

ปัจจัยเสี่ยงของการตื่นตัวขณะนอนหลับกับการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารในช่วงกลางคืน  
ในผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นร่วมกับโรคกรดไหลย้อน



นางสาวรวงคณา ตันติพรสินชัย

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CHULALONGKORN UNIVERSITY

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 2557

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

THE RISK OF AROUSAL ON NOCTURNAL GASTROESOPHAGEAL REFLUX  
OCCURANCE IN PATIENTS WITH COEXISTING OBSTRUCTIVE SLEEP  
APNEA AND GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

Miss Warangkana Tantipornsinchai



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 2014  
Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	ปัจจัยเสี่ยงของการตื่นตัวขณะนอนหลับกับการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารในช่วงกลางคืนในผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นร่วมกับโรคกรดไหลย้อน
โดย	นางสาววรางคณา ตันติพรสินชัย
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ณัฐพงษ์ เจียมจริยธรรม
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม	ศาสตราจารย์ นายแพทย์สุเทพ กลชาณูวิทย์ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ทนายาท ตีสุตจิต

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

.....คณบดีคณะแพทยศาสตร์  
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ไศภณ นภาธร)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....ประธานกรรมการ  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. นายแพทย์ธนิษฐ์ อัครวิเชียรจินดา)  
.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ณัฐพงษ์ เจียมจริยธรรม)  
.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม  
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์สุเทพ กลชาณูวิทย์)  
.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ทนายาท ตีสุตจิต)  
.....กรรมการ  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์สิทธิชัย อุกฤษฏชน)  
.....กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์วัฒน์ชัย โชตินัยวัตรกุล)

วราจคณา ตันติพรสินชัย : ปัจจัยเสี่ยงของการตื่นตัวขณะนอนหลับกับการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารในช่วงกลางคืนในผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นร่วมกับโรคกรดไหลย้อน (THE RISK OF AROUSAL ON NOCTURNAL GASTROESOPHAGEAL REFLUX OCCURANCE IN PATIENTS WITH COEXISTING OBSTRUCTIVE SLEEPAPNEA AND GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE.) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก: ผศ. นพ.ณัฐพงษ์ เจียมจริยธรรม, อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม: ศ. นพ.สุเทพ กลชาญวิทย์, ผศ. นพ.ทนายท ดีสุดจิต, 59 หน้า.

ที่มา โรคกรดไหลย้อนและโรคหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นเป็นปัญหาที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยที่เป็นโรคหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นจะมีอุบัติการณ์ของการเกิดโรคกรดไหลย้อนเพิ่มมากขึ้น จากการศึกษาที่มีก่อนหน้านั้นพบว่า การรักษาโรคหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นส่งผลให้อาการของโรคกรดไหลย้อนดีขึ้น การรักษาโรคกรดไหลย้อนก็ส่งผลให้อาการของโรคหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นดีขึ้นเช่นกัน

วัตถุประสงค์ของการศึกษา เพื่อศึกษาปัจจัยเสี่ยงของการตื่นตัวขณะนอนหลับกับการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหาร รวมถึงความผิดปกติขณะนอนหลับอื่นๆเช่น การหยุดหายใจ, การหายใจแผ่ว ในช่วงเวลาที่มีการนอนหลับของผู้ป่วยที่มีโรคหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นร่วมกับโรคกรดไหลย้อน

วิธีการศึกษา ทำการศึกษาในผู้ป่วยของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ที่มีโรคหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นร่วมกับโรคกรดไหลย้อนจำนวน 12 คน โดยทำการตรวจการนอนหลับร่วมกับการตรวจวัดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารช่วงกลางคืน ทำการวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่างความผิดปกติขณะนอนหลับ (การตื่นตัวขณะนอนหลับ, การหยุดหายใจ, การหายใจแผ่วและการตื่น) กับการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารทั้งที่เป็นกรดและไม่ใชกรด โดยดูค่า Odds ratio และค่า 95% confidence interval กำหนด p-value ที่น้อยกว่า 0.05 นั้นมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลการศึกษา ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษานั้นเป็นผู้ป่วยที่มีโรคหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นระดับปานกลางถึงรุนแรง มีค่ากลางของ RDI เท่ากับ 41.7 (21.26-85.19) มีการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารทั้งหมด 50 ครั้ง โดยแบ่งเป็นการไหลย้อนของกรดร้อยละ 44, การไหลย้อนของสิ่งที่ไม่ใช่กรดร้อยละ 56 พบว่า OR ของการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารที่เกิดตามหลังการตื่นตัวขณะนอนหลับ เท่ากับ 2.31 (95%CI 1.39-3.68;  $p < 0.001$ ) และ OR ของการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารที่เกิดตามหลังการตื่นเท่ากับ 3.71 (95%CI 1.81-7.63;  $p < 0.001$ ) ส่วนในช่วงที่มีการหยุดหายใจหรือหายใจแผ่วนั้นไม่มีผลให้เกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารตามมา OR เท่ากับ 0.39 (95%CI 0.18-0.82;  $p = 0.01$ )

สรุปผลการศึกษา ในผู้ป่วยที่มีโรคกรดไหลย้อนร่วมกับโรคหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นระดับปานกลางถึงรุนแรงพบว่า การตื่นตัวขณะนอนหลับและการตื่นเป็นปัจจัยเสี่ยงให้เกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหาร ส่วนในช่วงที่มีการหยุดหายใจหรือหายใจแผ่วนั้นไม่มีผลให้เกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารลดลง

ภาควิชา	อายุรศาสตร์	ลายมือชื่อนิสิต	.....
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์	ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก	.....
ปีการศึกษา	2557	ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาร่วม	.....
		ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาร่วม	.....

# # 5674069530 : MAJOR MEDICINE

KEYWORDS: AROUSAL / RESPIRATORY EVENTS / GASTROESOPHAGEAL REFLUX EVENTS / OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA

WARANGKANA TANTIPORNINCHAI: THE RISK OF AROUSAL ON NOCTURNAL GASTROESOPHAGEAL REFLUX OCCURANCE IN PATIENTS WITH COEXISTING OBSTRUCTIVE SLEEPAPNEA AND GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE.. ADVISOR: ASST. PROF. NUTTAPONG CHAIMJARIYATAM, M.D., CO-ADVISOR: PROF. SUTEP GONLACHANVIT, M.D., ASST. PROF. TAYARD DESUDCHIT, M.D., 59 pp.

Background Gastroesophageal reflux disease (GERD) and obstructive sleep apnea (OSA) are both common health problem, and the increased prevalence of nocturnal reflux in patients with OSA has been well described. The literature has addressed significant improvement of GERD after OSA treatment, and sometimes vice versa. However, the precise mechanism underlying this correlation remains unclear.

Aims and Objectives To examine the association between gastroesophageal reflux (GER) event and arousals or other sleep event (i.e. apnea, hypopnea) in patients with coexisting OSA and GERD.

Methods A case-crossover study among 12 patients with coexisting OSA and GERD was conducted. All participants underwent simultaneous polysomnography and esophageal manometry along with pH monitoring. Subtypes of GER (i.e. acid, non-acid and gas reflux) and sleep events (i.e. arousal, awakening, hypopnea/apnea, and respiratory effort related arousals [RERA]) were defined as outcome in turn. Respective control time points were selected in all eligible control periods. When GER was outcome, each sleep event was assessed as the exposure individually, and when sleep event was outcome, each GER was assessed as the exposure individually as well. Estimated odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) were analyzed. P-value<0.05 was defined as significance.

Results The patients were determined as moderate to severe OSA (respiratory disturbance index of 41.7 [range, 21.26-95.19]). A fifty GER episodes were found during the study, accompanied by 44% acid reflux, 28% non-acid reflux. The arousals and awakenings were significantly associated with the subsequent GER events. The OR for a GER following an arousal was 2.31 (95%CI 1.39-3.68; p<0.001) and following an awakening was 3.71 (95%CI 1.81-7.63; p<0.001). Other respiratory events were not significantly correlated with any types of subsequent GERs (p>0.05). No sleep events followed GER events (p>0.05).

Conclusions Both awakening and arousal appear to precipitate any subtype of GER events in patients with coexisting GERD and moderate to severe OSA. However, GER did not appear to cause sleep events to happen.

Department: Medicine

Field of Study: Medicine

Academic Year: 2014

Student's Signature .....

Advisor's Signature .....

Co-Advisor's Signature .....

Co-Advisor's Signature .....

## กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณพระคุณทุกท่านที่มีส่วนร่วมทำให้งานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงสมความมุ่งหมาย

หน่วยโรคระบบหายใจและภาวะวิกฤติระบบหายใจ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

1. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ณัฐพงษ์ เจียมจริยธรรม อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
2. ศาสตราจารย์ นายแพทย์สุเทพ กลชาณวิทย์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
3. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ทนายท ตีสุดจิต อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
4. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.นายแพทย์ธนิษฐ์ อัครวิเชียรจินดา อาจารย์ที่ปรึกษาด้านสถิติ
5. พ.ต.ต.หญิง แพทย์หญิงฐนิสา พัชรตระกูล อาจารย์ที่ปรึกษาด้านการแปลผลการตรวจทางระบบทางเดินอาหาร
6. นางอัมพร ธนะวัฒน์สัจจะเสรี, นางสาวสุกมา สุขศรี และนางสาวทิพวรรณ เหมือนดี  
เจ้าหน้าที่ประจำหน่วยปฏิบัติการวิจัยและเคลื่อนไหวกของระบบทางเดินอาหาร  
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
7. นางสาวชนิษฐา เหมเปา, นางสาวจิรวรรณ โมกแก้ว, นายอุดมพงษ์ สุกทอง และนางสาว  
จิราพร หนองขุนสาร เจ้าหน้าที่ประจำศูนย์ศูนย์นิทรรศการเวชโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
8. นายโชติศักดิ์ กฤตยกุลเจริญ และทีมงานวิศวกรที่ดูแลและผลิตอุปกรณ์ที่ใช้ในการตรวจ  
ขอขอบคุณกองทุนรัชดาภิเษกสมโภชที่ให้การสนับสนุนงบประมาณรายจ่ายต่างๆ  
และสุดท้าย ต้องขอขอบพระคุณผู้ป่วยทุกท่านที่เสียสละเวลา และให้ความร่วมมือในงานวิจัย  
นี้เสร็จสมบูรณ์

## สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ญ
สารบัญภาพ .....	ฎ
สารบัญแผนภูมิ.....	ฏ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ .....	ฐ
บทที่ 1 บทนำ .....	1
1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา.....	1
1.2 คำถามการวิจัย.....	3
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย .....	3
1.4 สมมติฐาน .....	3
1.5 กรอบความคิดในการวิจัย.....	4
1.6 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ .....	5
1.7 ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม.....	6
1.8 ข้อจำกัดของการวิจัย.....	8
1.9 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	8
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	9
บทที่ 3 วิธีการดำเนินการวิจัย .....	13
3.1 รูปแบบการวิจัย .....	13
3.2 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย.....	15

3.3 การคำนวณขนาดตัวอย่าง .....	17
3.4 การดำเนินการวิจัย.....	18
3.5 การเก็บรวบรวมข้อมูล .....	18
3.6 การวิเคราะห์ข้อมูล .....	21
บทที่ 4 ผลการวิเคราะห์ข้อมูล.....	26
4.1 ข้อมูลทั่วไปและลักษณะพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัย.....	26
4.2 ผลการตรวจการนอนหลับและการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารช่วงกลางคืน .....	27
4.3 ผลการวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงของการตื่นตัวขณะนอนหลับต่อการเกิดการไหลย้อนเข้ามาใน หลอดอาหาร (acid and nonacid reflux).....	29
4.4 ผลการวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงของการหยุดหายใจ (apnea) และการหายใจแผ่ว (hypopnea) กับการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหาร.....	29
4.5 ผลการวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงของการตื่น (awakening) กับการเกิดการไหลย้อนเข้ามาใน หลอดอาหาร (acid and nonacid reflux).....	30
4.6 ผลการวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงของการตื่นตัวขณะนอนหลับกับการเกิดการไหลย้อนเข้ามาใน หลอดอาหารของลม (gas reflux).....	30
บทที่ 5 สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ .....	35
5.1 สรุปผลการวิจัย .....	35
5.2 อภิปรายผลการวิจัย .....	36
5.3 ข้อเสนอแนะ .....	41
5.4 ประโยชน์ในการนำไปใช้ .....	41
รายการอ้างอิง .....	42
ภาคผนวก.....	45
ภาคผนวก ก .....	46
ภาคผนวก ข .....	47



ภาคผนวก ค.....	49
ภาคผนวก ง.....	56
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	59



## สารบัญตาราง

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลทั่วไปและลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย.....	27
ตารางที่ 2 แสดงผลการตรวจการนอนหลับ (Polysomnography).....	28
ตารางที่ 3 แสดงการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหาร.....	29
ตารางที่ 4 แสดงปัจจัยเสี่ยงของการหายใจที่ผิดปกติต่อการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารขณะนอนหลับ .....	30
ตารางที่ 5 แสดงลักษณะของความสัมพันธ์ระหว่างการตื่นตัวขณะนอนหลับ (arousal) และการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารขณะนอนหลับ .....	31
ตารางที่ 6 แสดงลักษณะของความสัมพันธ์ระหว่างการหยุดหายใจ (apnea) และการหายใจแผ่ว (hypopnea) กับการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารขณะนอนหลับ .....	31
ตารางที่ 7 แสดงลักษณะของความสัมพันธ์ระหว่างการตื่น (awakening) กับการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารขณะนอนหลับ .....	31
ตารางที่ 8 แสดงลักษณะของความสัมพันธ์ระหว่างการตื่นตัวขณะนอนหลับ (arousal) และการเกิดการไหลย้อนของลม (gas reflux)เข้ามาในหลอดอาหารขณะนอนหลับ .....	32

## สารบัญภาพ

ภาพที่ 1 แสดงการกำหนดช่วงเวลาที่ทำการวิเคราะห์ข้อมูลโดยแบ่งเป็น case period และ control period ในช่วง case period จะดูว่ามีการเกิดการตื่นตัวขณะนอนหลับที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารตามข้อกำหนดหรือไม่ (เกิดขึ้นภายในระยะเวลา 30 วินาที) ส่วนในช่วง control period ที่ 5 และ 10 นาทีหลังจาก case period จะดูว่ามีการเกิดการตื่นตัวขณะนอนหลับหรือไม่.....	22
ภาพที่ 2 แสดงห้องที่ใช้ในการตรวจการนอนหลับและการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหาร ..	23
ภาพที่ 3 แสดงอุปกรณ์ที่มีประจำห้องตรวจ ได้แก่ เครื่องตรวจการนอนหลับ (Polysmith <sup>R</sup> ) เครื่องวัดความดันโลหิต, เครื่องวัดชีพจรและระดับออกซิเจนในร่างกาย, เครื่องช่วยหายใจแรงดันสองระดับ ( Bi-level positive airway pressure) และเครื่องตรวจวัดการเกิดการไหลย้อน .....	23
ภาพที่ 4 แสดงสายที่ใช้ในการวัดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหาร โดยมีขนาดเส้นผ่าศูนย์กลาง 1.6 มิลลิเมตร .....	24
ภาพที่ 5 แสดงการติดอุปกรณ์ที่ใช้ในการตรวจการนอนหลับและการตรวจการเกิดการไหลย้อน โดยจะมีการติดสายตรวจที่บริเวณศีรษะและหน้าอก มีการใส่สายที่รูจมูกด้านนอก มีการรัดสายที่หน้าอกเพื่อวัดการขยับของทรวงอก มีการใส่สายตรวจวัดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารทางรูจมูกโดยปลายสายจะอยู่ที่เหนือต่อหลอดหลอดอาหารด้านล่าง 5 เซนติเมตร.....	25
ภาพที่ 6 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างการตื่นตัวขณะนอนหลับและการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารของของเหลวที่เป็นกรด (acid reflux) พบว่ามีการลดลงของความต่างศักย์และค่า pH ที่ต่ำกว่า 4 โดยมีการตื่นตัวขณะนอนหลับเกิดขึ้นภายในระยะเวลา 30 วินาทีก่อนที่มีการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหาร .....	32
ภาพที่ 7 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างการตื่นตัวขณะนอนหลับและการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารของของเหลวที่ไม่ใช่กรด (nonacid reflux) พบว่ามีการลดลงของความต่างศักย์และค่า pH ที่มากกว่า 4 โดยมีการตื่นตัวขณะนอนหลับเกิดขึ้นภายในระยะเวลา 30 วินาทีก่อนที่มีการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหาร.....	33
ภาพที่ 8 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างการตื่นตัวขณะนอนหลับและการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารของลม (gas reflux) พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของความต่างศักย์ โดยมีการตื่นตัวขณะนอนหลับเกิดขึ้นภายในระยะเวลา 30 วินาทีก่อนที่มีการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหาร.....	34

## สารบัญแผนภูมิ

แผนภูมิที่ 1 กรอบความคิดในการวิจัย.....	4
---	---



## คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

OSA	=	obstructive sleep apnea
GER	=	gastroesophageal reflux
GERD	=	gastroesophageal reflux disease
CPAP	=	continuous positive airway pressure
TLSER	=	transient lower esophageal sphincter relaxation
PSG	=	polysomnography
AHI	=	apnea-hypopnea index
RDI	=	respiratory disturbance index
BMI	=	body mass index

# บทที่ 1

## บทนำ

### 1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

โรคกรดไหลย้อน (gastroesophageal reflux disease) คือภาวะที่มีการเกิดกรดหรือน้ำย่อยไหลย้อนจากกระเพาะอาหารกลับเข้าไปในหลอดอาหารผ่านหูรูดทางด้านล่างของหลอดอาหาร (lower esophageal sphincter) แล้วทำให้เกิดอาการรบกวนผู้ป่วย และ/หรือทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อน<sup>(1)</sup> อาการที่พบบ่อย เช่น แสบร้อนหน้าอก (heart burn) หรือลิ้นปี่ (epigastrium burning) และอาการไหลย้อนขึ้นมาที่คอโดยเฉพาะขณะนอน (regurgitation) เป็นต้น อย่างไรก็ตาม บางรายอาจไม่มีอาการและในผู้ป่วยบางรายอาจพบภาวะแทรกซ้อนของกรดไหลย้อน เช่น หลอดอาหารอักเสบ (esophagitis) หลอดอาหารตีบ (esophageal stricture) เยื่อหลอดอาหารเปลี่ยนเป็นเยื่อชนิดที่คล้ายเยื่อของลำไส้ (Barrett's esophagus) มีเลือดออกจากแผลในหลอดอาหาร (esophageal bleeding) และมะเร็งหลอดอาหาร (esophageal adenocarcinoma) เป็นต้น การตรวจที่ช่วยในการวินิจฉัยได้แก่ การส่องกล้องตรวจในทางเดินอาหารส่วนต้น (upper gastrointestinal endoscopy)<sup>(2)</sup> การตรวจวัดกรดในหลอดอาหารตลอดเวลา 24 ชั่วโมง (24 hour esophageal pH monitoring) โดยทำการตรวจวัดระยะเวลาที่กรดไหลย้อนเข้ามาสัมผัสกับเยื่อผิวของหลอดอาหาร (esophageal acid exposure) แต่เนื่องจากการตรวจดังกล่าวสามารถตรวจวัดได้เฉพาะการไหลย้อนของกรดซึ่งในความเป็นจริงแล้วอาจมีการไหลย้อนของสิ่งที่ไม่ใช่กรดร่วมด้วย จึงมีการตรวจอีกชนิดโดยทำการตรวจวัดความต่างศักย์ของหลอดอาหาร (impedance monitoring) ซึ่งจะช่วยดูการไหลย้อนของสิ่งที่เป็นกรดและสิ่งที่ไม่เป็นกรดร่วมด้วย

ภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น (obstructive sleep apnea; OSA) คือภาวะที่ผู้ป่วยมีการหายใจแผ่วลง (hypopnea) หรือหยุดหายใจ (apnea) โดยเกิดซ้ำกัน (repetitive) ในขณะที่นอนหลับโดยอาจพบร่วมกับมีอาการง่วงนอนตอนกลางวันมาก (excessive daytime sleepiness) ซึ่งในกลุ่มที่มีอาการนี้จะเรียกว่า “กลุ่มอาการภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น (obstructive sleep apnea syndrome; OSAS) ปัจจุบันพบว่า มีประชากรที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับเพิ่มมากขึ้นเรื่อยๆ โดยสาเหตุที่เกิดการอุดกั้นอาจจะเกิดจากมีรอยโรคในทางเดินหายใจส่วนบน เช่น มีก้อนเนื้ออกหรือโพรงจมูกอุดกั้นหรือผิดปกติ เป็นต้น หรือไม่พบรอยโรคที่อุดกั้นทางเดินหายใจชัดเจน เช่น โรคทางระบบประสาทหรือกล้ามเนื้อ โรคอ้วน เป็นต้น โดยที่ความผิดปกติทางระบบประสาทหรือกล้ามเนื้อหรือโรคอ้วนนี้มีผลให้กล้ามเนื้ออ่อนแรงหรือทางเดินหายใจตีบแคบลง โดยเฉพาะขณะหลับเป็นเหตุให้เกิดการอุดกั้นทางเดินหายใจตามมา อาการที่มักนำผู้ป่วย

มาพบแพทย์ ได้แก่ อาการนอนกรน สังเกตพบการหยุดหายใจในขณะหลับ ง่วงนอนมากตอนกลางวัน นอกจากนี้ในผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการสำคัญในขณะหลับ ซึ่งเป็นอาการที่คล้ายกับที่พบในโรคกรดไหลย้อนได้ การตรวจวินิจฉัยอาศัยการตรวจการนอนหลับ (polysomnography; PSG) ซึ่งการตรวจดังกล่าวสามารถบันทึกระยะเวลาต่างๆของการนอนหลับ (stage of sleep) และการเกิดเหตุการณ์ที่เกี่ยวข้องกับการหายใจ (respiratory event) ในช่วงที่หลับได้

ในขณะหลับร่างกายมีสรีรวิทยาในการเกิดกรดไหลย้อนได้แก่ มีการหลั่งของกรดมากที่สุดในช่วงเวลา 20.00 นาฬิกา ถึง 01.00 นาฬิกา กระเพาะอาหารเคลื่อนไหวช้าลง ไม่มีการหลั่งน้ำลาย, ไม่มีการกลืน มีการลดลงของแรงบีบตัวของหลอดอาหารส่วนบน แรงบีบตัวของหลอดอาหารส่วนล่างเพิ่มมากขึ้นและไม่พบการคลายตัวของหลอดอาหารส่วนล่างในขณะ stable sleep แต่พบมากขึ้นขณะที่มีการตื่นตัวขณะนอนหลับ (arousal)<sup>(3)</sup> ทำให้เกิดการไหลย้อนของน้ำย่อยหรือกรดเข้ามาในหลอดอาหารจะขึ้นมาได้สูงขึ้นถึงส่วนบนของหลอดอาหารทำให้โอกาสการเกิดกรดไหลย้อนสูงขึ้น ขณะเดียวกันพบว่าการกำจัดกรดที่ไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารให้ออกจากหลอดอาหารจะช้าลงมากในขณะหลับ ทำให้ระยะเวลาที่หลอดอาหารสัมผัสกับกรดที่ไหลย้อนขึ้นมานานขึ้น

จากการศึกษาในประชากรในทวีปยุโรป (The European Community Health Survey)<sup>(4)</sup> ที่ศึกษาในประชากรตัวอย่างอายุ 20 ถึง 40 ปี พบว่าอาการของกรดไหลย้อน (reflux symptoms) สัมพันธ์กับการหยุดหายใจ (disrupted breathing during sleep) จากการศึกษาของ Demeter และคณะ<sup>(5)</sup> พบว่าโอกาสการเกิดหลอดอาหารอักเสบ (esophagitis) สามารถพบถึงร้อยละ 80 ในผู้ป่วยกรดไหลย้อนที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นร่วมด้วยและยังพบความสัมพันธ์ระหว่างความรุนแรงของการอักเสบของหลอดอาหารกับอัตราการวัดความรุนแรงของการหยุดหายใจขณะนอนหลับ (apnea-hypopnea index ; AHI) ในทางกลับกันพบว่าในผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นมักจะมีอาการของกรดไหลย้อนขณะหลับร่วมด้วย จากการศึกษาของ Green และคณะ<sup>(6)</sup> พบว่าอาการของกรดไหลย้อนในขณะนอนหลับ (sleep-related GER) พบได้มากถึงร้อยละ 62 ของผู้ป่วยที่มีอาการหยุดหายใจอุดกั้นและเมื่อรักษาด้วย CPAP แล้วพบว่าอาการดังกล่าวลดลงมากกว่าร้อยละ 48 และการรักษาด้วย CPAP สามารถลดอาการของกรดไหลย้อนในขณะหลับได้ โดยความสัมพันธ์ระหว่างภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นและโรคกรดไหลย้อนนั้น อาจมีสาเหตุมาจากทั้งผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นและในผู้ป่วยกรดไหลย้อนมักจะมีปัจจัยเสี่ยงร่วมกัน เช่น ภาวะอ้วน เพศชาย อายุมาก และการดื่มสุรา เป็นต้น แต่เนื่องจากร่างกายมีการเปลี่ยนแปลงของสรีรวิทยาในช่วงที่มีการนอนหลับจึงเป็นที่มาของศึกษานี้ที่มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาว่าในผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นร่วมกับมีโรคกรดไหลย้อนนั้นมีความสัมพันธ์ระหว่างความผิดปกติทางการหายใจขณะนอนหลับกับการเกิดกรดไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารหรือไม่ โดยความผิดปกติทางการหายใจที่สนใจคือ การตื่นตัวขณะนอนหลับ

เนื่องจากในขณะที่มีการตื่นตัวขณะนอนหลับนั้นจะมีการคลายตัวของกล้ามเนื้อหูรูดหลอดอาหารส่วนล่างและมีการกำจัดกรดไหลย้อนของกรดที่เข้ามาในหลอดอาหารได้ดีขึ้นซึ่งการเปลี่ยนแปลงในช่วงที่ตื่นตัวดังกล่าวอาจมีความสัมพันธ์กับการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารได้

## 1.2 คำถามการวิจัย

### คำถามหลัก (Primary research question)

ในช่วงเวลาที่มีการนอนหลับของผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นร่วมกับมีโรคกรดไหลย้อนนั้นพบว่าการตื่นตัวขณะนอนหลับ (arousal) เป็นปัจจัยเสี่ยงให้เกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารช่วงกลางคืน (nocturnal gastroesophageal efflux) ใช่หรือไม่

### คำถามรอง (Secondary research question)

1. ในช่วงเวลาที่มีการนอนหลับของผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นร่วมกับมีโรคกรดไหลย้อนนั้นพบว่าการหยุดหายใจ (apnea) และการหายใจแผ่ว (hypopnea) เป็นปัจจัยเสี่ยงให้เกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารช่วงกลางคืน (nocturnal gastroesophageal efflux) ใช่หรือไม่

2. ในช่วงเวลาที่มีการนอนหลับของผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นร่วมกับมีโรคกรดไหลย้อนนั้นพบว่าการตื่น (awakening) เป็นปัจจัยเสี่ยงให้เกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารช่วงกลางคืน (nocturnal gastroesophageal efflux) ใช่หรือไม่

## 1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. เพื่อศึกษาปัจจัยเสี่ยงของการตื่นตัวขณะนอนหลับ (arousal) ต่อการเกิดการไหลย้อนของสิ่งต่างๆทั้งที่เป็นกรดและไม่เป็นกรดเข้ามาในหลอดอาหารช่วงกลางคืน (nocturnal acid and non-acid gastroesophageal reflux) ในผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น (obstructive sleep apnea) ร่วมกับมีโรคกรดไหลย้อน

2. เพื่อศึกษาปัจจัยเสี่ยงของความผิดปกติของการหายใจขณะหลับอื่นๆ (ได้แก่ apnea, hypopnea) ต่อการเกิดการไหลย้อนของสิ่งต่างๆทั้งที่เป็นกรดและไม่เป็นกรดเข้ามาในหลอดอาหารช่วงกลางคืน (nocturnal acid and non-acid gastroesophageal reflux) ในผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น (obstructive sleep apnea) ร่วมกับมีโรคกรดไหลย้อน

## 1.4 สมมติฐาน

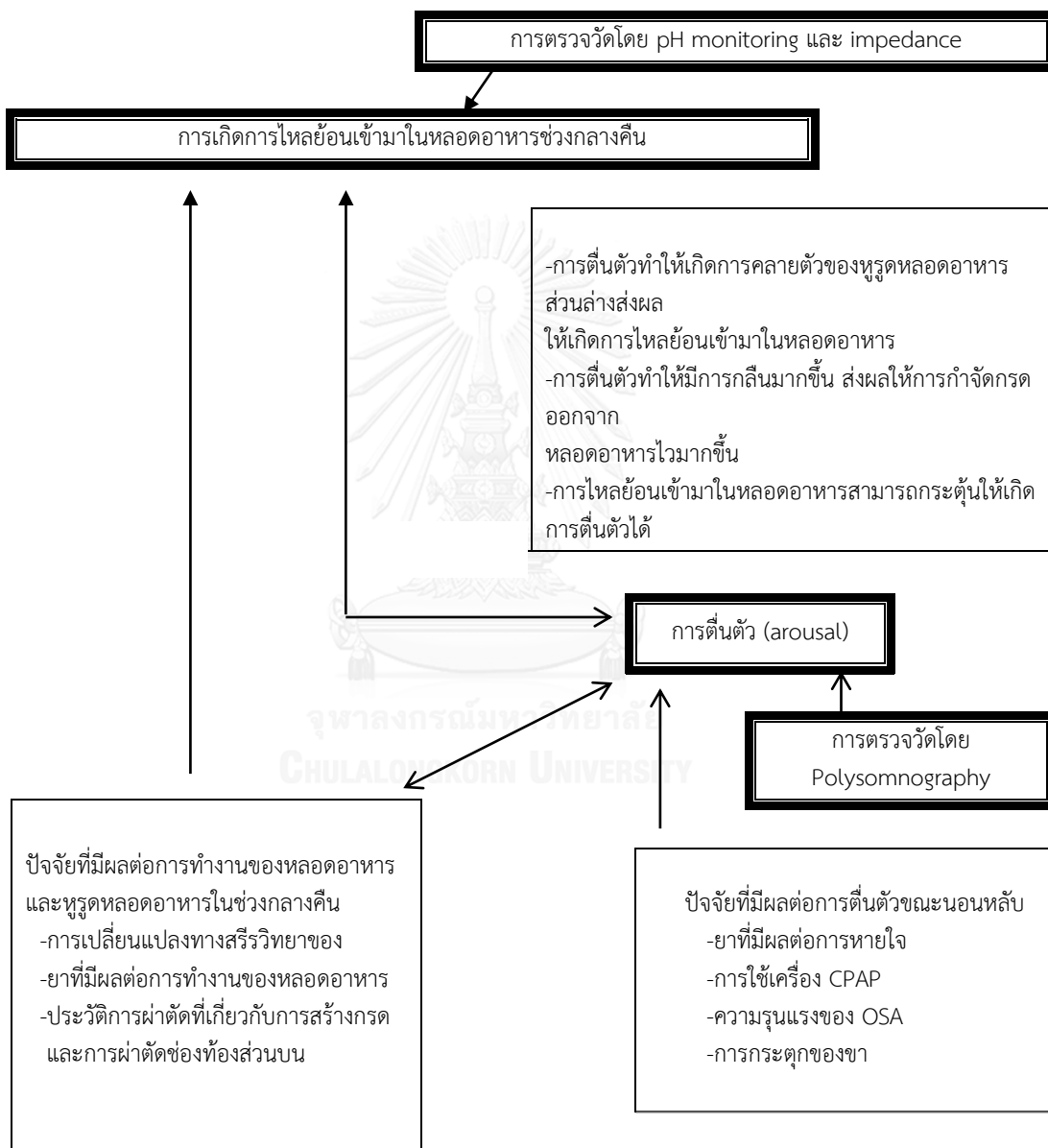
การตื่นตัวขณะนอนหลับ (arousal) เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดการไหลย้อนของสิ่งต่างๆทั้งที่เป็นกรดและไม่เป็นกรดเข้ามาในหลอดอาหารช่วงกลางคืน (nocturnal acid and non-acid



gastroesophageal reflux) ในขณะนอนหลับของผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น (obstructive sleep apnea) ร่วมกับมีโรคกรดไหลย้อน

### 1.5 กรอบความคิดในการวิจัย

แผนภูมิที่ 1 กรอบความคิดในการวิจัย



## 1.6 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ

1. ติดต่อประสานงานกับอาจารย์แพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านการเคลื่อนไหวของระบบทางเดินอาหารและอาจารย์แพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านความผิดปกติของการนอนหลับ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เพื่อปรึกษาเรื่องการเก็บข้อมูล การแปลผลของข้อมูลและอุปกรณ์ที่ต้องใช้ในการทำการศึกษาทั้งหมด
2. ติดต่อประสานงานกับเจ้าหน้าที่และเทคนิคการแพทย์ของศูนย์ความเป็นเลิศด้านความผิดปกติจากการนอนหลับโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย เพื่อทำการอธิบายถึงความจำเป็นมา รายละเอียดและขั้นตอนในการทำการศึกษา
3. ติดต่อประสานงานกับเจ้าหน้าที่และพยาบาลของหน่วยปฏิบัติการวิจัยการเคลื่อนไหวของระบบทางเดินอาหาร เพื่อทำการอธิบายถึงความจำเป็นมา รายละเอียดและขั้นตอนในการทำการศึกษา
4. ประชุมกับผู้ร่วมงานทั้งหมดเพื่ออธิบายถึงขั้นตอนและวิธีในการดำเนินการศึกษา รวมถึงชี้แจงอุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและแนวทางแก้ปัญหา
5. ทำการเก็บข้อมูลของผู้ที่มาตรวจโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ในช่วงปี พ.ศ. 2555-2557 และได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น (obstructive sleep apnea) ร่วมกับมีโรคกรดไหลย้อน (gastroesophageal reflux disease)
6. ทำการคัดเลือกอาสาสมัครตามเกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าการศึกษา (Inclusion criteria) และเกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)
7. ทำการทบทวนเวชระเบียนและข้อมูลเก่าเพื่อยืนยันผลการวินิจฉัยและเก็บข้อมูลเกี่ยวกับผลการตรวจการเคลื่อนไหวของระบบทางเดินอาหาร ซึ่งจากข้อมูลดังกล่าวจะทำให้ทราบถึงตำแหน่งของการใส่สายวัดการเกิดกรดไหลย้อนที่ถูกต้องและข้อมูลเกี่ยวกับระดับความรุนแรงของการเกิดกรดไหลย้อนรวมถึงชนิดและปริมาณของสิ่งที่ไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารทั้งในทำยามืนและทำนอน
8. ทำการเชิญผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษา โดยอธิบายถึงที่มาของการศึกษาและขั้นตอนการตรวจทั้งหมดและประโยชน์ของการศึกษา เมื่อผู้ป่วยตัดสินใจเข้าร่วมการศึกษา ผู้วิจัยจะทำการนัดหมายให้มารับการตรวจการนอนหลับร่วมกับการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารตามวันที่อาสาสมัครสะดวก
9. อาสาสมัครจะได้รับการชี้แจงถึงการเตรียมตัวก่อนมารับการตรวจ รวมถึงการหยุดยา

ทั้งหมดที่จะมีผลกระทบต่อผลการแปลผลและการหยุดการใช้เครื่องช่วยหายใจแรงดันบวกก่อนมารับการตรวจอย่างน้อย 7 วัน โดยระหว่างนี้อาสาสมัครมีปัญหาใดๆสามารถติดต่อผู้วิจัยหลักได้ทันที 24 ชั่วโมง

10. วันที่มารับการตรวจ อาสาสมัครจะต้องกรอกแบบสอบถามจากนั้นทำการตรวจการนอนหลับร่วมกับการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหาร

11. ข้อมูลที่ได้จากการตรวจจะได้รับการแปลผลโดยอาจารย์แพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านการเคลื่อนไหวของระบบทางเดินอาหารและอาจารย์แพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านความผิดปกติของการนอนหลับ โดยแพทย์แต่ละท่านจะไม่รู้ข้อมูลเกี่ยวกับผู้ป่วย อาจารย์แพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านการเคลื่อนไหวของระบบทางเดินอาหารจะรู้ผลการตรวจการนอนหลับ ส่วนอาจารย์แพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านความผิดปกติของการนอนหลับจะรู้ผลการตรวจการเกิดกรดไหลย้อน

12. จากนั้นผู้วิจัยหลักจะทำการแปลผลถึงความสัมพันธ์ระหว่างความผิดปกติทางการหายใจซึ่งรวมถึงการตื่นตัวขณะนอนหลับและการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารในช่วงที่มีการนอนหลับ ซึ่งมีเกณฑ์ในการแปลผลความสัมพันธ์ที่ชัดเจน

13. ทำการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติและแปลผลการศึกษา

14. สรุปผลการศึกษาและเตรียมนำเสนอผลงานวิจัยต่อไป

### 1.7 ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม

#### 1. หลักความเคารพในบุคคล (Respect of person)

อาสาสมัครทุกคนที่เข้าร่วมงานวิจัยนี้จะได้รับการชักชวนให้เข้าร่วมโดยสมัครใจ โดยมีขั้นตอนตามมาตรฐาน ได้แก่ มีเอกสาร Information sheet ให้แก่อาสาสมัคร เพื่อให้ศึกษาจนเข้าใจ และมีอิสระอย่างเต็มที่ที่จะตัดสินใจเข้าร่วมหรือปฏิเสธไม่เข้าร่วม หรือแม้เข้าร่วมแล้วก็มีสิทธิที่จะถอนตัวจากโครงการวิจัยโดยไม่ต้องชดใช้ค่าเสียหาย หรือถูกละเลยการดูแลรักษาในกรณีที่ผู้ป่วย โดยไม่ว่าอาสาสมัครจะเข้าร่วมงานวิจัยหรือไม่ก็จะได้รับการดูแลจากแพทย์เจ้าของไข้เช่นเดิมตามปกติ

ไม่ได้ศึกษาอาสาสมัครที่มีอายุน้อยกว่า 18 ปี ดังนั้นจึงไม่ต้องใช้เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยสำหรับผู้แทนโดยชอบธรรม

โครงการวิจัยยังแสดงการเคารพในความเป็นส่วนตัวและรักษาความลับ (privacy and confidentiality) โดยการเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ หากอาสาสมัครไม่สมัครใจจะเข้าร่วมการศึกษาแล้ว ก็สามารถปฏิเสธถอนตัวได้ตลอดเวลา การขอถอนตัวออกจากโครงการวิจัยจะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาโรคของอาสาสมัครแต่อย่างใด

มีการปกป้องรักษาข้อมูลความลับของอาสาสมัครโดยข้อมูลที่อาจนำไปสู่การเปิดเผยตัวของอาสาสมัครจะได้รับการปกปิดและจะไม่เปิดเผยแก่สาธารณชน ในกรณีที่ผลการวิจัยได้รับการตีพิมพ์ชื่อและที่อยู่ของอาสาสมัครจะได้รับการปกปิดอยู่เสมอ โดยจะใช้เฉพาะรหัสประจำโครงการวิจัย

## 2. หลักการให้คุณประโยชน์ (Beneficence)

การเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ไม่ได้มีประโยชน์โดยตรงต่อโรคของผู้ป่วย ซึ่งมีการระบุในเอกสารให้ข้อมูลแก่ผู้ป่วยไว้ชัดเจนว่า “ท่านจะไม่ได้รับประโยชน์จากการเข้าร่วมงานวิจัยนี้” และแจ้งอย่างชัดเจนถึงวิธีการและรูปแบบการรักษาอื่น ๆ ซึ่งมีอยู่สำหรับอาสาสมัคร ไว้ว่า “ท่านไม่จำเป็นต้องเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เพื่อประโยชน์ในการรักษาโรคที่ท่านเป็นอยู่ เนื่องจากการตอบสนองของถามนี้ ไม่มีผลต่อการรักษาโรคของท่าน” แต่อย่างน้อยที่สุดโครงการวิจัยนี้ จะทำให้ผู้เข้าร่วมทราบถึงความสัมพันธ์ระหว่างการตื่นตัวขณะนอนหลับและการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารช่วงกลางคืนในผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจขณะนอนหลับจากการอุดกั้นร่วมกับโรคกรดไหลย้อน ซึ่งข้อมูลดังกล่าวอาจก่อให้เกิดประโยชน์ให้เข้าใจถึงความสัมพันธ์มากยิ่งขึ้นและอาจนำความรู้ดังกล่าวไปใช้พัฒนาต่อไป

