

## การนอนหลับและกลุ่มโรคทางเดินอาหารทำงานผิดปกติ (Sleep and functional gastrointestinal disorders)

นพ. จรุงกร ศิริมงคลเกษม

ผศ. พญ. รุณิศา พัชรตระกูล

ศ. นพ. สุเทพ กลชาญวิทย์

หน่วยโรคระบบทางเดินอาหาร โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

### บทนำ

อุบัติการณ์ของการนอนหลับผิดปกติ (sleep disturbances) ไม่ว่าจะนอนไม่หลับ ภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น หรือ obstructive sleep apnea (OSA) มีแนวโน้มสูงมากขึ้น<sup>(1)</sup> โดยมีการศึกษาเกี่ยวกับผลของการนอนหลับผิดปกติต่อสุขภาพของร่างกายในระบบต่าง ๆ มากขึ้นเรื่อย ๆ<sup>(2)</sup> การศึกษาทางระบาดวิทยาในประชากรสูงอายุที่มีอายุมากกว่า 60 ปีในประเทศไทยพบอุบัติการณ์ของภาวะนอนไม่หลับมากกว่าร้อยละ 45<sup>(3)</sup> และพบภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นคิดเป็นร้อยละ 11.4<sup>(4)</sup> การนอนหลับผิดปกติส่งผลต่อการทำงานของระบบสมองด้านทักษะการจัดการ เช่น ระยะเวลาในการตอบสนองของระบบประสาทที่ช้าลง สมาธิสั้น และการรบกวนตอนกลางคืนที่ส่งผลต่อการทำงาน<sup>(5)</sup> จากการศึกษาในอดีตพบว่าประชากรผู้ใหญ่อายุตั้งแต่ 26-64 ปีต้องการการนอนหลับที่เพียงพอในเวลากลางคืนเฉลี่ยวันละ 7 ถึง 9 ชั่วโมง<sup>(6,7)</sup> โดยถ้าร่างกายของเราคนนอนหรือมีการนอนหลับที่ผิดปกติเป็นเวลานาน เช่น ภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นนั้นจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเรื้อรังต่าง ๆ เช่น โรคความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน โรคอ้วน โรคหลอดเลือดสมอง และโรคหัวใจขาดเลือด และส่งผลให้มีอัตราการป่วยและอัตราการตายโดยรวมสูงขึ้น<sup>(8,9)</sup> จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าการนอนหลับผิดปกติมีความสัมพันธ์กับโรคระบบทางเดินอาหาร<sup>(10-13)</sup> เช่น โรคกรดไหลย้อน (gastroesophageal reflux disease หรือ GERD) และกลุ่มโรคทางเดินอาหารทำงานผิดปกติ (functional gastrointestinal disorders หรือ FGID) เช่น โรคกระเพาะอาหาร (functional dyspepsia) และโรคลำไส้แปรปรวน (irritable bowel syndrome หรือ IBS) เป็นต้น แม้ว่าจะพบการนอนหลับผิดปกติมากขึ้นในผู้ป่วยโรคระบบทางเดินอาหาร แต่การพิสูจน์ว่าปัจจัยใดเป็นปัจจัยต้นเหตุหรือเป็นผลของการทำงานที่ผิดปกตินั้นทำได้ยาก เพราะอาการทางเดินอาหารที่รบกวนในตอนกลางคืนอาจส่งผลกระทบต่อการนอนหลับและในทางกลับกันการนอนหลับผิดปกติก็ทำให้อาการโรคทางเดินอาหารกำเริบมากขึ้นเช่นกัน

ในบทความฉบับนี้จะทบทวนเนื้อหาเกี่ยวกับสรีรวิทยาของการนอนหลับ การทำงานของระบบทางเดินอาหารในช่วงการนอนหลับ และความสัมพันธ์ระหว่างการนอนหลับที่ผิดปกติกับโรคกรดไหลย้อนและโรคลำไส้แปรปรวน

