าง ๆ ด้วยความเต็มใจไม่ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้ารับทราบจากผู้วิจัยว่าหากเกิดอันตรายใด ๆ จากการวิจัยดังกล่าว ข้าพเจ้าจะได้รับการรักษาพยาบาลโดยไม่เสียค่าใช้จ่ายและไม่ได้รับค่าชดเชยจากผู้วิจัย

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผล และการบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้ จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่น ๆ ที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะเมื่อได้รับการยินยอมจากข้าพเจ้าเท่านั้น บุคคลอื่นในนามของบริษัทผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาอาจได้รับอนุญาตให้เข้ามาตรวจและประมวลผลข้อมูลของข้าพเจ้า ทั้งนี้จะต้องกระทำไปเพื่อวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูลเท่านั้น โดยการตกลงที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้ข้าพเจ้าได้ให้คำยินยอมที่จะให้มีการตรวจสอบข้อมูลประวัติทางการแพทย์ของข้าพเจ้าได้

ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บข้อมูลใด ๆ เพิ่มเติม หลังจากที่ข้าพเจ้าขอยกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัยและต้องการให้ทำลายเอกสารและ/หรือ ตัวอย่างที่ใช้ตรวจสอบทั้งหมดที่สามารถสืบค้นถึงตัวข้าพเจ้าได้

ข้าพเจ้าเข้าใจว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิ์ที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าและสามารถยกเลิกการให้สิทธิในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าได้ โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัยรับทราบ

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ของข้าพเจ้าที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อ จะผ่านกระบวนการต่าง ๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในแบบบันทึกและในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การวิเคราะห์ และการรายงานข้อมูลเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิชาการ รวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ในอนาคตหรือการวิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์ เท่านั้น



ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นและมีความเข้าใจดีทุกประการแล้ว ยินดีเข้าร่วมในการวิจัยด้วยความเต็มใจ จึงได้ลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมนี้

.....ลงนามผู้ให้ความยินยอม  
 (.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง  
 วันที่ .....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการไม่พึงประสงค์ หรือความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัย อย่างละเอียด ให้ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยตามนามข้างต้นได้ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามลงในเอกสารแสดงความยินยอมด้วยความเต็มใจ

.....ลงนามผู้ทำวิจัย  
 (.....) ชื่อผู้ทำวิจัย ตัวบรรจง  
 วันที่ .....เดือน.....พ.ศ.....

.....ลงนามพยาน  
 (.....) ชื่อพยาน ตัวบรรจง  
 วันที่ .....เดือน.....พ.ศ.....

### ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ-นามสกุล	นายณัฐวัฒน์ จันทรงชี
สถานที่เกิด	จังหวัดพิษณุโลก ประเทศไทย
อายุ	30 ปี
เกิดวันที่	11 กุมภาพันธ์ 2531
สถานที่ทำงาน	สาขาโรคระบบทางเดินหายใจและเวชบำบัดผู้ป่วยวิกฤต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ถนนพระราม 4 เขตปทุมวัน จังหวัดกรุงเทพมหานคร 10330
โทรศัพท์	083-4754548
Email	kha.nattawat@gmail.com
การศึกษา	
พ.ศ. 2549 - 2555	นักศึกษาแพทย์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
พ.ศ. 2555 - 2556	แพทย์เพิ่มพูนทักษะ โรงพยาบาลพุทธชินราช จังหวัดพิษณุโลก
พ.ศ. 2556 - 2559	แพทย์ประจำบ้านสาขาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลพุทธชินราช จังหวัดพิษณุโลก
พ.ศ. 2559 - 2561	แพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาวิชาโรคระบบการหายใจ และ เวชบำบัดวิกฤตโรคระบบการหายใจ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์ มหาวิทยาลัย





จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
**CHULALONGKORN UNIVERSITY**