## 3. หลักความยุติธรรม (justice)

ทำการสุ่มผู้เข้าร่วมการศึกษาโดย Simple random number table แล้วทำการตรวจผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมดด้วยวิธีเดียวกันจึงไม่มีปัญหาในการสุ่มผู้ป่วย

การศึกษานี้ใช้การตรวจการนอนหลับและการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารโดยวิธีมาตรฐาน (Gold standard) ซึ่งไม่เคยมีรายงานถึงภาวะแทรกซ้อนรุนแรง นอกจากนี้ผู้เข้าร่วมวิจัยต้องเคยได้รับการตรวจดังกล่าวมาก่อนหน้าที่จะเข้าร่วมการศึกษาเนื่องจากการตรวจดังกล่าวต้องใช้เพื่อยืนยันการวินิจฉัยภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นร่วมกับและโรคกรดไหลย้อน ดังนั้นจึงไม่มีผลกระทบต่อความปลอดภัยของผู้ป่วย ขั้นตอนการศึกษาวินิจฉัยทั้งหมดได้ผ่านให้คณะกรรมการจริยธรรมของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ (Chulalongkorn Ethic Committee) พิจารณาเพื่อขออนุมัติให้ดำเนินการ รวมทั้งผู้ป่วยทุกรายที่จะเข้ารับการศึกษาในโครงการนี้ จะได้รับคำอธิบายที่ชัดเจน และสามารถตัดสินใจเข้าร่วมหรือปฏิเสธการเข้าร่วมโครงการ โดยไม่มีผลต่อการดูแลรักษาแต่อย่างใด หลังจากได้รับคำอธิบายและได้รับคำตอบข้อซักถามอย่างชัดเจนแล้ว ผู้ป่วยที่ตัดสินใจเข้าร่วมการวิจัยจะลงนามในใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัยเป็นลายลักษณ์อักษร (Informed Consent) ใบยินยอมเข้าร่วมการศึกษาที่แสดงในภาคผนวก

## 1.8 ข้อจำกัดของการวิจัย

การวิจัยนี้ต้องให้อาสาสมัครรับการตรวจ Polysomnography ร่วมกับการทำ pH monitoring และ impedance ซึ่งอาจก่อให้เกิดอาการเจ็บหรือระคายเคืองจมูกและในคอขณะใส่สายตรวจ นอกจากนี้ยังอาจก่อให้เกิดความอึดอัดขณะทำการตรวจ ดังนั้นอาสาสมัครอาจไม่สามารถทำการตรวจดังกล่าวจนจบได้ การตรวจต้องใช้เวลาประมาณ 8 ชั่วโมงซึ่งอาจทำให้อาสาสมัครเสียเวลาได้

## 1.9 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ทราบถึงปัจจัยเสี่ยงของการหายใจแบบต่างๆ เช่น การหยุดหายใจ การหายใจแผ่ว การหายใจถูกรบกวน ที่มีผลต่อการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารช่วงกลางคืน ในผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น (obstructive sleep apnea) ร่วมกับมี โรคกรดไหลย้อน (gastroesophageal reflux disease)

2. ทราบถึงปัจจัยเสี่ยงของการตื่นตัวขณะนอนหลับที่มีผลต่อการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารช่วงกลางคืนในผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น (obstructive sleep apnea) ร่วมกับมีโรคกรดไหลย้อน (gastroesophageal reflux disease)

## บทที่ 2

### ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

โรคหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นเป็นความผิดปกติของการนอนหลับโดยมีการไหลของอากาศเข้าไปในทางเดินหายใจลดลงทั้งๆที่ร่างกายยังมีความพยายามที่จะหายใจอยู่ ทำให้มีการหยุดหายใจ (apnea), การหายใจแผ่ว (hypopnea) ตามมา โดยการหยุดหายใจและการหายใจแผ่วนั้นจะเกิดขึ้นซ้ำๆ สาเหตุจากมีทางเดินหายใจอุดกั้นโดยที่การอุดกั้นอาจจะเกิดจากมีรอยโรค เช่น ก้อนเนื้อ กระจก โพรงจมูกอักเสบ เป็นต้น หรือการอุดกั้นนั้นอาจจะไม่พบรอยโรคชัดเจน เช่น โรคทางระบบประสาทและกล้ามเนื้อ ผู้ป่วยที่อ้วน เป็นต้น มีผลให้กล้ามเนื้ออ่อนแอหรือทางเดินหายใจแคบลง โดยเฉพาะขณะหลับเป็นเหตุให้เกิดการอุดกั้นทางเดินหายใจตามมา ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญที่สุดคือ ภาวะอ้วน ส่วนปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ ได้แก่ การสูบบุหรี่, โรค Down syndrome, endocrinopathy เป็นต้น โรคนี้สามารถพบได้ในทุกช่วงอายุแต่จะพบมากที่สุดในวัยกลางคนและสูงอายุ อาการและอาการแสดงที่พบบ่อย ได้แก่ การง่วงนอนมากในเวลากลางวัน (excessive daytime sleepiness) และอาการนอนกรน (snoring) โดยเฉพาะมีอาการหยุดหายใจ (witnessed apnea) ร่วมด้วย อาการอื่นๆที่พบได้แก่ อาการขาดสมาธิ ปวดศีรษะตอนเช้า ความต้องการทางเพศลดลง ปัสสาวะบ่อยกลางคืน ตื่นขึ้นมาสำลักตอนกลางคืน ปากแห้งตอนเช้า และมีประวัติของความดันโลหิตสูง, โรคหัวใจและหลอดเลือด, โรคหลอดเลือดสมอง, เบาหวาน รวมถึงโรคกรดไหลย้อน

การตรวจการนอนหลับเป็นสิ่งจำเป็นในการวินิจฉัยและยังใช้ในการประเมินความรุนแรง พร้อมทั้งดูการตอบสนองต่อการรักษา โดยการตรวจนั้นมีหลายวิธี แต่วิธีที่เป็นมาตรฐานคือการตรวจ Standard full polysomnography (PSG) สามารถบอกได้ทั้ง respiratory event และการหลับตื่น ความลึกของการนอนและระยะต่างๆของการนอนหลับ 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) ได้เช่นกันนั่นคือ มีการเปลี่ยนแปลงของความถี่คลื่นไฟฟ้าสมองซึ่งประกอบด้วยแอลฟาและบีตา หรือมีความถี่มากกว่า 16 Hz เป็นเวลา 3-15 วินาที และผู้ป่วยต้องไม่รู้สึกรบกวน การตื่นตัวขณะหลับนั้นสามารถแบ่งออกได้เป็น 3 ชนิด ได้แก่ spontaneous arousal (เกิดขึ้นเอง), respiratory related arousal (สัมพันธ์กับการ

หายใจที่ผิดปกติขณะนอนหลับ), movement-related arousal (สัมพันธ์กับการเคลื่อนไหวที่ผิดปกติ) การที่มีการตื่นตัวขณะนอนหลับที่มากนั้นจะบ่งบอกว่าการนอนถูกรบกวนมาก

โรคกรดไหลย้อน (gastroesophageal reflux disease; GERD) คือภาวะที่มีกรดหรือน้ำย่อยในกระเพาะอาหารไหลย้อนขึ้นมาบริเวณหลอดอาหาร ซึ่งหลอดอาหารเป็นอวัยวะที่ไม่ทนกรด จึงทำให้เกิดการอักเสบของหลอดอาหาร โดยปกติหลอดอาหารจะมีการบีบตัวไล่อาหารลงด้านล่าง และหูรูดทำหน้าที่ป้องกันการไหลย้อนของน้ำย่อย กรดหรืออาหารไม่ให้ไหลย้อนขึ้นมาบริเวณหลอดอาหาร แต่หูรูดนี้อาจทำงานได้น้อยลงในบางคนซึ่งจะพบมากในคนอ้วน หรือสูบบุหรี่ การไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารนั้นสามารถเป็นได้ทั้งการไหลย้อนของกรด (acid reflux) และการไหลย้อนของสิ่งที่ไม่ใช่กรด (nonacid reflux) อาการของโรคกรดไหลย้อน ได้แก่ อาการในหลอดอาหาร และอาการนอกหลอดอาหาร ซึ่งอาการในหลอดอาหารมีได้หลายอย่าง เช่น ปวดแสบในหน้าอก (heart burn), จุกบริเวณหน้าอก, กลืนอาหารลำบาก, คลื่นไส้ และมีอาการเรอเปรี้ยว ในส่วนของอาการนอกหลอดอาหารนั้นก็มิได้หลายอย่างเช่นกัน ดังเช่น ไอเรื้อรัง, เจ็บคอ, เสียงแหบ, ปอดอักเสบ 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 เป็นวิธีที่ดีที่สุดในปัจจุบันนี้โดยสามารถตรวจการไหลย้อนได้ทั้งที่เป็นกรดและไม่เป็นกรด

การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นและโรคกรดไหลย้อน ที่ผ่านมามีส่วนใหญ่มากเป็นการศึกษาแบบพรรณนา ความสัมพันธ์ระหว่างเหตุการณ์ระหว่างนอนหลับ (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 (2003)** ทำการศึกษาในผู้ป่วย 165 รายที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นร่วมกับโรคกรดไหลย้อน พบว่าสามารถลดอาการของกรดไหลย้อนได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีการลดลงของอาการกรดไหลย้อนหลังจากใส่ CPAP ร้อยละ 48 (6)

**Kerr และคณะ (1992)** ทำการศึกษาในผู้ป่วย 6 รายที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นร่วมกับโรคกรดไหลย้อน พบว่าสามารถลดระยะเวลาที่กรดสัมผัสกับหลอดอาหารได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยลดระยะเวลาสัมผัสกรดจากร้อยละ 6.3 เป็นร้อยละ 0.1<sup>(7)</sup>

**Ing, Ngu และ Breslin (2000)** ทำการศึกษาในคนทั้งที่มีและไม่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นร่วมกับโรคกรดไหลย้อน พบว่าทั้งสองกลุ่มสามารถลดระยะเวลาที่กรดสัมผัสกับหลอดอาหารและลดการเกิดกรดไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยในกลุ่มที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น (14 ราย) สามารถลดระยะเวลาสัมผัสกรดจากร้อยละ 12 เป็นร้อยละ 4 ส่วนในกลุ่มที่ไม่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น (8 ราย) สามารถลดระยะเวลาสัมผัสกรดจากร้อยละ 4 เป็นร้อยละ 1<sup>(8)</sup>

ดังกล่าวข้างต้น คือ ปัจจุบันยังมีการศึกษาเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างเหตุการณ์ระหว่างนอนหลับ (sleep events) กับการเกิดกรดไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหาร (gastroesophageal reflux) ค่อนข้างน้อยและมีความแตกต่างของข้อมูลที่พยายามแสดงถึงความสัมพันธ์ระหว่างเหตุการณ์ระหว่างนอนหลับ (sleep events) กับการเกิดกรดไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหาร (gastroesophageal reflux) ซึ่งมีการศึกษาที่พบว่าไม่มีความสัมพันธ์กัน ได้แก่

**Penzel และคณะ (1999)** ทำการศึกษาในผู้ป่วย 15 รายที่มีอาการหยุดหายใจขณะหลับที่มีสาเหตุมาจากทางเดินหายใจอุดกั้นและอาจมีหรือไม่มีอาการของกรดไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหาร โดยดูความสัมพันธ์ระหว่างเหตุการณ์ระหว่างนอนหลับซึ่งแบ่งออกเป็น 2 แบบได้แก่ การตื่นตัวขณะนอนหลับ (arousal) และการหยุดหายใจ (apnea) กับการเกิดกรดไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหาร ในการศึกษาทำการตรวจการนอนหลับ (polysomnography) และตรวจวัดระดับกรด 24 ชั่วโมง (24-h gastroesophageal monitoring) ควบคู่กัน พบว่าไม่มีความสัมพันธ์ระหว่างเหตุการณ์ระหว่างนอนหลับและการเกิดกรดไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหาร<sup>(9)</sup>

**Ozcan และคณะ (2004)** ทำการศึกษาในผู้ป่วย 19 รายที่มีอาการหยุดหายใจขณะหลับที่มีสาเหตุมาจากทางเดินหายใจอุดกั้นและอาจมีหรือไม่มีอาการของกรดไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหาร โดยดูความสัมพันธ์ระหว่างระยะของการนอนหลับ (sleep stage) และการหายใจระหว่างนอนหลับ (respiratory event) ได้แก่ การตื่นตัวขณะนอนหลับ (arousal) และการหยุดหายใจ (apnea) กับการเกิดกรดไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหาร ในการศึกษาทำการตรวจการนอนหลับ (polysomnography) และตรวจวัดระดับกรดในหลอดอาหาร (esophageal pH monitoring) ควบคู่กัน พบว่าไม่มีความสัมพันธ์ระหว่างเหตุการณ์ระหว่างนอนหลับและการเกิดกรดไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหาร<sup>(10)</sup>

ส่วนการศึกษาที่พบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างรูปแบบการหายใจระหว่างที่นอนหลับ (sleep events) กับการเกิดกรดไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหาร (gastroesophageal reflux) ได้แก่

**Yu-Xiao Yang และคณะ (2013)** ทำการศึกษาในผู้ป่วย 18 รายที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นและมีอาการของกรดไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหาร โดยดูความสัมพันธ์ระหว่างเหตุการณ์ระหว่างนอนหลับได้แก่ การตื่นตัวขณะนอนหลับ (arousal) การตื่น



(awakening) การหยุดหายใจ (apnea) กับการเกิดกรดไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหาร ในการศึกษาทำการตรวจการนอนหลับ (polysomnography) กับการวัดกรดในหลอดอาหาร (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)<sup>(11)</sup>

จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นและการเกิดกรดไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหาร ซึ่งความสัมพันธ์ดังกล่าวยังไม่สามารถสรุปได้ว่าเกิดจากการมีปัจจัยเสี่ยงร่วมกัน เช่น น้ำหนักเกิน หรือเกิดจากการที่มีความสัมพันธ์กันโดยตรง เป็นต้น แต่เนื่องจากการศึกษาที่พบว่าการใช้ CPAP สามารถลดอาการของกรดไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารได้<sup>(6)</sup> ทำให้มีข้อสันนิษฐานว่าการเกิดกรดไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหาร (gastroesophageal reflux) น่าจะมีความสัมพันธ์โดยตรงกับการหายใจระหว่างนอนหลับ (respiratory events) โดยการเกิดกรดไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารนั้นอาจมีได้ทั้งที่เป็นกรดและไม่เป็นกรด ซึ่งการศึกษาก่อนหน้านี้ยังไม่มีการศึกษาใดที่ทำการวัดการเกิดการไหลย้อนของสิ่งที่ไม่ใช่กรดเข้ามาในหลอดอาหารร่วมกับการตรวจการนอนหลับ ในผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นร่วมกับมีโรคกรดไหลย้อน

ในขณะที่ร่างกายมีการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาโดยในช่วงที่มีการตื่นตัวขณะนอนหลับจะมีการคลายตัวของหูรูดส่วนล่างของหลอดอาหารและมีการกำจัดกรดที่ไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารได้ดีขึ้น ดังนั้นในช่วงที่มีการตื่นตัวขณะนอนหลับจึงอาจมีความสัมพันธ์กับการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหาร ซึ่งการศึกษาของ Yu-Xiao Yang และคณะ (2013)<sup>(11)</sup> พบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างการตื่นตัวขณะนอนหลับและการเกิดการไหลย้อนของกรดเข้ามาในหลอดอาหารจริงในผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นและมีอาการของกรดไหลย้อนร่วมด้วย แต่การศึกษาของ Yu-Xiao Yang และคณะ (2013)<sup>(11)</sup> ไม่ได้ดูการเกิดการไหลย้อนของสิ่งที่ไม่ใช่กรดและการวินิจฉัยโรคกรดไหลย้อนนั้นมาจากอาการที่เข้าได้เท่านั้น

## บทที่ 3

### วิธีการดำเนินการวิจัย

#### 3.1 รูปแบบการวิจัย

การวิจัยแบบ Observational study เพื่อใช้ในการดูความสัมพันธ์ระหว่างการตื่นตัวขณะนอนหลับและการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารช่วงกลางคืนในช่วงมีการนอนหลับในผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นร่วมกับมีโรคกรดไหลย้อน

##### ประชากร

##### **ประชากรเป้าหมาย (Target population)**

ผู้ป่วยไทยอายุตั้งแต่ 18 ถึง 75 ปีที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นและมีโรคกรดไหลย้อน

##### **ประชากรที่ใช้ในการศึกษา (Study population)**

ผู้ป่วยไทยอายุตั้งแต่ 18 ถึง 75 ปีที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นและมีโรคกรดไหลย้อนและมารับการตรวจรักษาที่ศูนย์ความเป็นเลิศ ด้านความผิดปกติจากการนอนหลับ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

##### **เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าการศึกษา (Inclusion criteria)**

1. อายุตั้งแต่ 18 – 75 ปี
2. ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น (obstructive sleep apnea) (RDI มากกว่าหรือเท่ากับ 5)
3. ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคกรดไหลย้อนและต้องมีการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารช่วงกลางคืน (nocturnal reflux) อย่างน้อย 1 ครั้ง
4. หยุดยาที่มีผลต่อโรคกรดไหลย้อนเป็นเวลาอย่างน้อย 7 วันก่อนเข้ารับการตรวจ
5. หยุดยาที่มีผลต่อ respiratory event ทั้งหมดซึ่งรวมถึง arousal เป็นเวลาอย่างน้อย 7 วันก่อนเข้ารับการตรวจ
6. ถ้าหากเคยใช้เครื่อง continuous positive pressure (CPAP) ต้องหยุดใช้เครื่องอย่างน้อย 7 วันก่อนเข้ารับการตรวจ

## หมายเหตุ

1. การหยุดยาที่มีผลต่อโรคกรดไหลย้อนเป็นเวลาอย่างน้อย 7 วันก่อนเข้ารับการตรวจ นั้นอาจทำให้เกิดอาการของโรคกรดไหลย้อนได้ ได้แก่ อาการแสบร้อนหน้าอกหรือเรอเปรี้ยว แต่อย่างไรก็ตามอาการดังกล่าวเป็นอาการที่ไม่มีอันตรายรุนแรงและอาจไม่เกิดขึ้น มีหลายการศึกษาที่ทำการศึกษาความสัมพันธ์ของการนอนหลับและการเกิดกรดไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารก็ได้ทำการหยุดยาดังกล่าวก่อนเข้ารับการตรวจ โดยไม่พบว่ามีอันตรายต่ออาสาสมัครเช่น การศึกษาของ Shephred<sup>(12)</sup>, การศึกษาของ Yang<sup>(11)</sup>, การศึกษาของ Dickman<sup>(13)</sup>

2. การหยุดใช้เครื่อง continuous positive pressure (CPAP) อย่างน้อย 7 วันก่อนเข้ารับการตรวจไม่มีอันตรายรุนแรงเนื่องจากมีการศึกษาของ Kohler<sup>(14)</sup> พบว่าผลกระทบจากการหยุดใช้เครื่องเป็นผลระยะยาวโดยจะเริ่มมีผลกระทบต่อร่างกายเมื่อทำการหยุดใช้เป็นระยะเวลา 2 สัปดาห์ แต่หลังจากหยุดใช้เครื่องอาจเริ่มมีอาการกรนได้ตั้งแต่นั้นเป็นต้นไปซึ่งเป็นอาการที่ไม่อันตราย นอกจากนี้มีการศึกษาของ Yang<sup>(11)</sup> ที่ศึกษาความสัมพันธ์ของการนอนหลับและการเกิดกรดไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารก็ได้ทำการหยุดการใช้ CPAP ก่อนเข้ารับการตรวจ ซึ่งไม่พบว่ามีอันตรายรุนแรงต่ออาสาสมัคร

### เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยไม่ยินยอมเข้ารับการตรวจการนอนหลับหรือการตรวจวัดการไหลย้อนในหลอดอาหาร
2. เคยได้รับการผ่าตัดเกี่ยวกับทางเดินอาหารส่วนบนหรือการผ่าตัดเพื่อลดการสร้างกรดจากกระเพาะอาหาร
3. ผู้ป่วยที่มีโรคทางเดินอาหารส่วนต้นที่มีผลต่อการวัดการไหลย้อนในหลอดอาหาร ได้แก่ มีการตีบของกระเพาะอาหาร (pyloric stenosis) กระเพาะอาหารเคลื่อนไหวน้อย (gastroparesis)
4. รับประทานยาที่มีผลต่อโรคกรดไหลย้อนในช่วง 7 วันก่อนเข้ารับการตรวจ
5. รับประทานยาที่มีผลต่อการเกิด respiratory event ทั้งหมดซึ่งรวมถึง arousal ในช่วง 7 วันก่อนเข้ารับการตรวจ
6. ยังใช้เครื่อง continuous positive pressure (CPAP) ในช่วง 7 วันก่อนเข้ารับการตรวจ

### 3.2 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย

1. การวินิจฉัยภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น อ้างอิงตามนิยามของ American Academy of Sleep Medicine โดยต้องมีข้อ 1 หรือข้อ 2 ร่วมกับข้อ 3

1.1 มีอาการง่วงนอนตอนกลางวันมาก ซึ่งไม่สามารถอธิบายได้จากสาเหตุอื่น

1.2 มีอาการเหล่านี้อย่างน้อย 2 ข้อ ซึ่งไม่สามารถอธิบายได้จากสาเหตุอื่น

- สะดุ้งขณะนอนหลับ (choking or gasping)
- ตื่นนอนบ่อยๆ
- ไม่สดชื่นตอนตื่นนอน
- มีอาการอ่อนเพลียระหว่างวัน
- สมาธิลดลง

1.3 ผลตรวจการนอนหลับ Polysomnography มีค่า AHI หรือ RDI มากกว่าหรือเท่ากับ 5 ครั้ง

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

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 และมีการลดลงของระดับออกซิเจน

ในเลือดมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 3 จากเดิมหรือร่วมกับมีความสัมพันธ์กับการตื่นตัวขณะนอนหลับของสมอง

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

6. การตื่นตัวขณะนอนหลับ (arousal) หมายถึงมีการเปลี่ยนแปลงของความถี่คลื่นไฟฟ้าสมองซึ่งประกอบด้วยแอลฟาและทีต้า หรือมีความถี่มากกว่า 16 Hz เป็นเวลา 3-15 วินาที และผู้ป่วยต้องไม่รู้สึกรู้สึกรู้สึกตัว



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 ≥5 min, longest reflux episode (minutes) โดยจะให้คะแนนในแต่ละส่วนรวมแล้วเรียกว่า Composite pH score หรือ Demester score ซึ่งถ้าค่านี้มากกว่าหรือเท่ากับ 14.72 แสดงว่ามี reflux จริง

10. การไหลย้อนของกรด (acid reflux) หมายถึงการที่มีการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารซึ่งมีผลให้ค่า pH ในหลอดอาหารน้อยกว่า 4

11. การไหลย้อนของของเหลว หมายถึง การที่ค่าความต้านทานในหลอดอาหารอย่างน้อย 3 ตำแหน่งสุดท้าย มีการลดลงมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 จากค่าพื้นฐาน
12. การไหลย้อนของก๊าซ หมายถึง การที่มีการเพิ่มขึ้นของค่าความต้านทานในหลอดอาหารอย่างรวดเร็ว (3,000 โอมห์ต่อวินาที) ของ 2 ตำแหน่งที่อยู่ติดกัน โดยต้องไม่มีการกลืน

### 3.3 การคำนวณขนาดตัวอย่าง

เป็นการศึกษาของ 2 related group with categorical data ทดสอบสมมติฐาน

Ho: OR = 1 การตื่นตัวขณะหลับไม่เป็นปัจจัยต่อการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหาร

Ha: OR  $\neq$  1 การตื่นตัวขณะหลับเป็นปัจจัยต่อการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหาร

จากการศึกษาของ Yu-Xiao Yang และคณะ พบว่า ผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นร่วมกับมีกรดไหลย้อนพบว่ามี sleep events ทั้งหมด 312 ครั้ง เป็นการเกิดการตื่นตัวของสมอง (arousal) 134 ครั้ง ซึ่งคิดเป็นสัดส่วนร้อยละ 43 และพบว่ามีค่า OR เท่ากับ 2.5

$$P2 = \frac{OR \times P1}{(OR \times P1) + (1-P1)}$$

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

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

กำหนดให้ type I error (alpha = 0.05) และ type II error = 10% (Power = 90%) ดังนั้น

$$P1 = 0.43$$

$$P2 = 2.5 \times 0.43 / ((2.5 \times 0.43) + (1 - 0.43)) = 0.65$$

$$P = (0.43 + 0.65) / 2 = 0.54$$

นำค่า p1 p2 p ไปแทนค่า

$$N = \frac{\{1.96\sqrt{2*0.54(1-0.54)} + 0.842\sqrt{0.43*(1-0.43) + 0.65*(1-0.65)}\}^2}{(0.43-0.65)^2}$$

$$N = 79$$

ดังนั้นต้องการจำนวนการเกิดการตื่นตัวขณะนอนหลับทั้งหมด 79 ครั้ง โดยจะทำการสุ่มตัวอย่างและเก็บข้อมูลไปจนกระทั่งได้ข้อมูลของการเกิดการตื่นตัวขณะนอนหลับครบ 79 เหตุการณ์

### 3.4 การดำเนินการวิจัย

**เทคนิคในการสุ่มตัวอย่าง :** เก็บข้อมูลจากฐานข้อมูลผู้ป่วยที่มารับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ในช่วงปี พ.ศ. 2555-2557 โดยต้องเป็นผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น obstructive sleep apnea ร่วมกับโรคกรดไหลย้อน โดยต้องมีการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารช่วงกลางคืนอย่างน้อยหนึ่งครั้ง จากนั้นทำการสุ่มตัวอย่างโดย simple random number table

#### เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

1. แบบบันทึกข้อมูลการวิจัย
2. เครื่องมือสำหรับใช้ตรวจการนอนหลับและตรวจการตื่นตัวขณะนอนหลับขณะนอนหลับ (Polysomnography)
3. เครื่องมือสำหรับวัดการไหลย้อนของกรดเข้ามาในหลอดอาหาร (Esophageal pH monitoring)
4. เครื่องมือสำหรับวัดการไหลย้อนของสิ่งที่ไม่ใช่กรดเข้ามาในหลอดอาหาร (Esophageal impedance) โดยใช้เครื่องรุ่น AD5933EB
5. สายที่ใช้ในการตรวจวัดการเกิดกรดไหลย้อนเข้ามาในทางเดินอาหาร
6. โปรแกรมคอมพิวเตอร์ที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูลของการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหาร (Polysmith version 7)

### 3.5 การเก็บรวบรวมข้อมูล

ทำการเก็บและบันทึกข้อมูลโดยผู้วิจัยทั้งหมด ซึ่งข้อมูลทั้งหมดได้มาจากการสุ่มตัวอย่างจากผู้ป่วยไทยอายุตั้งแต่ 18 ถึง 75 ปีที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นและมีโรคกรดไหลย้อนและมารับการตรวจรักษาที่ศูนย์ความเป็นเลิศด้านความผิดปกติจากการนอนหลับ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ซึ่งมีการดำเนินการศึกษาดังนี้

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

2. ให้ข้อมูลเกี่ยวกับวัตถุประสงค์ของการศึกษา ประโยชน์ที่จะได้รับจากการศึกษา ขั้นตอน และวิธีการตรวจรวมถึงผลกระทบที่อาจเกิดขึ้น โดยมีแบบฟอร์มให้ข้อมูลแก่ผู้ป่วย (information sheet) เมื่อผู้ป่วยยินยอมเข้ารับการศึกษาต้องทำการเซ็นยินยอมในหนังสือยินยอมเข้าร่วมการวิจัย (consent form)
3. ทำการนัดหมายวันที่ต้องมารับการตรวจ เพื่อกำหนดวันที่จะทำการหยุดยาที่มีผลต่อการนอนหลับและยาที่มีผลต่อการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารรวมถึงหยุดการใช้เครื่องช่วยหายใจแรงดันบวก (CPAP)
4. ทบทวนรายชื่อยาที่ผู้เข้าร่วมวิจัยรับประทานทั้งหมด เพื่อทำการหยุดยาที่มีผลต่อการนอนหลับและยาที่มีผลต่อการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหาร อย่างน้อย 7 วัน ก่อนเข้ารับการตรวจ
5. ทำการเก็บข้อมูลพื้นฐานในวันที่มารับการตรวจ โดยใช้แบบบันทึกข้อมูลผู้เข้ารับการวิจัยและแบบทดสอบระดับความง่วงนอน เอ็บเวิร์ธ ฉบับภาษาไทย ซึ่งให้ผู้เข้ารับการวิจัยเป็นผู้อ่านและตอบคำถามเอง แต่ถ้าผู้เข้าร่วมวิจัยไม่สามารถอ่านหนังสือได้นักเทคนิคการแพทย์จะเป็นผู้อ่านคำถามให้
6. ทำการตรวจการนอนหลับ (polysomnography) ร่วมกับการตรวจวัดการไหลย้อนของกรดเข้ามาในหลอดอาหาร (esophageal pH monitoring) และการไหลย้อนทั้งที่เป็นกรดและไม่เป็นกรดเข้ามาในหลอดอาหารโดยดูจากการเปลี่ยนแปลงของความต้านทานในหลอดอาหาร (esophageal impedance) ซึ่งใช้เครื่องรุ่น AD5933EB โดยจะต่อกับ multiplex เพื่อบันทึกการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหาร (reflux) และต่อเข้ากับฮาร์ดแวร์ easy III PSG ซึ่งมีช่อง DC 8 ช่อง โดยจะรวบรวมข้อมูลทั้งหมดเพื่อนำไปวิเคราะห์ในโปรแกรม Polysmith version 7
7. ทำการแปลผลการตรวจการนอนหลับ โดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านการตรวจการนอนหลับ จำนวน 1 คน ซึ่งผู้ที่ทำการแปลผลจะไม่รู้ข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัยและไม่รู้ข้อมูลเกี่ยวกับผลการตรวจการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหาร



8. ทำการแปลผลการเกิดการไหลย้อน โดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ ด้านการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหาร จำนวน 1 คน ซึ่งผู้ที่ทำการแปลผลจะไม่รู้ข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัยและไม่รู้ข้อมูลเกี่ยวกับผลการตรวจการนอนหลับ
9. ทำการวิเคราะห์ข้อมูลเพื่อดูถึงความสัมพันธ์ ระหว่างการตื่นตัวขณะนอนหลับและการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารช่วงกลางคืนในช่วงมีการนอนหลับในผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นร่วมกับมีโรคกรดไหลย้อน โดยกำหนดว่า
  - การเกิดการตื่นตัวขณะนอนหลับที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารจะต้องมีการเริ่มต้นของการตื่นตัวขณะนอนหลับภายในเวลา 30 วินาทีก่อนที่จะเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหาร
  - การเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดการตื่นตัวขณะนอนหลับจะต้องมีการเริ่มต้นของการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารภายในเวลา 30 วินาทีก่อนที่จะเกิดการตื่นตัวขณะนอนหลับ
  - เมื่อมีการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารจะทำการวิเคราะห์ข้อมูลว่ามีความสัมพันธ์กับการตื่นตัวขณะนอนหลับหรือไม่ตามข้อกำหนดข้างต้น ซึ่งการเปรียบเทียบการเกิดการตื่นตัวขณะนอนหลับและการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารกระทำโดยผู้วิจัย
  - จากนั้นกำหนด case period โดยนับตั้งแต่ 5 นาทีก่อนเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารจนถึง 5 นาทีหลังจากที่มีการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหาร การกำหนด case period นั้นเพื่อป้องกันไม่ให้เหตุการณ์ที่เกิดขึ้นในช่วงเวลาดังกล่าวไปมีผลต่อเหตุการณ์ใดๆที่จะเกิดขึ้นในช่วง control period
  - ในช่วงเวลาที่ไม่มีการเกิดกรดไหลย้อนถือว่าเป็น control period ซึ่งจะทำ การวิเคราะห์ข้อมูลเพื่อดูว่ามีการเกิดการตื่นตัวขณะนอนหลับหรือไม่ โดยจะแบ่งเป็น 2 ช่วง ช่วงแรกจะนับจากหลังจากสิ้นสุด case period ไปแล้ว 5 นาที และช่วงที่สองจะนับหลังจากสิ้นสุด case period ไปแล้ว 10 นาที
  - ทำการวิเคราะห์ไปตลอดจนครบเวลาที่ผู้ทำการตรวจทั้งหมด ซึ่งผู้เข้าร่วมวิจัยจะใช้เวลาในการตรวจประมาณ 6-10 ชั่วโมงต่อครั้ง

10. เก็บรวบรวมข้อมูลและทำการวิเคราะห์ข้อมูลจากการศึกษา
11. สรุปผลที่ได้จากการศึกษา และนำเสนอข้อมูลจากการศึกษา

### 3.6 การวิเคราะห์ข้อมูล

ใช้โปรแกรมสถิติสำเร็จรูป SPSS version 17.0 โดยใช้สถิติดังต่อไปนี้

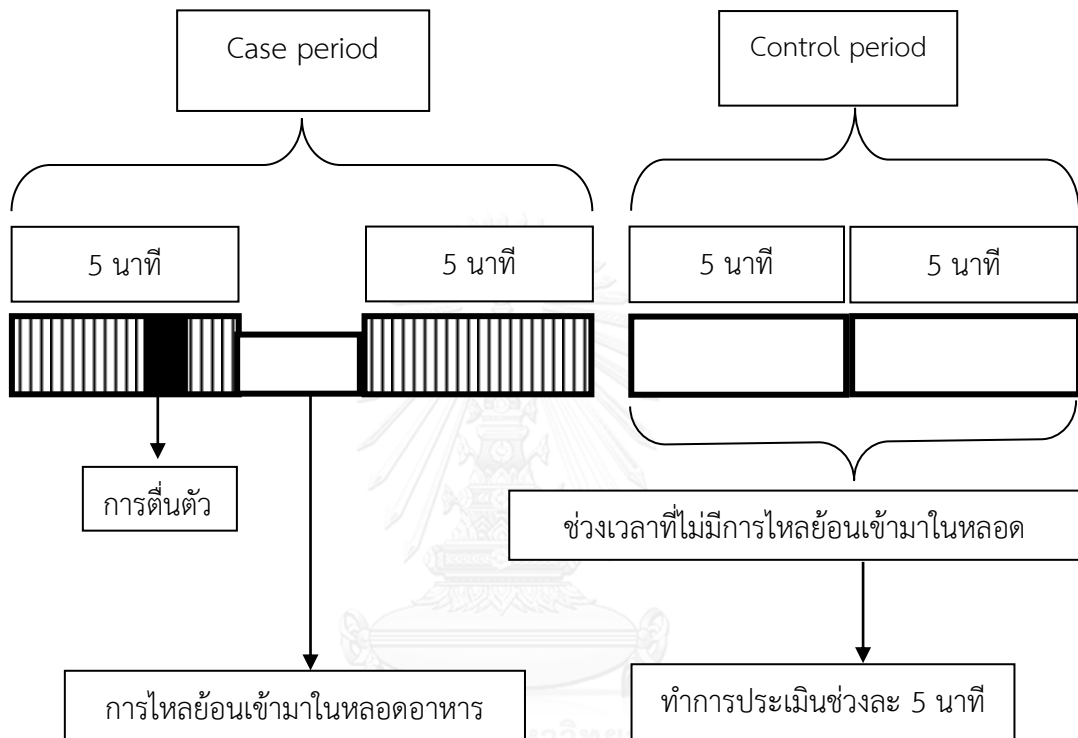
1. สถิติเชิงพรรณนา (Descriptive statistics) ได้แก่ ร้อยละค่าเฉลี่ย ,เลขคณิต และค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน ( $\text{mean} \pm \text{SE}$ ) เพื่อแสดงผลของข้อมูลพื้นฐานเช่น เพศ การสูบบุหรี่ การดื่มสุรา ค่า Body mass index ระดับความง่วงนอน ระยะเวลาในการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหาร

2. **Simple logistic regression** พิจารณาค่า odds ratio และ 95%confident interval เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างรูปแบบการหายใจกับการเกิดการไหลย้อนระหว่างนอนหลับ

**เกณฑ์เทียบระดับความคิดเห็น**

การวิจัยนี้ใช้ค่า p-value น้อยกว่า 0.05 เพื่อแสดงถึงความแตกต่างของผลการศึกษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ภาพที่ 1 แสดงการกำหนดช่วงเวลาที่ทำกรวิเคราะห์ข้อมูลโดยแบ่งเป็น case period และ control period ในช่วง case period จะดูว่ามีการเกิดการตื่นตัวขณะนอนหลับที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารตามข้อกำหนดหรือไม่ (เกิดขึ้นภายในระยะเวลา 30 วินาที) ส่วนในช่วง control period ที่ 5 และ 10 นาทีหลังจาก case period จะดูว่ามีการเกิดการตื่นตัวขณะนอนหลับหรือไม่



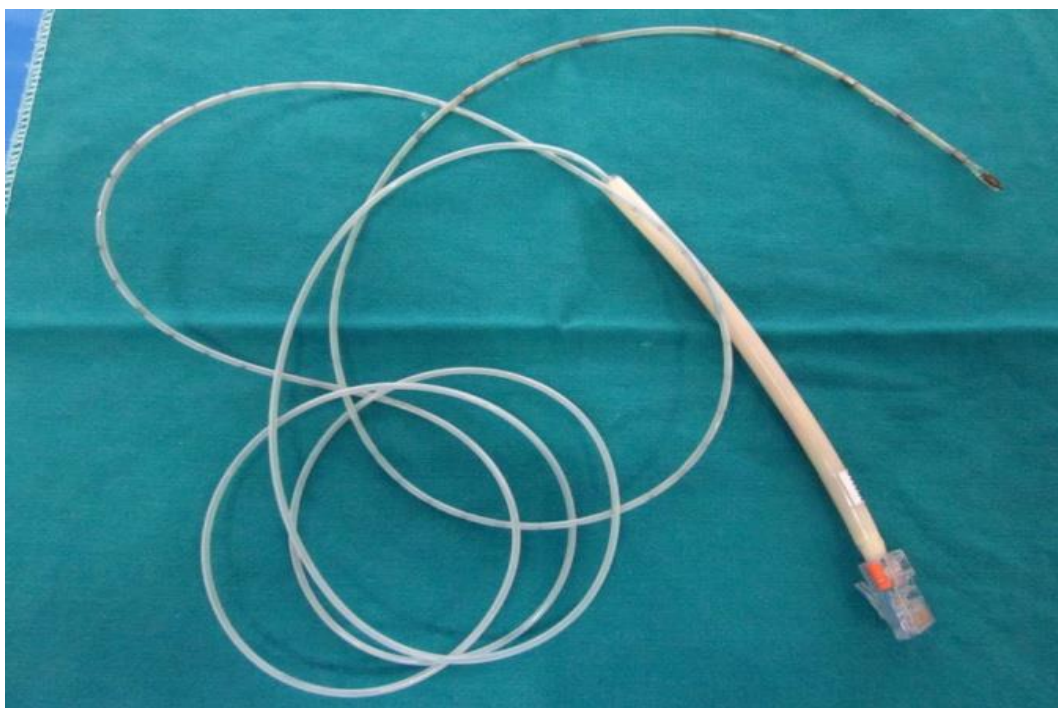
ภาพที่ 2 แสดงห้องที่ใช้ในการตรวจการนอนหลับและการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหาร



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



ภาพที่ 4 แสดงสายที่ใช้ในการวัดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหาร โดยมีขนาดเส้นผ่าศูนย์กลาง 1.6 มิลลิเมตร