### สรีรวิทยาการนอนหลับ

การนอนหลับคือสภาวะปกติของร่างกายมนุษย์ที่มีการลดลงของระดับการรู้ตัว ไม่ตอบสนองต่อสิ่งรอบตัว และกล้ามเนื้อคลายไม่มีการขยับตัว ในช่วงการนอนหลับร่างกายจะมีดูแลซ่อมแซมสภาพร่างกายและจิตใจ การนอนหลับสามารถแบ่งออกเป็น 2 ระยะตามการตรวจการนอนหลับมาตรฐาน (polysomnography) ได้แก่ ระยะ non-rapid eye movement (NREM) มีระยะเวลาคิดเป็นร้อยละ 78 ถึง 80 ของการนอนหลับ และระยะ rapid eye movement (REM) มีระยะเวลาร้อยละ 20 ถึง 25 ของการนอนหลับ<sup>(14)</sup> ระยะ NREM เป็นช่วงที่มีการลดลงของการทำงานของประสาทอัตโนมัติเมื่อเทียบกับช่วงตื่นนอน โดยมีการลดลงของอัตราการเต้นของหัวใจ ความดันโลหิต และอัตราการเผาผลาญของร่างกาย (รูปที่ 1) ระยะ NREM สามารถแบ่งออกเป็น 3 ระยะย่อยดังนี้

1. ระยะ NREM 1 เป็นช่วงเปลี่ยนระหว่างช่วงตื่นและช่วงนอนหลับ เป็นช่วงที่นอนหลับตื้นที่สุดและถูกปลุกให้ตื่นได้ง่าย
2. ระยะ NREM 2 เป็นช่วงหลับที่ลึกกว่าระยะ NREM 1 เป็นช่วงที่มีการจัดการข้อมูลให้กลายเป็นความทรงจำ
3. ระยะ NREM 3 เป็นช่วงหลับลึกที่สุด พบคลื่นไฟฟ้าสมองชนิด Slow wave

การนอนหลับระยะ REM เป็นช่วงที่คลื่นไฟฟ้าสมองคล้ายตอนตื่น มีสัมพันธ์กับการฝัน ร่างกายจะไม่ขยับในระยะนี้ โดยการนอนหลับปกติจะเริ่มด้วยระยะ NREM เสมอ ตามด้วยระยะ REM ตามลำดับ โดยระยะ REM จะเริ่มหลังจากนอนหลับอย่างน้อย 80

นาที และแต่ละ Cycle ของการนอนหลับจะใช้เวลาประมาณ 90 นาที ในช่วงแรกของการนอนหลับ ระยะเวลาของระยะ Slow wave จะมากกว่าระยะ REM แต่จะค่อยลดลงใน Cycle ของการนอนหลับหลังๆ สลับการเพิ่มขึ้นของระยะ REM<sup>(14)</sup>

การนอนระยะ Non-REM			การนอนระยะ REM
หลับตื้น		หลับลึก	ระยะ R
ระยะ N1	ระยะ N2	ระยะ N3	
4-7 ชั่วโมงต่อคืน ร้อยละ 75-80 ของการนอนหลับ			90-120 นาทีต่อคืน ร้อยละ 20-25 ของการนอนหลับ
ระยะเปลี่ยนจากตื่นเป็นหลับ	ระยะหลักของการหลับตื้น มีการบันทึกความทรงจำ	คลื่นไฟฟ้าสมองแบบ slow wave	คลื่นไฟฟ้าสมองเหมือนตอนตื่น เกิดการฝัน กล้ามเนื้อไม่ขยับ

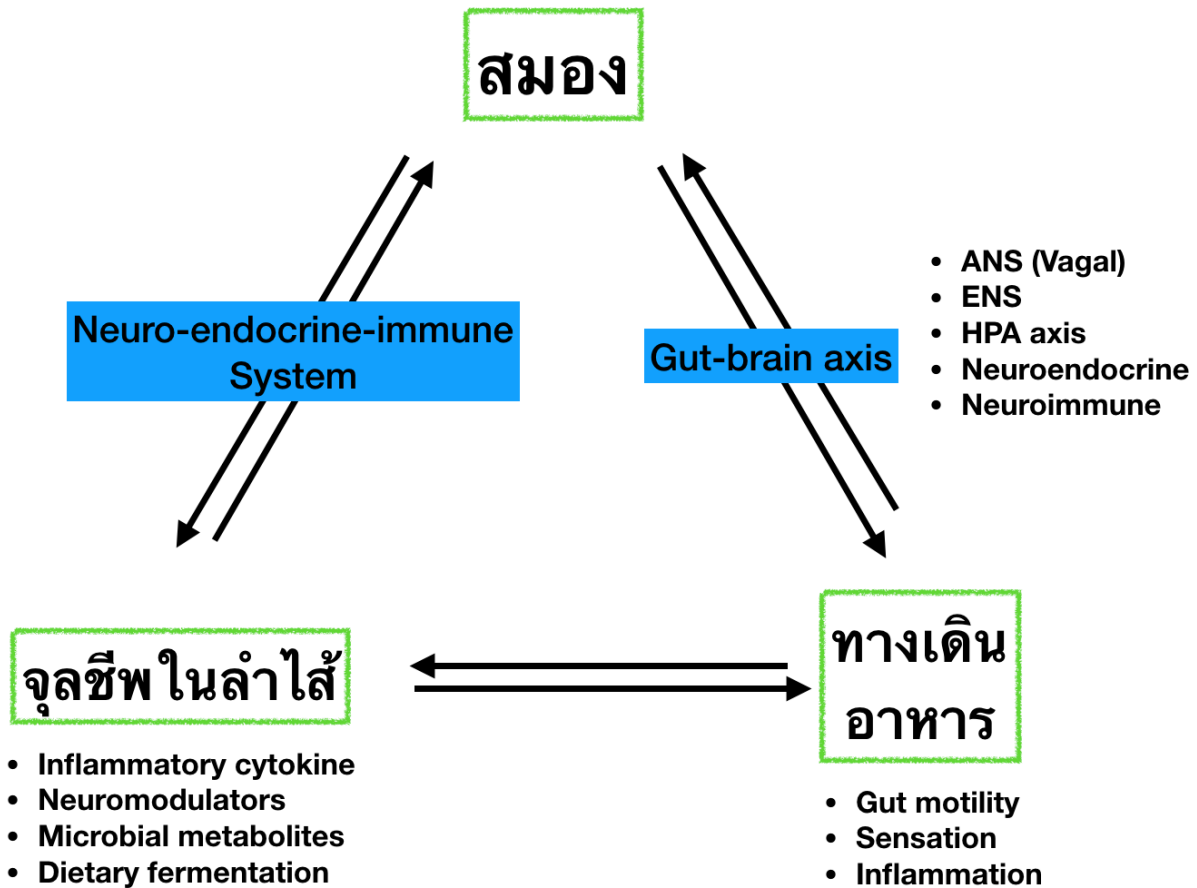
รูปที่ 1 ระยะของการนอนหลับ

REM: Rapid eye movement

การหลับและการตื่นให้เป็นเวลาและใช้ระยะเวลาที่เหมาะสมนั้นถูกควบคุมด้วยระบบในสมอง 2 ระบบ ได้แก่ ระบบ S (sleep-wake homeostasis process, process S) และ ระบบ C (circadian process, process C)<sup>(15)</sup> โดยระบบ S นั้นจะเป็นระบบที่ทำให้เกิดภาวะง่วงนอน โดยจะทำงานมากขึ้นเรื่อยๆ ตั้งแต่ช่วงตื่นนอนตอนเช้าและไปสูงที่สุดตอนช่วงก่อนนอนหลับ ระบบ S นั้นทำงานเกี่ยวข้องกับการยับยั้ง ascending arousal system ผ่านสารประสาท galanin, GABA, และ endomorphin จากสมองส่วน ventrolateral preoptic nucleus ในไฮโปทาลามัสเพื่อลดการตื่นเร้าระหว่างการนอนหลับ (arousal)<sup>(16, 17)</sup> ถ้ามีความผิดปกติที่ระบบ S จะทำให้เกิดภาวะนอนไม่หลับ และระบบ C เป็นระบบที่กระตุ้นให้ร่างกายคงสภาวะตื่น ถูกควบคุมโดยระบบนาฬิกาชีวภาพ (circadian rhythm) จาก suprachiasmatic nucleus (SCN) ในสมองส่วนหน้าของไฮโปทาลามัส มีสารสื่อประสาทคือเมลาโทนิน ควบคุมเวลาในการนอนหลับผ่านการหลั่ง cortisol และการควบคุมอุณหภูมิของร่างกายให้มีสภาวะเหมาะต่อการนอนหลับในเวลาที่เหมาะสม ถ้ามีความผิดปกติที่ระบบนี้ ผู้ป่วยจะมีการนอนหลับที่ไม่เป็นเวลา