ภาพที่ 5 แสดงการติดอุปกรณ์ที่ใช้ในการตรวจการนอนหลับและการตรวจการเกิดการไหลย้อน โดยจะมีการติดสายตรวจที่บริเวณศีรษะและหน้าอก มีการใส่สายที่รูจมูกด้านนอก มีการรัดสายที่หน้าอก เพื่อวัดการขยายของทรวงอก มีการใส่สายตรวจวัดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารทางรูจมูกโดยปลายสายจะอยู่ที่เหนือต่อหลอดหลอดอาหารด้านล่าง 5 เซนติเมตร



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
CHULALONGKORN UNIVERSITY

## บทที่ 4

### ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

#### 4.1 ข้อมูลทั่วไปและลักษณะพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัย

การศึกษานี้มีผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์และยินยอมเข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 12 ราย เป็นผู้ชาย 10 ราย ผู้หญิง 2 ราย นั่นคือผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาส่วนใหญ่เป็นเพศชาย (ร้อยละ 83), อายุเฉลี่ย 45.33 ( $\pm$  12.55) ปี, ค่าเฉลี่ยของ body mass index (BMI, kg/m<sup>2</sup>) เท่ากับ 26.89 ( $\pm$ 2.96) ในผู้ป่วย 12 ราย มีผู้ป่วยจำนวน 2 รายที่มีข้อจำกัดในการแปลผลของการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารเนื่องจากปัญหาอุปกรณ์ขัดข้อง

ผู้ป่วยทั้งหมดได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นโดยการตรวจ polysomnography พบว่ามีค่าเฉลี่ยของค่า RDI 42.66 $\pm$ 22.09 (mean  $\pm$  S.D.) ผู้ที่เข้าร่วมการศึกษานี้ไม่มีโรคหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นที่ระดับความรุนแรงปานกลางร้อยละ 16.7 และระดับความรุนแรงมาร้อยละ 83.3 และไม่พบผู้ป่วยที่มีระดับความรุนแรงน้อยเลย, ค่าเฉลี่ยของ Epworth Sleepiness Scale (ESS) เท่ากับ 9.58 $\pm$  2.9

ผู้ป่วยทั้งหมดได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคกรดไหลย้อนก่อนเริ่มวิจัยโดยการตรวจ 24-hr pH monitoring และได้รับการตรวจยืนยันตำแหน่งของการใส่สายวัดการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารซึ่งดูจากตำแหน่ง 5 เซนติเมตรที่เหนือต่อตำแหน่งของหูรูดส่วนล่างของหลอดอาหารโดยการตรวจ esophageal manometry พบว่าผู้ป่วยมีค่ากลางของร้อยละของระยะเวลาที่หลอดอาหารสัมผัสกรด (total reflux time; pH  $\leq$  4) เท่ากับ 6.7 (IQR: 4.52-9.95) และมีค่ากลางของความดันของ lower esophageal sphincter (LES) เท่ากับ 8.0 (IQR: 4.9-14.3) mmHg ดังแสดงในตาราง

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลทั่วไปและลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย

Male sex (n, %)	10 (83%)
Age (years)	45.33 ( $\pm$ 12.55) **
Body Mass Index (BMI, kg/m <sup>2</sup> )	26.89 ( $\pm$ 2.96) **
Total reflux time % (pH $\leq$ 4)	42.66 ( $\pm$ 22.09)**
Respiratory Disturbance Index (RDI)	6.7 (4.52-9.95) *
Epworth Sleepiness Scale (ESS)	9.58 ( $\pm$ 2.9) **
Lower esophageal sphincter pressure (LES, mmHg) (mmHg)	(4.9-14.3) *

\* ข้อมูลแสดงด้วยค่ากลาง (median) (IQR)

\*\* ข้อมูลแสดงด้วยค่าเฉลี่ย (mean) ( $\pm$ SD)

Sleepiness Scale (ESS) เท่ากับ 9.58 $\pm$  2.9

## 4.2 ผลการตรวจการนอนหลับและการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารช่วงกลางคืน

**4.2.1 ผลการตรวจการนอนหลับ (Polysomnography)** พบว่าผู้ป่วยมีค่าเฉลี่ยของระยะเวลาในการนอน (total sleep time: TST) เท่ากับ 422.18 ( $\pm$ 45.56) นาที โดยแบ่งเป็นช่วง NREM1 73.09 ( $\pm$ 26.67) นาที (17.31 % of TST), NREM2 222 ( $\pm$ 39.28) นาที (52.58% of TST), NREM3 73.41 ( $\pm$ 47.69) นาที (17.39% of TST), REM 42.18 ( $\pm$ 45.56) นาที (12.72 % of TST), awakening 43.09 ( $\pm$ 29.46) นาที ส่วนค่าเฉลี่ยของ RDI เท่ากับ 42.66 ( $\pm$ 22.09), ค่าเฉลี่ยของการตื่นเท่ากับ 5 ( $\pm$ 0.9) ครั้งต่อคืน, ค่าเฉลี่ยของการตื่นตัวขณะนอนหลับเท่ากับ 118 $\pm$ 24.6 ครั้งต่อคืนค่าเฉลี่ยของดัชนีการตื่นตัวขณะนอนหลับ (arousal index) เท่ากับ 15.4 ( $\pm$  1.95) ครั้งต่อชั่วโมงการนอน ดังแสดงในตาราง 4.2 ซึ่งการตื่นตัวขณะนอนหลับประกอบด้วยการตื่นตัวขณะนอนหลับที่สัมพันธ์กับการหายใจ (respiratory-related arousal), การตื่นตัวขณะนอนหลับที่ไม่สัมพันธ์กับสิ่งอื่น



(spontaneous arousal), การตื่นตัวขณะนอนหลับที่สัมพันธ์กับการเคลื่อนไหว (movement-related arousal) จากการกำหนด case และ control period พบว่ามีการเกิดการตื่นตัวขณะนอนหลับที่สามารถนำมาศึกษาทั้งหมด 117 ครั้ง โดยเป็นการตื่นตัวขณะนอนหลับที่สัมพันธ์กับการหายใจ 99 ครั้ง (ร้อยละ 85), การตื่นตัวขณะนอนหลับที่ไม่สัมพันธ์กับสิ่งอื่น 18 ครั้ง (ร้อยละ 15) และไม่พบการตื่นตัวขณะนอนหลับที่สัมพันธ์กับการเคลื่อนไหว

ตารางที่ 2 แสดงผลการตรวจการนอนหลับ (Polysomnography)

Respiratory events	จำนวน (mean $\pm$ S.D.)
Arousal (n)	118 $\pm$ 24.6
Arousal index	15.4 $\pm$ 1.95
Awakening	4 $\pm$ 0.9

#### 4.2.2 ผลการตรวจการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารช่วงกลางคืน

##### (combined pH-monitoring and intraluminal impedance monitoring)

เนื่องจากข้อจำกัดในการวัดการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหาร ทำให้มีผู้ป่วย 2 ราย ใน 10 ราย ที่มีระยะเวลาในการตรวจวัดการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารช่วงกลางคืนเพียง 90 และ 180 นาทีตามลำดับ ในผู้ป่วยทั้งหมดค่ากลางของระยะเวลาในการตรวจวัดการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารช่วงกลางคืน คือ 350 (IQR: 90-480) นาที ค่ากลางของร้อยละของระยะเวลาที่หลอดอาหารสัมผัสกรด (total reflux time ; pH  $\leq$  4) เท่ากับ 6.7 (IQR: 4.52-9.95), ค่ากลางของระยะเวลาที่เกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารเท่ากับ 25 (IQR: 8.1-68.6) วินาที ผลการศึกษาพบว่ามีเกิดการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารทั้งหมด 50 ครั้ง โดยเป็นการไหลย้อนของสิ่งที่เป็กรวด (acid reflux) 22 ครั้ง (ร้อยละ 44), การไหลย้อนสิ่งที่ไม่ใช่กรด (nonacid reflux) 28 ครั้ง (ร้อยละ 56) ดังแสดงในตาราง 3 ซึ่งการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารของของเหลวที่เป็นกรดและไม่ใช่กรดเกิดขึ้นในช่วง NREM จำนวน 26 ครั้ง (ร้อยละ 52), ช่วง REM 2 ครั้ง (ร้อยละ 4), ช่วง

Awakening 22 ครั้ง (ร้อยละ 44) นอกจากนี้พบว่ามีอาการไหลย้อนของลม (gas reflux) 67 ครั้ง โดยเกิดในช่วง NREM 32 ครั้ง (ร้อยละ 47.76), ช่วง REM 2 ครั้ง (ร้อยละ 2.98), ช่วง awakening 33 ครั้ง (ร้อยละ 49.26)

ตารางที่ 3 แสดงการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหาร

Reflux events	Number of events (%)
Gastroesophageal reflux (n),%	50 (100%)
- Acid reflux	22 (44%)
- Nonacid reflux	28 (56%)
Gas reflux (n)	67

#### 4.3 ผลการวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงของการตื่นตัวขณะนอนหลับต่อการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหาร (acid and nonacid reflux)

เมื่อทำการวิเคราะห์โดยดูกราฟที่ได้จากการตรวจการนอนหลับร่วมกับกราฟของการตรวจการเกิดการไหลย้อนพร้อมกันและทำการตรวจการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารทุกรูปแบบ ดังแสดงในภาพ 1 ถึง 3

พบว่า การตื่นตัวขณะนอนหลับเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารทุกชนิด ได้แก่ การไหลย้อนของของเหลวที่เป็นกรดและไม่ใช้กรด, การไหลย้อนของลมผสมของเหลว โดยมี OR เท่ากับ 2.31 (95%CI 1.39-3.68,  $p < 0.001$ ) ดังแสดงในตาราง 4 ซึ่งข้อมูลที่น่ามาวิเคราะห์ในการศึกษานี้พบว่ามี การตื่นตัวขณะนอนหลับที่เข้าเกณฑ์ทั้งหมด 117 ครั้ง มีความสัมพันธ์กับการเกิดการไหลย้อนทั้งหมด 68 ครั้ง (ร้อยละ 58.12) ดังแสดงในตาราง 5 การตื่นตัวขณะนอนหลับที่สัมพันธ์กับการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารนั้นจะเป็นการเกิดก่อนหน้าที่จะเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารทั้งหมด ไม่มีการเกิดการตื่นตัวขณะนอนหลับที่ตามหลังหรือพร้อมกับการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารเลย

#### 4.4 ผลการวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงของการหยุดหายใจ (apnea) และการหายใจแผ่ว (hypopnea) กับการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหาร

พบว่า มี OR เท่ากับ 0.39 (95%CI 0.18-0.82,  $p = 0.01$ ) ดังแสดงในตาราง 4.4 ซึ่งข้อมูลที่

นำมาวิเคราะห์ในการศึกษานั้นมีการหยุดหายใจหรือการหายใจแผ่วที่ได้จากการสู่มในช่วง case และ control period เกิดขึ้นทั้งหมด 48 ครั้ง มีความสัมพันธ์กับการเกิดการไหลย้อนทั้งหมด 12 ครั้ง (ร้อยละ25) โดยการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารมักเป็นช่วงที่ไม่มีการหยุดหายใจหรือการหายใจแผ่ว (ร้อยละ 89.66) ส่วนการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารในช่วงที่มีการหยุดหายใจหรือการหายใจแผ่วนั้นมีเพียงร้อยละ 10.34 ดังแสดงในตาราง 6

#### 4.5 ผลการวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงของการตื่น (awakening) กับการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหาร (acid and nonacid reflux)

พบว่า OR เท่ากับ 3.71(95%CI 0.18-0.82),  $p=0.01$ ) ดังแสดงในตาราง 4.4 ซึ่งข้อมูลที่นำมาวิเคราะห์ในการศึกษานั้นมีการตื่นเกิดขึ้นทั้งหมด 44 ครั้ง มีการเกิดการไหลย้อนตามมาทั้งหมด 32 ครั้ง (ร้อยละ72.72) การตื่นที่สัมพันธ์กับการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารนั้นจะเป็นการเกิดก่อนหน้าที่จะเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารทั้งหมด ไม่มีการเกิดการตื่นที่ตามหลังหรือพร้อมกับการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารเลย ดังแสดงในตาราง 7

#### 4.6 ผลการวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงของการตื่นตัวขณะนอนหลับกับการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารของลม (gas reflux)

พบว่า OR 2.80 (95%CI 1.52-5.17,  $p=0.001$ ) โดยพบว่า การไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารของลมนั้นเกิดตามหลังการตื่นตัวขณะนอนหลับร้อยละ 74 ดังแสดงในตารางที่ 8

ตารางที่ 4 แสดงปัจจัยเสี่ยงของการหายใจที่ผิดปกติต่อการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารขณะนอนหลับ

Exposure	Outcome	Odds ratio	P-value*
Arousal	gastroesophageal reflux	2.31 (1.39-3.68)	<0.001
Obstructive sleep apnea with hypopnea	gastroesophageal reflux	0.39 (0.18-0.82)	0.01
Awakening	gastroesophageal reflux	3.71 (1.81-7.63)	<0.001

\* p-value < 0.05 มีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 5 แสดงลักษณะของความสัมพันธ์ระหว่างการตื่นตัวขณะนอนหลับ (arousal) และการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารขณะนอนหลับ

		reflux		Total
		yes	no	
arousal	yes	68	49	117
	no	48	80	128
Total		116	129	245

ตารางที่ 6 แสดงลักษณะของความสัมพันธ์ระหว่างการหยุดหายใจ (apnea) และการหายใจแผ่ว (hypopnea) กับการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารขณะนอนหลับ

		reflux		Total
		yes	no	
Apnea and hypopnea	yes	12	36	48
	no	104	93	197
Total		116	129	245

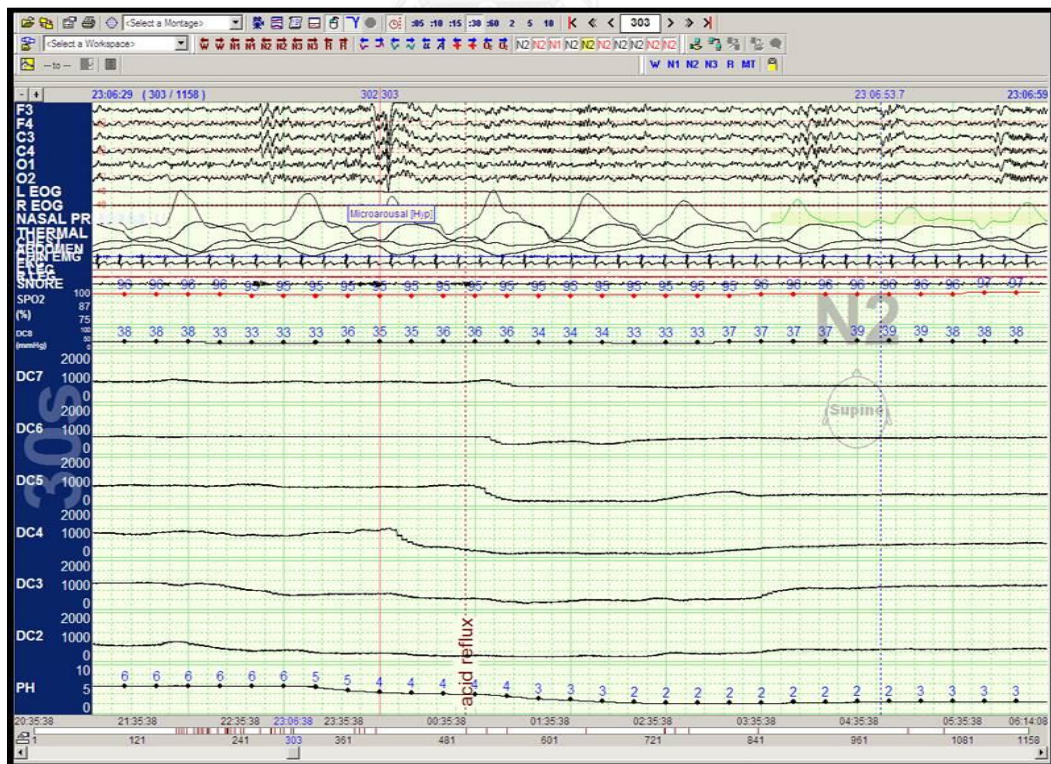
ตารางที่ 7 แสดงลักษณะของความสัมพันธ์ระหว่างการตื่น (awakening) กับการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารขณะนอนหลับ

		reflux		Total
		yes	no	
Awakening	yes	32	12	44
	no	84	117	201
Total		116	129	245

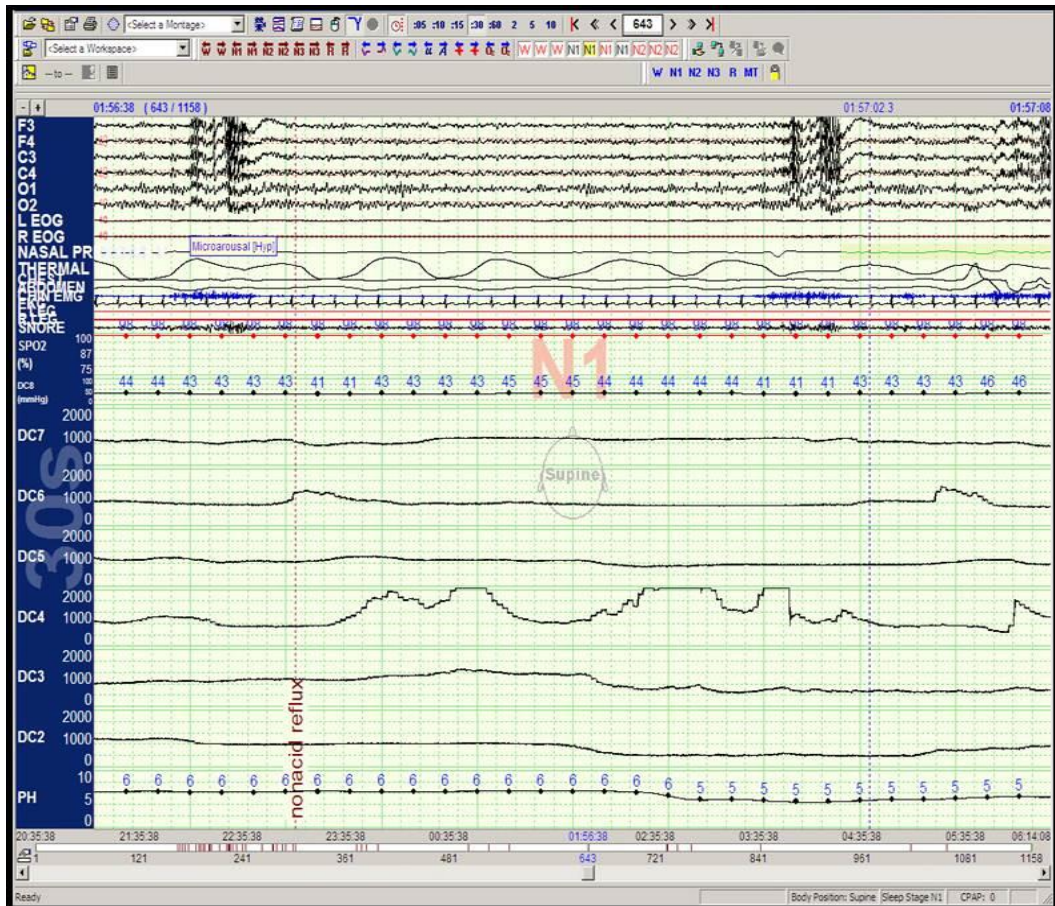
ตารางที่ 8 แสดงลักษณะของความสัมพันธ์ระหว่างการตื่นตัวขณะนอนหลับ (arousal) และการเกิดการไหลย้อนของลม (gas reflux) เข้ามาในหลอดอาหารขณะนอนหลับ