### สรีรวิทยาของระบบทางเดินอาหารระหว่างนอนหลับ

ระบบทางเดินอาหารและระบบประสาทส่วนกลางนั้นมีการเชื่อมต่อกันเพื่อควบคุมการทำงานและรักษาภูมิคุ้มกันของระบบทางเดินอาหารผ่าน gut-brain axis โดยมีการเชื่อมต่อกันในสองทิศทาง (bidirectional) ผ่านระบบประสาทอัตโนมัติ (autonomic nervous system) ได้แก่ ระบบซิมพาเทติกและพาราซิมพาเทติก รับสัญญาณขาเข้า (afferent signal) จากระบบประสาทระบบทางเดินอาหาร (enteric nervous system หรือ ENS) และเส้นประสาทคู่ที่ 10 (vagal pathway) และส่งสัญญาณขาออก (efferent signal) จากระบบประสาทส่วนกลางไปยังระบบทางเดินอาหาร นอกจากนี้ยังมีการเชื่อมต่อผ่านระบบการหลั่งฮอร์โมนจากระบบประสาท (neuroendocrine system) จากสมองมาควบคุมเซลล์ล้าได้ เช่น interstitial cells of Cajal และ enterochromaffin cells เป็นต้น โดยส่วนหนึ่งของความสัมพันธ์ระหว่างสองระบบยังถูกควบคุมโดยระบบนาฬิกาชีวภาพ และระบบควบคุมการนอนหลับ นอกจากนี้ยังมีความสัมพันธ์ผ่านระบบจุลชีพในลำไส้อีกด้วย<sup>(18)</sup> (รูปที่ 2)



รูปที่ 2 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระบบทางเดินอาหาร ระบบประสาทส่วนกลางและจุลชีพในลำไส้

ANS: Autonomic nervous system; ENS: Enteric nervous system; HPA: Hypothalamic pituitary adrenal

จากการศึกษาทางสรีรวิทยาพบว่าระหว่างการนอนหลับต่อมน้ำลายจะผลิตน้ำลายลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับตอนตื่น โดยผลิตลดลงจาก 0.5 มิลลิลิตรต่อนาทีเป็น 0 มิลลิลิตรต่อนาที การกลืนจะลดลงอย่างมีนัยสำคัญจาก 25 ครั้งต่อชั่วโมงในช่วงตื่นเป็น 5 ครั้งต่อชั่วโมงในช่วงนอนหลับ<sup>(19)</sup> โดยจะลดลงมากที่สุดในระยะ slow wave sleep และระยะ REM<sup>(20)</sup> ส่งผลให้การเคลื่อนไหวของหลอดอาหารประเภท primary peristalsis ลดลงตามจำนวนการกลืนที่ลดลง<sup>(21)</sup>

โดยถ้ามีการเคลื่อนไหวขึ้นใหม่ที่หลอดอาหารจากกระเพาะอาหารระหว่างการนอนหลับ

ร่างกายจะใช้เวลานานขึ้นในการขับกรดออกจากหลอดอาหาร ทำให้กรดอยู่ในหลอดอาหารนานขึ้น (prolonged acid contact time)

และเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดความเสียหายของเยื่อหลอดอาหารและการอักเสบของหลอดอาหาร

อย่างไรก็ตามร่างกายมีระบบการป้องกันการไหลย้อนของอาหารและกรดจากกระเพาะอาหารในระหว่างการนอนหลับ

โดยหูรูดหลอดอาหารส่วนบนและส่วนล่าง (upper and lower esophageal sphincter) จะรักษาความดันหูรูดขณะพัก (resting pressure)

ระหว่างการนอนหลับ<sup>(20-22)</sup> และการเคลื่อนไหวของหลอดอาหารประเภท secondary peristalsis

ซึ่งถูกกระตุ้นโดยการขยายตัวของหลอดอาหารจากสิ่งไหลย้อนจากกระเพาะอาหาร ยังสามารถทำงานได้ในระหว่างการนอนหลับ

แต่ทำงานลดลงในระยะการนอนหลับลึก (deep NREM) และเพิ่มขึ้นในระยะ REM<sup>(20)</sup>