		arousal		Total
		yes	no	
gas	yes	41	26	67
	no	45	80	125
Total		86	106	192

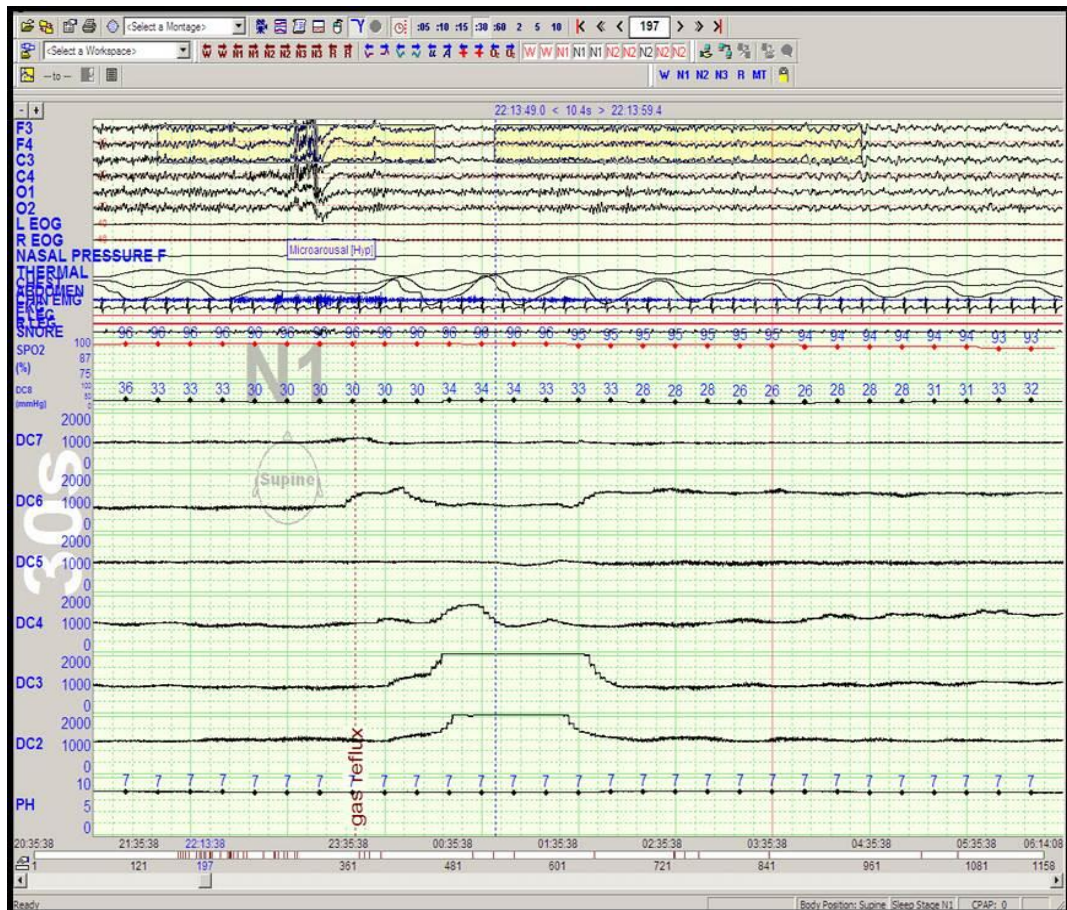
ภาพที่ 6 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างการตื่นตัวขณะนอนหลับและการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารของของเหลวที่เป็นกรด (acid reflux) พบว่ามีการลดลงของความต่างศักย์และค่า pH ที่ต่ำกว่า 4 โดยมีการตื่นตัวขณะนอนหลับเกิดขึ้นภายในระยะเวลา 30 วินาทีก่อนที่มีการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหาร



ภาพที่ 7 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างการตื่นตัวขณะนอนหลับและการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารของของเหลวที่ไม่ใช่กรด (nonacid reflux) พบว่ามีการลดลงของความต่างศักย์และค่า pH ที่มากกว่า 4 โดยมีการตื่นตัวขณะนอนหลับเกิดขึ้นภายในระยะเวลา 30 วินาทีก่อนที่มีการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหาร



ภาพที่ 8 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างการตื่นตัวขณะนอนหลับและการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารของลม (gas reflux) พบว่าการเพิ่มขึ้นของความตึงตัวของกล้ามเนื้อ โดยมีการตื่นตัวขณะนอนหลับเกิดขึ้นภายในระยะเวลา 30 วินาทีก่อนที่มีการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหาร



## บทที่ 5

### สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

#### 5.1 สรุปผลการวิจัย

จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่มีโรคร่วมระหว่างโรคกรดไหลย้อนและโรคหยุดหายใจขณะหลับ จากการอุดกั้นที่มีระดับความรุนแรงปานกลางถึงมากทั้งหมด 12 คนนั้น พบว่าการตื่นตัวขณะนอนหลับ (arousals) เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหาร 2.31 เท่าเมื่อเทียบกับช่วงที่ไม่มีการตื่นตัวขณะนอนหลับอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ การศึกษานี้ได้ทำการเก็บรวบรวมข้อมูลของการไหลย้อนทุกชนิดได้แก่ การไหลย้อนของของเหลวที่เป็นกรด, การไหลย้อนของของเหลวที่ไม่ใช่กรด, และการไหลย้อนที่ผสมระหว่างของเหลวและลม ซึ่งข้อมูลที่น่ามาวิเคราะห์ในการศึกษานี้ มีการตื่นตัวขณะนอนหลับเกิดขึ้นทั้งหมด 117 ครั้ง ซึ่งมีความสัมพันธ์กับการเกิดการไหลย้อนทั้งหมด 68 ครั้ง (ร้อยละ 58.12) การตื่นตัวขณะนอนหลับที่สัมพันธ์กับการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารนั้นจะเป็นการเกิดก่อนหน้าที่จะเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารทั้งหมด โดยไม่มีการตื่นตัวขณะนอนหลับที่เกิดขึ้นตามหลัง (ภายในระยะเวลา 30 วินาที) หรือพร้อมกับการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารเลย

ในขณะที่หลับนั้นการหยุดหายใจ (apnea) หรือการหายใจแผ่ว (hypopnea) ไม่ได้เป็นปัจจัยให้เกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบว่าการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารมักเป็นช่วงที่ไม่พบว่าการหยุดหายใจหรือการหายใจแผ่ว (ร้อยละ 89.66) ส่วนการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารในช่วงที่พบว่าการหยุดหายใจหรือการหายใจแผ่วนั้นมีเพียงร้อยละ 10.34 สรุปคือ ในช่วงเวลาที่มีการหยุดหายใจและการหายใจแผ่วนั้นจะมีการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารเป็น 0.39 เท่าของช่วงเวลาที่มีการหยุดหายใจหรือหายใจแผ่ว นั่นคือมีการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารลดลง

การตื่น (awakening) เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารโดยเป็น 3.71 เท่าเมื่อเทียบกับช่วงที่ไม่มีการตื่นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ พบว่าการตื่นจะเกิดนำมาก่อนที่จะเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหาร (ภายในระยะเวลา 30 วินาที) โดยไม่มีการตื่นที่เกิดขึ้น



ตามหลัง (ภายในระยะเวลา 30 วินาที) หรือพร้อมกับการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารเลย

## 5.2 อภิปรายผลการวิจัย

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์ที่จะดูปัจจัยเสี่ยงของการตื่นตัวขณะนอนหลับต่อการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารช่วงที่นอนหลับในผู้ป่วยที่มีโรคกรดไหลย้อนร่วมกับโรคหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น ซึ่งผู้ป่วยทุกคนจะต้องได้รับการตรวจยืนยันการวินิจฉัยโรคด้วยวิธีมาตรฐานนั่นคือ วินิจฉัยโรคหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นด้วย standard polysomnography และวินิจฉัยโรคกรดไหลย้อนด้วย 24-hr pH monitoring เมื่อมารับการตรวจวัดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารด้วยสายตรวจวัดการเกิดกรดไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารร่วมกับวัดการเปลี่ยนแปลงของความต่างศักย์ในหลอดอาหาร (combined pH-metry and intraluminal impedance technique) จะสามารถรู้ตำแหน่งที่เหมาะสมของการใส่สายได้ด้วยผลจากการตรวจ manometry ผู้ป่วยทุกรายต้องทำการหยุดการใช้เครื่องช่วยหายใจความดันบวกต่อเนื่องและยาที่มีผลต่อการนอนหลับหรือการเกิดกรดไหลย้อนเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 7 วัน ดังนั้นค่าที่ได้จากการตรวจจึงมีความน่าเชื่อถือ

การศึกษาพบว่าการตื่นตัวขณะนอนหลับ (arousal) เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหาร นอกจากนี้ยังพบว่าการตื่น (awakening) ก็เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารเช่นกันโดยเกิดนำมาก่อนที่จะเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหาร ส่วนการหยุดหายใจและการหายใจแผ่วนั้นไม่ได้เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการไหลย้อนแต่ในช่วงที่มีการหยุดหายใจและการหายใจแผ่วนั้นมีการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารลดลง นอกจากนี้พบว่าการตื่นตัวขณะนอนหลับก็เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการไหลย้อนของลม โดยพบว่ามีจำนวนครั้งของการเกิดการไหลย้อนของลมมากกว่าการไหลย้อนของกรดและที่ไม่ใช่กรดในการศึกษานี้ ซึ่งอาจมีสาเหตุจากการที่ผู้ป่วยโรคหยุดหายใจขณะนอนหลับจากการอุดกั้นมักจะมีการกลืนลมเข้าไปในช่วงที่หลับ ดังนั้นเมื่อมีการคลายตัวของหูรูดส่วนล่างของหลอดอาหารในช่วงที่มีการตื่นตัวขณะนอนหลับและการตื่นจึงเกิดการไหลย้อนของลมกลับเข้ามาในหลอดอาหาร แต่อย่างไรก็ตามยังไม่มีข้อมูลเปรียบเทียบภาวะการไหลย้อนของลมในผู้ป่วยโรคหยุดหายใจขณะหลับเทียบกับคนปกติ

มีการศึกษาที่ทำการสำรวจผู้ป่วยที่เป็นโรคกรดไหลย้อนจำนวน 1000 คน พบว่าร้อยละ 75 ของผู้ป่วยรายงานว่าอาการของโรคกรดไหลย้อนรบกวนการนอนหลับ, ร้อยละ 63 ของผู้ป่วยเชื่อว่าอาการแสบร้อนหน้าอกนั้นมีผลทำให้นอนหลับได้ไม่ดีพอ นอกจากนี้พบว่ายังมีการไหลย้อนของกรดมากก็ยังมีคุณภาพของการนอนหลับที่ลดลงและมีการสะดุ้งตื่นในช่วงที่นอนหลับมากขึ้น<sup>(15)</sup> ความถี่

และความรุนแรงของอาการโรคกรดไหลย้อนนั้นสัมพันธ์กับคุณภาพในการนอนหลับของผู้ป่วย ผู้ป่วยที่มีหลอดอาหารอักเสบรุนแรง (erosive esophagitis) จะมีการตื่นกลางคืนเนื่องจากอาการ แสบร้อนหน้าอกมากกว่าผู้ป่วยที่มีอาหารหลอดอาหารอักเสบที่ไม่รุนแรง (non-erosive esophagitis) แต่ความผิดปกติของการนอนหลับอื่นๆไม่มีความแตกต่างกัน พบว่าโรคกรดไหลย้อน และโรคหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นนั้นมีปัจจัยเสี่ยงร่วมกัน ได้แก่ อายุและความอ้วน ซึ่งโรคหยุดหายใจขณะนอนหลับจากการอุดกั้นเองก็อาจมีบทบาทต่อโรคกรดไหลย้อน ในช่วงที่มีการหยุดหายใจจากการอุดกั้น (obstructive sleep apnea) ร่างกายมีการปรับตัวโดยมีการเพิ่มความแตกต่างของแรงดันบริเวณกระบังลม (transdiaphragmatic pressure) และมีการลดลงของแรงดันในทรวงอก (intrathoracic pressure) การเปลี่ยนแปลงดังกล่าวนี้ อาจทำให้เกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารได้ง่ายมากขึ้น<sup>(6,7,8,15)</sup> แต่อย่างไรก็ตามมีการศึกษาที่พบว่า การตื่นตัวขณะนอนหลับ และการตื่นมีบทบาทต่อการเกิดกรดไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารมากกว่าการหยุดหายใจหรือการหายใจแผ่ว<sup>(11)</sup> โดยในช่วงเวลาที่ร่างกายตื่นตัวหรือตื่นนอนนั้นจะมีการคลายตัวของหูรูดหลอดอาหารส่วนล่างชั่วคราว (transient lower esophageal sphincter relaxation : TLSE) จึงอาจส่งผลให้มีการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารได้ ดังนั้นข้อมูลจนถึงปัจจุบันนี้พบว่าโรคกรดไหลย้อนและโรคหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นมีความสัมพันธ์กัน แต่อย่างไรก็ตามรูปแบบของความสัมพันธ์ที่แท้จริงนั้นยังไม่มีข้อมูลที่มากพอ

มีหลายการศึกษาที่พยายามศึกษาความสัมพันธ์ที่แท้จริงระหว่างโรคกรดไหลย้อนและโรคหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น โดยทำการตรวจวัดการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารของกรดพร้อมกับการตรวจการนอนหลับในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของการนอนหลับหรือมีโรคหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น บางการศึกษาพบว่าระยะเวลาที่หลอดอาหารสัมผัสกรดจะนานมากขึ้นในคนที่มีความผิดปกติของการนอนหลับ<sup>(16)</sup> หรือมีโรคหยุดหายใจขณะนอนหลับจากการอุดกั้น<sup>(8)</sup> เมื่อเทียบกับคนปกติ บางการศึกษาพบว่ามีการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารเพิ่มขึ้นในช่วงที่มีความผิดปกติของการนอนหลับ (sleep events)<sup>(9,17)</sup> อย่างไรก็ตามการแปลผลของความสัมพันธ์ของการศึกษาเหล่านี้มีข้อจำกัดเนื่องจากไม่ได้ทำการเปรียบเทียบกับช่วงที่ไม่มีการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารซึ่งผู้ป่วยที่เป็นโรคหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นนั้นจะมีความผิดปกติของการนอนหลับได้ตลอดทั้งคืนดังนั้นการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารจึงอาจดูเหมือนเกิดตามหลังความผิดปกติของการนอนได้ จนถึงปัจจุบันนี้มีการศึกษาปริมาณไม่มากที่พยายามศึกษา

ความสัมพันธ์ของความผิดปกติของการนอนซึ่งรวมไปถึงการตื่น, การหยุดหายใจ, การหายใจแผ่ว, การตื่นตัวขณะนอนหลับกับการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารโดยมีการเปรียบเทียบกับช่วงเวลาควบคุม (control period) ซึ่งเป็นช่วงที่ไม่มีเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารนั่นเอง<sup>(7, 11, 18)</sup> มีการศึกษาในผู้ป่วย 6 ราย พบว่าการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารนั้นมักจะเกิดตามหลังการตื่นตัวขณะนอนหลับ, การเคลื่อนไหวและการกลืน โดยกำหนดช่วงเวลาควบคุมที่เวลา 10 นาทีก่อนหน้าที่จะเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหาร แต่การศึกษานี้ไม่พบว่าการหยุดหายใจนั้นจะทำให้มีการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารตามมาและการศึกษานี้ไม่ได้ทำการวิเคราะห์ว่าการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารนั้นจะมีผลทำให้เกิดความผิดปกติของการนอนหลับตามมาหรือไม่<sup>(7)</sup> มีการศึกษาในผู้ป่วยที่เป็นโรคหลอดอาหารอักเสบจากกรดไหลย้อน (reflux esophagitis) เปรียบเทียบกับคนปกติพบว่าความรุนแรงของโรคหยุดหายใจจากการอดกั้นนั้นไม่มีความแตกต่างกันระหว่างผู้ที่เป็โรคหลอดอาหารอักเสบจากกรดไหลย้อนและผู้ที่ไม่เป็นโรคหลอดอาหารอักเสบจากกรดไหลย้อน ในการศึกษาดังกล่าวพบว่าการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารช่วงที่นอนหลับนั้นส่วนใหญ่แล้วจะเกิดขึ้นเนื่องจากมีการคลายตัวของหูรูดหลอดอาหารส่วนล่าง (transient lower esophageal sphincter relaxation; TLESR) แต่ไม่ได้เกิดจากการลดลงของความดันในหลอดอาหารในช่วงที่มีการหยุดหายใจจากการอดกั้น มีข้อมูลว่าผู้ป่วยโรคหยุดหายใจจากการอดกั้นจะมีการคลายตัวของหูรูดหลอดอาหารส่วนล่างระหว่างการนอนหลับซึ่งเกิดตามหลังการตื่นตัวขณะนอนหลับและการหลับตื่น<sup>(18)</sup> การศึกษาล่าสุดได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจวินิจฉัยว่าเป็นโรคหยุดหายใจขณะหลับจากการอดกั้นร่วมกับมีอาการที่เข้าได้กับโรคกรดไหลย้อนมาเข้ารับการตรวจการนอนหลับร่วมกับการตรวจวัดการไหลย้อนเข้ามาของกรดในหลอดอาหาร (esophageal pH monitoring) พร้อมกัน ผลการศึกษาพบว่าทั้งการตื่นและการตื่นตัวขณะนอนหลับมีผลให้เกิดการไหลย้อนของกรดเข้ามาในหลอดอาหารตามมา แต่อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ไม่ได้ทำการตรวจวัดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารของสิ่งที่ไม่ใช่กรด (nonacid reflux) ส่วนสาเหตุที่พบการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารน้อยลงในขณะที่มีการหยุดหายใจและหายใจแผ่วนั้นอาจเกิดจากการเพิ่มขึ้นของ gastroesophageal junction pressure<sup>(18)</sup> หรืออาจจะเป็นผลจากข้อจำกัดในการสู่มลพิษช่วงระยะเวลาที่ศึกษาการเกิดเหตุการณ์แต่ละเหตุการณ์ในช่วงที่มีการนอนหลับ (30 วินาที)

การศึกษานี้ได้ทำการต่อยอดองค์ความรู้ดังกล่าวข้างต้น ซึ่งการศึกษานี้ได้ทำการรวบรวมข้อมูลของผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจวินิจฉัยว่าเป็นโรคกรดไหลย้อนโดยวิธีมาตรฐาน (ต่างจากการศึกษา

ของ Yang<sup>(11)</sup> ที่เก็บรวบรวมผู้ป่วยโรคกรดไหลย้อนโดยอ้างอิงจากอาการ) และโรคหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยการศึกษานี้ได้ทำการรวบรวมข้อมูลจากผู้ป่วยทุกรายที่มีโรคร่วมดังกล่าวในฐานข้อมูลในช่วงปี พ.ศ. 2556-2558 ดังนั้นผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาจึงเป็นตัวแทนของประชากรที่มีโรคหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นร่วมกับโรคกรดไหลย้อนได้ การศึกษาได้ทำการตรวจวัดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารโดยใช้การวัดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารของกรตร่วมกับการวัดการเปลี่ยนแปลงของความต่างศักย์ในหลอดอาหาร (combined pH-metry and intraluminal impedance technique) ซึ่งปัจจุบันนี้ถือว่าเป็นวิธีการตรวจที่มีความแม่นยำสูงสุด<sup>(19)</sup> และสามารถทำการตรวจวัดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารได้ทุกชนิด ได้แก่ การไหลย้อนของกรดและไม่ใช้กรด การตรวจด้วยวิธีนี้ไม่เคยใช้ในการศึกษาที่ต้องการศึกษาปัจจัยเสี่ยงของความผิดปกติของการนอนหลับที่มีผลต่อการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารในผู้ป่วยที่มีโรคกรดไหลย้อนร่วมกับโรคหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นมาก่อน ดังนั้นการศึกษานี้จึงเป็นการศึกษาแรกที่ทำการศึกษาการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารทุกชนิด โดยเมื่อทำการตรวจการศึกษานี้สามารถระบุตำแหน่งของการใส่สายตรวจวัดการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารได้ โดยดูจากผลตรวจของ esophageal manometry ของผู้ป่วยแต่ละราย ค่าที่ได้จากการตรวจจึงมีความน่าเชื่อถือและถูกต้องแม่นยำกว่าการศึกษาที่ผ่านมาที่ไม่ได้ใช้วิธีดังกล่าว การศึกษานี้ทำการกำหนดทั้งช่วงที่เป็น case period และ control period ในคนๆเดียวกันดังนั้นจึงสามารถควบคุมปัจจัยซ่อนเร้น (confounding factor) ได้

ผลการศึกษาพบว่า การตื่นตัวขณะนอนหลับและการตื่นนั้นเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหาร ส่วนการหยุดหายใจและการหายใจแผ่วนั้นไม่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหาร โดยพบว่าการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารลดลงในช่วงเวลาที่มีการเกิดการหยุดหายใจและการหายใจแผ่ว ซึ่งผลการศึกษาดังกล่าวนั้นสอดคล้องกับผลการศึกษาของ Kerr และคณะ (1992)<sup>(7)</sup> และผลการศึกษาของ Yang และคณะ (2013)<sup>(11)</sup> นอกจากนี้แล้วยังมีการศึกษาที่ทำการศึกษาการตรวจ manometry และการนอนหลับพร้อมกัน พบว่าในช่วงที่มีการหยุดหายใจขณะนอนหลับนั้นร่างกายมีการเพิ่มขึ้นของแรงดันบริเวณหลอดอาหารส่วนบน ทั้งๆที่มีการลดลงของแรงดันในหลอดอาหารซึ่งการเปลี่ยนแปลงนี้อาจมีบทบาทในการป้องกันการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารช่วงที่มีการหยุดหายใจขณะนอนหลับ<sup>(18)</sup> ถ้าหากการตื่นตัวขณะนอนหลับนั้นมีความสัมพันธ์กับการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหาร การนำผู้ป่วยมาใช้เครื่องอัดแรงดันบวกชนิด

ต่อเนื่อง (continuous positive airway pressure: CPAP) ซึ่งใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่เป็นโรคหยุดหายใจจากการอุดกั้นโดยสามารถลดการตื่นตัวขณะนอนหลับได้นั้นก็สมควรที่จะทำให้เกิดการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารในช่วงที่นอนหลับได้ โดยมีการศึกษาที่ยืนยันทฤษฎีดังกล่าวโดยทดลองใช้เครื่องอัดแรงดันบวกชนิดต่อเนื่องในผู้ป่วยที่เป็นโรคกรดไหลย้อน พบว่าการใช้เครื่องอัดแรงดันบวกชนิดต่อเนื่องมีประโยชน์ในการลดการตื่นตัวขณะนอนหลับและการตื่นขณะนอนหลับ รวมถึงช่วยลดความถี่และความรุนแรงของการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหาร<sup>(7)</sup> มีการศึกษาที่ทดลองใช้เครื่องอัดแรงดันบวกชนิดต่อเนื่องในผู้ป่วยที่เป็นโรคหยุดหายใจขณะนอนหลับจากการอุดกั้นจำนวน 14 ราย พบว่าสามารถลดการเกิดการไหลย้อนในช่วงกลางคืนได้<sup>(8)</sup> การใช้เครื่องอัดแรงดันบวกชนิดต่อเนื่องนั้นมีผลให้มีการเพิ่มขึ้นของแรงดันในหลอดอาหารและแรงดันที่หูรูดหลอดอาหารส่วนล่างซึ่งการเปลี่ยนแปลงของร่างกายที่เกิดจากการใช้เครื่องอัดแรงดันบวกชนิดต่อเนื่องนั้นสามารถเกิดขึ้นได้ในผู้ป่วยที่เป็นโรคกรดไหลย้อนโดยที่ไม่มีโรคหยุดหายใจขณะนอนหลับจากการอุดกั้นร่วมด้วย<sup>(7)</sup> ดังนั้นบทบาทในการลดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารของเครื่องอัดแรงดันบวกชนิดต่อเนื่องอาจจะเกิดจากการที่มีผลไปลดความผิดปกติของการนอนหลับรวมถึงการตื่นตัวขณะนอนหลับและการตื่นขณะนอนหลับและไปมีผลต่อการเพิ่มขึ้นของความดันในหลอดอาหารและความดันที่หูรูดหลอดอาหารส่วนล่าง

ผู้ป่วยที่เป็นโรคกรดไหลย้อนนั้นมีปัญหาว่าอาการของโรคกรดไหลย้อนนั้นมีผลกระทบต่อการนอนถึงร้อยละ 75 และส่วนใหญ่จะมีปัญหาว่าอาการแสบร้อนหน้าอกทำให้นอนหลับได้ไม่สนิท<sup>(20)</sup> ยังมีระยะเวลาที่กรดสัมผัสหลอดอาหารนานขึ้นก็ยังมีผลกระทบต่อกรนอนหลับ<sup>(6)</sup> มีการศึกษาที่ทดลองใส่กรดเข้าไปในหลอดอาหารพบว่าสามารถกระตุ้นให้มีการตื่นตัวขณะนอนหลับได้<sup>(21)</sup> ดังนั้นจึงมีการศึกษาตามมาที่พยายามรักษาโรคกรดไหลย้อนด้วยยาลดกรด (antisecretory therapy) โดยหวังว่าจะทำให้การนอนหลับดีขึ้น การศึกษาดังกล่าวได้ให้ยา proton pump inhibitor ในผู้ป่วยที่เป็นโรคหยุดหายใจขณะนอนหลับจากการอุดกั้นซึ่งอาจมีหรือไม่มีโรคกรดไหลย้อนร่วมด้วย ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยมีคุณภาพในการนอนหลับและการใช้ชีวิตประจำวันดีขึ้นโดยประเมินจากแบบสอบถาม<sup>(22-26)</sup> แต่อย่างไรก็ตามไม่พบว่ามีกรดที่เพิ่มขึ้นของการนอนหลับที่สามารถตรวจวัดได้จากการตรวจ การนอนหลับโดยใช้ polysomnography<sup>(25)</sup> ซึ่งการศึกษานี้ไม่พบว่าการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารจะเกิดนำมาก่อนที่จะเกิดความผิดปกติของการนอนหลับซึ่งได้แก่ การตื่นตัวขณะนอนหลับ, การตื่น, การหยุดหายใจ ดังนั้นการศึกษานี้จึงสามารถอธิบายผลของการศึกษาก่อน

หน้านี้ได้เพราะการศึกษานี้ไม่พบว่ามีความผิดปกติของการนอนหลับ ได้แก่ การตื่นตัวขณะนอนหลับ, การตื่น, การหยุดหายใจและการหายใจแผ่ว ตามมาหลังจากที่มีการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหาร การที่ผู้ป่วยได้รับยาลดกรดแล้วรู้สึกว่าจะสามารถนอนหลับได้ดีมากขึ้นโดยไม่สามารถตรวจวัดได้จริงนั้นอาจเกิดจากกลไกอื่นที่การได้ยาลดกรดไปช่วยให้คุณภาพการนอนหลับดีขึ้น

### 5.3 ข้อเสนอแนะ

1. การศึกษานี้ทำในผู้ป่วยที่เป็นโรคหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นที่มีระดับความรุนแรงของโรคปานกลางถึงรุนแรงมาก ดังนั้นอาจมีข้อจำกัดในการนำข้อมูลไปประยุกต์ใช้ในผู้ป่วยที่เป็นโรคหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นที่มีระดับความรุนแรงน้อยหรือในคนปกติ
2. ยังไม่มีข้อมูลที่สามารถบอกได้ว่าช่วงระยะเวลาเท่าไรที่จะสามารถระบุได้ว่าเหตุการณ์นั้นมีความสัมพันธ์กันจริง ดังนั้นช่วงระยะเวลาที่เหมาะสมนั้นยังคงต้องการการศึกษาต่อไปในอนาคต
3. การศึกษานี้ได้กำหนดช่วงเวลาที่นับว่ามีความสัมพันธ์ที่ 30 วินาที ซึ่งค่อนข้างเป็นช่วงเวลาที่สั้นมาก ดังนั้นอาจมีผลทำให้พบว่าการหยุดหายใจและการหายใจแผ่วนั้นไม่ความสัมพันธ์กัน ทั้งๆที่อาจมีความสัมพันธ์แต่ช่วงเวลาดังกล่าวอาจไม่มากพอที่จะทำให้เกิดถึงความสัมพันธ์ที่มีได้
4. การศึกษานี้ไม่ได้ทำการรวบรวมและวิเคราะห์ปัจจัยอื่นที่อาจมีผลต่อการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหาร เช่น hiatal hernia

### 5.4 ประโยชน์ในการนำไปใช้

ในผู้ป่วยที่มีโรคหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นระดับปานกลางถึงรุนแรงร่วมกับมีโรคกรดไหลย้อนนั้นการรักษาโรคหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นที่มีผลให้การตื่นตัวขณะหลับลดลง อาจจะได้ประโยชน์ในการควบคุมการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารทั้งที่เป็นกรดและไม่เป็นกรดได้

## รายการอ้างอิง

1. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *The American journal of gastroenterology*. 2006;101(8):1900-20; quiz 43
2. Richter JE. Severe reflux esophagitis. *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America*. 1994;4(4):677-98
3. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiological reviews*. 2010;90(1):47-112
4. Janson C, Gislason T, De Backer W, Plaschke P, Bjornsson E, Hetta J, et al. Daytime sleepiness, snoring and gastro-oesophageal reflux amongst young adults in three European countries. *Journal of internal medicine*. 1995;237(3):277-85
5. Demeter P, Visy KV, Magyar P. Correlation between severity of endoscopic findings and apnea-hypopnea index in patients with gastroesophageal reflux disease and obstructive sleep apnea. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2005;11(6):839-41
6. 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. *Archives of internal medicine*. 2003;163(1):41-5
7. 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
8. Ing AJ, Ngu MC, Breslin AB. Obstructive sleep apnea and gastroesophageal reflux. *The American journal of medicine*. 2000;108 Suppl 4a:120s-5s
9. Penzel T, Becker HF, Brandenburg U, Labunski T, Pankow W, Peter JH. Arousal in patients with gastro-oesophageal reflux and sleep apnoea. *The European respiratory journal*. 1999;14(6):1266-70

10. Ozturk O, Ozturk L, Ozdogan A, Oktem F, Pelin Z. Variables affecting the occurrence of gastroesophageal reflux in obstructive sleep apnea patients. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery.* 2004;261(4):229-32
11. Yang YX, Spencer G, Schutte-Rodin S, Brensinger C, Metz DC. Gastroesophageal reflux and sleep events in obstructive sleep apnea. *European journal of gastroenterology & hepatology.* 2013;25(9):1017-23
12. Shepherd K, Hillman D, Holloway R, Eastwood P. Mechanisms of nocturnal gastroesophageal reflux events in obstructive sleep apnea. *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung.* 2011;15(3):561-70
13. 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. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society.* 2007;19(9):709-15
14. Kohler M, Stoewhas AC, Ayers L, Senn O, Bloch KE, Russi EW, et al. Effects of continuous positive airway pressure therapy withdrawal in patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2011;184(10):1192-9
15. Fass, R., et al., *Predictors of heartburn during sleep in a large prospective cohort study.* *Chest*, 2005. **127**(5): p. 1658-66.
16. Valipour, A., et al., *Symptomatic gastroesophageal reflux in subjects with a breathing sleep disorder.* *Chest*, 2002. **121**(6): p. 1748-53.
17. Berg, S., V. Hoffstein, and T. Gislason, *Acidification of distal esophagus and sleep-related breathing disturbances.* *Chest*, 2004. **125**(6): p. 2101-6.
18. Kuribayashi, S., et al., *Upper esophageal sphincter and gastroesophageal junction pressure changes act to prevent gastroesophageal and*



19. *esophagopharyngeal reflux during apneic episodes in patients with obstructive sleep apnea*. Chest, 2010. **137**(4): p. 769-76
20. Sifrim, D., et al., *Gastro-oesophageal reflux monitoring: review and consensus report on detection and definitions of acid, non-acid, and gas reflux*. Gut, 2004. **53**(7): p. 1024-31.
21. Shaker, R., et al., *Nighttime heartburn is an under-appreciated clinical problem that impacts sleep and daytime function: the results of a Gallup survey conducted on behalf of the American Gastroenterological Association*. Am J Gastroenterol, 2003. **98**(7): p. 1487-93.
22. Orr, W.C., M.G. Robinson, and L.F. Johnson, *Acid clearance during sleep in the pathogenesis of reflux esophagitis*. Dig Dis Sci, 1981. **26**(5): p. 423-7.
23. Bortolotti, M., et al., *Obstructive sleep apnoea is improved by a prolonged treatment of gastrooesophageal reflux with omeprazole*. Dig Liver Dis, 2006. **38**(2): p. 78-81.
24. Chand, N., et al., *Sleep dysfunction in patients with gastro-oesophageal reflux disease: prevalence and response to GERD therapy, a pilot study*. Aliment Pharmacol Ther, 2004. **20**(9): p. 969-74.
25. Johnson, D.A., et al., *Effect of esomeprazole on nighttime heartburn and sleep quality in patients with GERD: a randomized, placebo-controlled trial*. Am J Gastroenterol, 2005. **100**(9): p. 1914-22.
26. Orr, W.C., S. Goodrich, and J. Robert, *The effect of acid suppression on sleep patterns and sleep-related gastro-oesophageal reflux*. Aliment Pharmacol Ther, 2005. **21**(2): p. 103-8.
27. Steward, D.L., *Pantoprazole for sleepiness associated with acid reflux and obstructive sleep disordered breathing*. Laryngoscope, 2004. **114**(9): p. 1525-8.



ภาคผนวก

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
CHULALONGKORN UNIVERSITY

## ภาคผนวก ก

## แบบประเมินระดับความง่วงนอนเอ็บเวิร์ธ

รหัส \_\_\_\_\_ วันที่ \_\_\_\_\_

The Epworth Sleepiness scale : Thai version  
แบบทดสอบระดับความง่วงนอน เอ็บเวิร์ธ ฉบับภาษาไทย

มีความเป็นไปได้แค่ไหนที่คุณจะง่วงจนงีบหรือเผลอหลับ ในสถานการณ์ต่าง ๆ ต่อไปนี้ โดยที่ไม่ใช่เพียงแค่รู้สึกอ่อนเพลีย ทั้งนี้หมายถึงการดำเนินชีวิตปกติของคุณในช่วงที่ผ่านมาไม่นาน และแม้ว่าคุณจะไม่ได้ทำสิ่งต่างๆที่ว่าในช่วงไม่นานนี้ ให้ลองนึกว่า สถานการณ์ข้างล่างนี้ จะมีผลต่อคุณอย่างไร กรุณาใช้เกณฑ์ การให้คะแนนข้างล่าง เพื่อเลือกคะแนนที่เหมาะสมที่สุดสำหรับแต่ละสถานการณ์

- 0 หมายถึง ไม่มีความเป็นไปได้ที่จะงีบหรือเผลอหลับ  
1 หมายถึง มีความเป็นไปได้ที่จะงีบหรือเผลอหลับ เล็กน้อย (นาน ๆ ครั้ง)  
2 หมายถึง มีความเป็นไปได้ที่จะงีบหรือเผลอหลับ ปานกลาง  
3 หมายถึง มีความเป็นไปได้ที่จะงีบหรือเผลอหลับ สูง (เป็นประจำ)

เนื่องจากคำตอบแต่ละข้อมีความสำคัญ จึงขอความร่วมมือให้ตอบอย่างดีที่สุดเท่าที่ทำได้

สถานการณ์	ความเป็นไปได้ที่จะง่วงจนงีบหรือเผลอหลับ
ขณะกำลังนั่งและอ่านหนังสือ	
ขณะกำลังดูโทรทัศน์	
ขณะกำลังนั่งเฉยๆในที่สาธารณะ เช่น ในโรงภาพยนตร์ หรือที่ประชุมสัมมนา	
ขณะกำลังนั่งเป็นผู้โดยสารในรถ นานกว่า 1 ชั่วโมงอย่างต่อเนื่อง	
ขณะกำลังนอนเอนหลังเพื่อพักผ่อนในตอนบ่ายถ้ามีโอกาส	
ขณะกำลังนั่งและพูดคุยกับผู้อื่น	
ขณะกำลังนั่งเฝ้ายาม ๆ หลังอาหารกลางวัน โดยที่ไม่ได้ดื่มแอลกอฮอล์	
ขณะกำลังขับรถแต่ หยุดรถเพื่อรอสัญญาณจราจร นาน 2-3 นาที	

คะแนนรวมกันทุกข้อ \_\_\_\_\_

ขอบคุณที่ให้ความร่วมมือในการตอบแบบสอบถามจนครบถ้วน

## ภาคผนวก ข

## แบบบันทึกข้อมูลการวิจัย

## แบบฟอร์มบันทึกข้อมูล (Case Record Form)

ความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดการตื่นตัวขณะนอนหลับและการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารในช่วงกลางคืน  
ในผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นร่วมกับโรคกรดไหลย้อน

Patient NO   

Part A: Patients Profiles	
1. ชื่อ <input type="checkbox"/> นามสกุล <input type="checkbox"/> (ชื่อ-นามสกุล ใส่เฉพาะอักษรตัวแรก)	2. ภูมิลำเนา: จังหวัด.....
3. สัญชาติ <input type="checkbox"/> 1.ไทย <input type="checkbox"/> 2.คอเคเซียน <input type="checkbox"/> 3.เอเชียชาติอื่นๆ..... <input type="checkbox"/> 4.อื่นๆ.....	
3. คำศัพท์การรักษา <input type="checkbox"/> 1.บัตรทอง <input type="checkbox"/> 2.ประกันสังคม <input type="checkbox"/> 3.ประกันสุขภาพเอกชน <input type="checkbox"/> 4.ต้นสังกัด <input type="checkbox"/> 5.จ่ายเงินเอง	
4. เพศ <input type="checkbox"/> 1.ชาย <input type="checkbox"/> 2.หญิง	5. ส่วนสูง <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> cm
	6. น้ำหนัก <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/> kg
7. BMI <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
8. สูบบุหรี่ <input type="checkbox"/> 1. ไม่สูบ <input type="checkbox"/> 2. สูบแต่หยุดแล้วเป็นระยะเวลา..... <input type="checkbox"/> 3. ยังสูบบุหรี่เป็นจำนวน.....ต่อวัน รวม.....pack-years	
Part B: Baseline characteristics	
9. ค่า RDI ก่อนทำการรักษา <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
10. ใช้เครื่อง CPAP <input type="checkbox"/> 1. ไม่ใช้ <input type="checkbox"/> 2. ใช้ ระบุวันสุดท้ายที่ใช้ <input type="text"/> - <input type="text"/> - <input type="text"/>	
11. รับประทานยาที่มีผลต่อการนอนหลับหรือยาที่มีผลต่อการหายใจระหว่างนอนหลับ <input type="checkbox"/> 1. ไม่ใช้ <input type="checkbox"/> 2. ใช้ ระบุ.....	
12. วันสุดท้ายที่รับประทานยาที่มีผลต่อการนอนหลับหรือยาที่มีผลต่อการหายใจระหว่างนอนหลับ <input type="text"/> - <input type="text"/> - <input type="text"/>	
13. Duration of reflux .....	
14. รับประทานยาที่มีผลต่อการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหาร <input type="checkbox"/> 1. ไม่ใช้ <input type="checkbox"/> 2. ใช้ ระบุ.....	
15. วันสุดท้ายที่รับประทานยาที่มีผลต่อการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหาร <input type="text"/> - <input type="text"/> - <input type="text"/>	

Part C: Outcome	
16. วันที่ทำการตรวจ	<input type="text"/> - <input type="text"/> - <input type="text"/>
17. ระยะเวลาในการนอน	<input type="text"/> ชั่วโมง
18. จำนวนครั้งในการเกิด arousal ทั้งคืน	<input type="text"/>
19. จำนวนครั้งในการเกิด apnea ทั้งคืน	<input type="text"/>
20. จำนวนครั้งในการเกิด hypopnea ทั้งคืน	<input type="text"/>
21. จำนวนครั้งในการเกิด RERA ทั้งคืน	<input type="text"/>
22. ระยะเวลาในการเกิด reflux ทั้งหมด	<input type="text"/> นาที
23. จำนวนครั้งที่เกิดการไหลย้อนของกรด	<input type="text"/> ครั้ง    ไม่ใช้กรด <input type="text"/> ครั้ง    โดยรวมเป็นทั้งหมด <input type="text"/> ครั้ง
24. จำนวนครั้งที่พบว่ามี arousal แล้วไม่เกิด reflux	<input type="text"/>
25. จำนวนครั้งที่พบว่ามี arousal แล้วเกิด reflux	<input type="text"/> ครั้ง    โดยเป็นกรด <input type="text"/> ครั้ง    ไม่ใช้กรด <input type="text"/> ครั้ง
26. จำนวนครั้งที่พบว่าไม่มี arousal และไม่เกิด reflux	<input type="text"/>
27. จำนวนครั้งที่พบว่าไม่มี arousal แต่เกิด reflux	<input type="text"/> ครั้ง    โดยเป็นกรด <input type="text"/> ครั้ง    ไม่ใช้กรด <input type="text"/> ครั้ง
28. RDI	<input type="text"/>
29. Epworth Sleepiness Scale	.....

confirm that the data collected are accurate, complete and compatible with source information

ผู้ลงข้อมูล .....

วันที่ / /

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
CHULALONGKORN UNIVERSITY

## ภาคผนวก ค

ข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

**ชื่อโครงการวิจัย :** ความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดการตื่นตัวขณะนอนหลับขณะนอนหลับและการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดเลือดในช่วงกลางคืนในผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นร่วมกับโรคกรดไหลย้อน

**ผู้สนับสนุนการวิจัย :** ทุนวิจัยรัชดาภิเษกสมโภช คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย.

แพทย์ผู้ทำวิจัย

ชื่อ พญ. วรางคณา ตันติพรสินชัย  
 ที่อยู่ หน่วยโรคระบบการหายใจและภาวะวิกฤตโรคระบบการหายใจ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
 เบอร์โทรศัพท์ 0 2256 4252, 0 81420 3306  
 (ที่ทำงานและมือถือ)

แพทย์ผู้ร่วมในโครงการวิจัย

ชื่อ ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ณัฐพงษ์ เจียมจริยธรรม  
 ที่อยู่ หน่วยโรคระบบการหายใจและภาวะวิกฤตโรคระบบการหายใจ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
 เบอร์โทรศัพท์ 0 2256 4252, 0 81853 4825  
 (ที่ทำงานและมือถือ)

**เรียน ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกท่าน**

ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้เนื่องจากท่านเป็นผู้ที่มีคุณสมบัติตามที่โครงการวิจัยนี้ต้องการ ก่อนที่ท่านจะตัดสินใจเข้าร่วมในการศึกษาวิจัยดังกล่าว ขอให้ท่านอ่านเอกสารฉบับนี้อีกครั้ง เพื่อให้เห็นถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เพิ่มเติม กรุณาซักถามจากทีมงานของแพทย์ผู้ทำวิจัย หรือแพทย์ผู้ร่วมทำ

วิจัยซึ่งจะเป็นผู้สามารถตอบคำถามและให้ความกระจ่างแก่ท่านได้

ท่านสามารถขอคำแนะนำในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จากครอบครัว เพื่อน หรือแพทย์ประจำตัวของท่านได้ ท่านมีเวลาอย่างเพียงพอในการตัดสินใจโดยอิสระ ถ้าท่านตัดสินใจแล้วว่า จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ขอให้ท่านลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมของโครงการวิจัยนี้

### **เหตุผลความเป็นมา**

จากข้อมูลที่มีอยู่จนถึงปัจจุบันนี้พบว่าผู้ป่วยจำนวนมากที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นร่วมกับโรคกรดไหลย้อนซึ่งอาจเกิดจากผู้ป่วยมีภาวะร่วมที่ทำให้เกิดทั้งสองโรคได้เช่น ความอ้วน แต่อย่างไรก็ตามมีหลายการศึกษาที่พบว่าการรักษาโดยใช้เครื่องช่วยหายใจขณะนอนหลับสามารถลดความรุนแรงของโรคกรดไหลย้อนได้ ทำให้เชื่อว่าทั้งสองโรคนี้ควรมีการเปลี่ยนแปลงบางอย่างของร่างกายที่ทำให้สัมพันธ์กัน

จากการศึกษาล่าสุดพบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างการตื่นตัวขณะนอนหลับและการไหลย้อนของกรดเข้ามาในหลอดอาหาร ซึ่งในความเป็นจริงแล้วการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารสามารถเป็นได้ทั้งที่เป็นกรดและไม่เป็นกรด

### **วัตถุประสงค์ของการศึกษา**

วัตถุประสงค์หลักจากการศึกษาในครั้งนี้คือ ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดการตื่นตัวขณะนอนหลับและการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารในช่วงกลางคืนในผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นร่วมกับโรคกรดไหลย้อน จำนวน 12 คน

### **วิธีการที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย**

หลังจากท่านให้ความยินยอมที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ผู้วิจัยจะขอตรวจสอบประวัติการรักษาและให้ตอบแบบสอบถามเพื่อคัดกรองว่าท่านมีคุณสมบัติที่เหมาะสมที่จะเข้าร่วมในการวิจัย

หากท่านมีคุณสมบัติตามเกณฑ์คัดเข้า ท่านจะได้รับเชิญให้มาพบแพทย์ตามวันเวลาที่ผู้ทำวิจัยนัดหมายเพื่อทำการตรวจการนอนหลับร่วมกับการตรวจวัดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารในช่วงกลางคืนโดยต้องทำการหยุดใช้เครื่องช่วยหายใจและยาทุกชนิดที่อาจมีผลต่อการตรวจเป็นเวลาอย่างน้อย 7 วันก่อนเข้ารับการตรวจ โดยจะใช้เวลาในการตรวจทั้งหมด 1 คืน หลังจากนั้นจะนัดมาฟังผลการตรวจอีกประมาณ 1 เดือนถัดไป

### **ความรับผิดชอบของอาสาสมัครผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย**

เพื่อให้งานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จ ผู้ทำวิจัยใคร่ขอความความร่วมมือจากท่าน โดยจะขอให้ท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัยอย่างเคร่งครัด รวมทั้งแจ้งอาการผิดปกติต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นกับท่านระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัยให้ผู้ทำวิจัยได้รับทราบ

### **ความเสี่ยงที่อาจได้รับ**

การตรวจการนอนหลับและการตรวจการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารต้องใช้ระยะเวลาในการตรวจ 1 คืน ซึ่งอาจทำให้ท่านต้องเสียเวลา และเนื่องจากการตรวจดังกล่าวต้องมีการติดสายภายนอกร่างกายร่วมกับการใส่สายทางหลอดอาหารเพื่อทำการตรวจวัดการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหาร ดังนั้นอาจทำให้ท่านเกิดความรู้สึกอึดอัดไม่สบายได้

กรุณาแจ้งผู้ทำวิจัยในกรณีที่พบอาการดังกล่าวข้างต้น หรืออาการอื่น ๆ ที่พบร่วมด้วยระหว่างที่อยู่ในโครงการวิจัย

### **ความเสี่ยงที่ไม่ทราบแน่นอน**

ท่านอาจเกิดอาการข้างเคียง หรือความไม่สบาย นอกเหนือจากที่ได้แสดงในเอกสารฉบับนี้ ซึ่งอาการข้างเคียงเหล่านี้เป็นอาการที่ไม่เคยพบมาก่อน เพื่อความปลอดภัยของท่าน ควรแจ้งผู้ทำวิจัยให้ทราบทันทีเมื่อเกิดความผิดปกติใดๆ เกิดขึ้น

หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เกี่ยวกับความเสี่ยงที่อาจได้รับจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านสามารถสอบถามจากผู้ทำวิจัยได้ตลอดเวลา

หากมีการค้นพบข้อมูลใหม่ ๆ ที่อาจมีผลต่อความปลอดภัยของท่านในระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัย ผู้ทำวิจัยจะแจ้งให้ท่านทราบทันที เพื่อให้ท่านตัดสินใจว่าจะอยู่ในโครงการวิจัยต่อไป หรือจะขอถอนตัวออกจากการวิจัย

### **การพบแพทย์นอกตารางนัดหมายในกรณีที่เกิดอาการข้างเคียง**

หากมีอาการข้างเคียงใด ๆ เกิดขึ้นกับท่าน ขอให้ท่านรีบมาพบแพทย์ที่สถานพยาบาลทันที ถึงแม้ว่าจะอยู่นอกตารางนัดหมาย เพื่อแพทย์จะได้ประเมินอาการข้างเคียงของท่าน และให้การรักษาที่เหมาะสมทันที หากอาการดังกล่าวเป็นผลจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะไม่เสีย

ค่าใช้จ่าย **ประโยชน์ที่อาจได้รับ**



ท่านจะไม่ได้รับประโยชน์ใดๆจากการเข้าร่วมในการวิจัยครั้งนี้ แต่ผลการศึกษาที่ได้จะนำไปใช้เพื่อศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดการตื่นตัวขณะนอนหลับและการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารในช่วงกลางคืนในผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นร่วมกับโรคกรดไหลย้อน เพื่อนำความรู้ที่ได้ไปประยุกต์ใช้ให้เกิดประโยชน์ต่อไป

### **วิธีการและรูปแบบการรักษาอื่น ๆ ที่มีอยู่สำหรับอาสาสมัคร**

ท่านไม่จำเป็นต้องเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เพื่อประโยชน์ในการรักษาโรคที่ท่านเป็นอยู่ เนื่องจากมีแนวทางการรักษาอื่น ๆ หลายแบบสำหรับรักษาโรคของท่านได้ ดังนั้นจึงควรปรึกษาแนวทางการรักษาวิธีอื่น ๆ กับแพทย์ผู้ให้การรักษาท่านก่อนตัดสินใจเข้าร่วมในการวิจัย

### **ข้อปฏิบัติของท่านขณะที่ร่วมในโครงการวิจัย**

ขอให้ท่านปฏิบัติดังนี้

- ขอให้ท่านให้ข้อมูลทางการแพทย์ของท่านทั้งในอดีต และปัจจุบัน แก่ผู้ทำวิจัยด้วยความสัตย์จริง
- ขอให้ท่านแจ้งให้ผู้ทำวิจัยทราบความผิดปกติที่เกิดขึ้นระหว่างที่ท่านร่วมในโครงการวิจัย
- ขอให้ท่านงดการใชยาอื่นนอกเหนือจากที่ผู้ทำวิจัยได้จัดให้ รวมถึงการรักษาอื่น ๆ เช่น การรักษาด้วยสมุนไพร การซื้อยาจากร้านขายยา
- ขอให้ท่านแจ้งให้ผู้ทำวิจัยทราบทันที หากท่านได้รับยาอื่นนอกเหนือจากยาที่ใช้ในการศึกษาตลอดระยะเวลาที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัย
- ขอให้ท่านนำยาที่ใช้ในการศึกษาของท่านทั้งหมดที่เหลือจากการรับประทานมาให้ผู้ทำวิจัยทุกครั้งที่มีนัดหมายให้มาพบ

### **อันตรายที่อาจเกิดขึ้นจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัยและความรับผิดชอบของผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัย**

หากพบอันตรายที่เกิดขึ้นจากการวิจัย ท่านจะได้รับการรักษาอย่างเหมาะสมทันที และท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของทีมผู้ทำวิจัยแล้ว ผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัยยินดีจะรับผิดชอบค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลของท่าน และการลงนามในเอกสารให้ความยินยอม ไม่ได้หมายความว่าท่านได้สละสิทธิ์ทางกฎหมายตามปกติที่ท่านพึงมี

ในกรณีที่ท่านได้รับอันตรายใด ๆ หรือต้องการข้อมูลเพิ่มเติมที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ท่านสามารถติดต่อกับผู้ทำวิจัยคือ พญ.วรางคณา ตันติพรสินชัย ได้ตลอด 24 ชั่วโมง

### **ค่าใช้จ่ายของท่านในการเข้าร่วมการวิจัย**

ท่านจะได้รับการตรวจการนอนหลับและการตรวจวัดการไหลเวียนเข้ามาในหลอดเลือดหัวใจ กลางคืนในโครงการวิจัยจากผู้สนับสนุนการวิจัยโดยไม่ต้องเสียค่าใช้จ่าย

### **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
- ท่านตั้งครรภ์ระหว่างที่เข้าร่วมโครงการวิจัย
- ท่านเกิดอาการข้างเคียง หรือความผิดปกติจากการตรวจ
- ท่านต้องการปรับเปลี่ยนการรักษาด้วยยาตัวที่ไม่ได้รับอนุญาตจากการวิจัยครั้งนี้

### **การปกป้องรักษาข้อมูลความลับของอาสาสมัคร**

ข้อมูลนี้อาจนำไปสู่การเปิดเผยตัวท่าน จะได้รับการปกปิดและจะไม่เปิดเผยแก่สาธารณชน ในกรณีที่ผลการวิจัยได้รับการตีพิมพ์ ชื่อและที่อยู่ของท่านจะต้องได้รับการปกปิดอยู่เสมอ โดยจะใช้เฉพาะรหัสประจำโครงการวิจัยของท่าน

จากการลงนามยินยอมของท่านผู้ทำวิจัย และผู้สนับสนุนการวิจัยสามารถเข้าไปตรวจสอบบันทึกข้อมูลทางการแพทย์ของท่านได้แม้จะสิ้นสุดโครงการวิจัยแล้วก็ตาม หากท่านต้องการยกเลิกการให้สิทธิ์ดังกล่าว ท่านสามารถแจ้ง หรือเขียนบันทึกขอยกเลิกการให้คำยินยอม โดยส่งไปที่ พญ. วรางคณา ตันติพรสินชัย หน่วยโรกระบบการหายใจและภาวะวิกฤตโรกระบบการหายใจ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย หากท่านขอยกเลิกการให้คำยินยอมหลังจากที่ท่านได้เข้าร่วมโครงการวิจัยแล้ว ข้อมูลส่วนตัวของท่านจะไม่ถูกบันทึกเพิ่มเติม ใดๆก็ตามตามข้อมูลอื่น ๆ ของท่านอาจถูกนำมาใช้เพื่อประเมินผลการวิจัย และท่านจะไม่สามารถกลับมาเข้าร่วมในโครงการนี้ได้อีก ทั้งนี้เนื่องจากข้อมูลของท่านที่จำเป็นสำหรับใช้เพื่อการวิจัยไม่ได้ถูกบันทึก

จากการลงนามยินยอมของท่านแพทย์ผู้ทำวิจัยสามารถบอกรายละเอียดของท่านที่เกี่ยวข้องกับการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ให้แก่แพทย์ผู้รักษาท่านได้

### สิทธิ์ของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

ในฐานะที่ท่านเป็นผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะมีสิทธิ์ดังต่อไปนี้

1. ท่านจะได้รับทราบถึงลักษณะและวัตถุประสงค์ของการวิจัยในครั้งนี้
2. ท่านจะได้รับการอธิบายเกี่ยวกับระเบียบวิธีการของการวิจัยทางการแพทย์ รวมทั้งยาและอุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้
3. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่จะได้รับจากการวิจัย
4. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงประโยชน์ที่ท่านอาจจะได้รับจากการวิจัย
5. ท่านจะได้รับการเปิดเผยถึงทางเลือกในการรักษาด้วยวิธีอื่น ยา หรืออุปกรณ์ซึ่งมีผลดีต่อท่านรวมทั้งประโยชน์และความเสี่ยงที่ท่านอาจได้รับ
6. ท่านจะได้รับทราบแนวทางในการรักษา ในกรณีที่พบโรคแทรกซ้อนภายหลังการเข้าร่วมในโครงการวิจัย
7. ท่านจะมีโอกาสได้ซักถามเกี่ยวกับงานวิจัยหรือขั้นตอนที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย

8. ท่านจะได้รับทราบว่าการยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านสามารถขอถอนตัวจากโครงการเมื่อไรก็ได้ โดยผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยสามารถขอถอนตัวจากโครงการโดยไม่ได้รับผลกระทบใด ๆ ทั้งสิ้น
9. ท่านจะได้รับเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยและสำเนาเอกสารใบยินยอมที่มีทั้งลายเซ็นและวันที่
10. ท่านมีสิทธิ์ในการตัดสินใจว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยหรือไม่ก็ได้ โดยปราศจากการใช้อิทธิพลบังคับข่มขู่ หรือการหลอกลวง

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

ขอขอบคุณในการร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
CHULALONGKORN UNIVERSITY

## ภาคผนวก ง

หนังสือแสดงความยินยอมการเข้าร่วมในโครงการวิจัย

การวิจัยเรื่อง ความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดการตื่นตัวขณะนอนหลับและการเกิดการไหลย้อนเข้ามา  
ในหลอดอาหารในช่วงกลางคืนในผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นร่วมกับโรคกรด  
ไหลย้อน

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

ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว.....

ที่อยู่.....

ได้อ่านรายละเอียดจากเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยวิจัยที่แนบมาฉบับวันที่

..... และข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับสำเนาเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้ลงนาม  
และ วันที่ พร้อมด้วยเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ทั้งนี้ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอม  
ให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการทำ  
วิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการ  
วิจัย ข้าพเจ้ามีเวลาและโอกาสเพียงพอในการซักถามข้อสงสัยจนมีความเข้าใจอย่างดีแล้ว โดยผู้วิจัย  
ได้ตอบคำถามต่าง ๆ ด้วยความเต็มใจไม่ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้ารับทราบจากผู้วิจัยว่าหากเกิดอันตรายใด ๆ จากการวิจัยดังกล่าว ข้าพเจ้าจะได้รับการ  
การรักษาพยาบาลโดยไม่เสียค่าใช้จ่ายและไม่ได้รับค่าชดเชยจากผู้วิจัย

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผล  
และการบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้ จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่น ๆ ที่ข้าพเจ้าจะพึง  
ได้รับต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะเมื่อ  
ได้รับการยินยอมจากข้าพเจ้าเท่านั้น บุคคลอื่นในนามของบริษัทผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการ  
พิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาอาจได้รับอนุญาตให้เข้ามา  
ตรวจและประมวลข้อมูลของข้าพเจ้า ทั้งนี้จะต้องกระทำไปเพื่อวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบความ  
ถูกต้องของข้อมูลเท่านั้น โดยการตกลงที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้ข้าพเจ้าได้ให้คำยินยอมที่จะให้มีการ  
ตรวจสอบข้อมูลประวัติทางการแพทย์ของข้าพเจ้าได้

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.....

การจัดการกับตัวอย่างทางชีวภาพ

- ไม่มีตัวอย่างชีวภาพ  
 มีแต่ไม่มีการขอเก็บ  
 มีและขอเก็บตัวอย่างชีวภาพที่เหลือไว้เพื่อการวิจัยในอนาคต

ข้าพเจ้า  ยินยอม

ไม่ยินยอม

ให้เก็บตัวอย่างชีวภาพที่เหลือไว้เพื่อการวิจัยในอนาคต

.....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 นางสาววรางคณา ตันติพรสินชัย

วันเดือนปีเกิด 18 พฤศจิกายน 2525

สถานที่เกิด ประเทศไทย

สถานภาพ โสด

สถานที่ทำงาน สาขาโรคระบบทางเดินหายใจและเวชบำบัดผู้ป่วยวิกฤต ภาควิชา

อายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ถนนพระราม 4 แขวงลุมพินี

เขตปทุมวัน จังหวัดกรุงเทพมหานคร 10330

โทรศัพท์ 0 2256 4252

E-mail geneflow36@hotmail.com

ประวัติการศึกษาและการปฏิบัติงาน

พ.ศ.2543-2549 นักศึกษาแพทย์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

มหาวิทยาลัยมหิดล

พ.ศ.2549-2550 แพทย์เพิ่มพูนทักษะ โรงพยาบาลอุดรดิตถ์ จังหวัดอุดรดิตถ์

พ.ศ.2550-2552 แพทย์เพิ่มพูนทักษะ โรงพยาบาลกลาง จังหวัดกรุงเทพมหานคร

พ.ศ.2552-2555 แพทย์ประจำบ้านสาขาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

พ.ศ.2555-2556 นายแพทย์ชำนาญการ โรงพยาบาลกลาง จังหวัดกรุงเทพมหานคร

พ.ศ.2556 – ปัจจุบัน แพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาวิชาโรคระบบการหายใจ

และเวชบำบัดวิกฤตโรคระบบการหายใจ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปริญญาบัตรและประกาศนียบัตร

พ.ศ.2549 แพทยศาสตร์บัณฑิต โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

พ.ศ.2555 วุฒิบัตรแสดงความรู้ความชำนาญในการประกอบวิชาชีพเวชกรรม

สาขาอายุรศาสตร์ แพทย์สภา