ความผิดปกติทางกายวิภาคของหูรูดหลอดอาหารส่วนล่างเช่น ไล่เลื่อนกระบังลม (hiatal hernia) ทำให้หูรูดส่วนนี้ทำงานผิดปกติ

ส่งผลทำให้เกิด acid reflux และ acid exposure time เพิ่มขึ้น ผ่านกลไกแรงดันหูรูดหลอดอาหารส่วนล่างที่ต่ำกว่าปกติ

การเพิ่มขึ้นของคลายตัวของหูรูดหลอดอาหารส่วนล่างหลังการกลืน การหายใจเข้าลึก และการเบ่ง (straining)<sup>(23)</sup> นอกจากนี้ยังพบว่า gastric distension

ทำให้เกิดการคลายตัวชั่วคราวของหูรูดหลอดอาหารส่วนล่าง (transient relaxation of lower esophageal sphincter หรือ TLESR) มากขึ้นในผู้ป่วยโรคกรดไหลย้อนที่มีโรคไล่เลื่อนกระบังลมร่วมด้วยเมื่อเทียบกับประชากรทั่วไป<sup>(24)</sup>

กระเพาะอาหารมีการทำงานที่สำคัญคือการย่อยอาหารในภาวะที่เป็นกรดและการขับเคลื่อนอาหารที่ถูกย่อยไปยังลำไส้เล็ก

โดยการหลั่งกรดของกระเพาะอาหารนั้นจะหลังมากที่สุดเวลา 2 นาฬิกาถึง 2 นาฬิกาของวันถัดไป<sup>(25)</sup>

และการเคลื่อนไหวของกระเพาะอาหารโดยปกติจะถูกควบคุมผ่านระบบประสาทใต้สมองของกระเพาะอาหาร เคลื่อนไหวด้วยความเร็ว 3 รอบต่อนาที โดยพบว่า amplitude ของการบีบตัวจะลดลงในระยะ NREM และกลับมาสู่ระดับปกติในระยะ REM<sup>(26)</sup>

ลำไส้เล็กมีหน้าที่ย่อยอาหาร ดูดซึมสารอาหารและขับเคลื่อนอาหารสู่ลำไส้ใหญ่ จากการศึกษาก่อนหน้าพบว่า การดูดซึมอาหารในช่วงเวลากลางวันและกลางคืนไม่ต่างกัน การเคลื่อนไหวโดยรวมของลำไส้เล็กนั้นลดลงในช่วงเวลากลางคืน<sup>(27)</sup> โดยพบว่า migratory motor complex (MMC) ซึ่งเป็นการเคลื่อนไหวเพื่อไล่อาหารที่ถูกย่อยจากกระเพาะอาหารสู่ลำไส้ใหญ่และถูกควบคุมผ่านระบบ ENS นั้น มีความถี่ที่สูงขึ้น มี Cycle length สั้นลงระยะเวลาของ Phase I นานขึ้น ระยะเวลา Phase II ลดจนแทบหายไป แต่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของระยะเวลา Phase III แต่เนื่องจาก cycle length ของ MMC สั้นทำให้ความถี่ของ phase III จะสูงล้าไปกับความถี่ของ MMC<sup>(28)</sup> อย่างไรก็ตามไม่พบความแตกต่างของ MMC ในช่วงการนอนหลับระยะต่าง ๆ<sup>(29)</sup>

ลำไส้ใหญ่มีหน้าที่ในการดูดซึมน้ำและเกลือแร่และขับเคลื่อนกากใยที่เหลือจากการดูดซึมออกในรูปของอุจจาระ ในช่วงระหว่างการนอนหลับนั้นการบีบตัวของลำไส้ใหญ่จะลดลงอย่างมีนัยสำคัญและจะเพิ่มขึ้นมากหลังตื่นนอนทันที<sup>(30)</sup> การนอนหลับระยะ REM และการตื่นเร็วระหว่างการนอนหลับมีผลเพิ่มการเคลื่อนไหวของลำไส้ใหญ่ในช่วงการนอนหลับ และในทางกลับกันในช่วงการนอนหลับลึก หรือระยะ slow wave การเคลื่อนไหวของลำไส้ใหญ่จะลดลงต่ำที่สุด<sup>(31)</sup> และในช่วงเวลาอนหลับหูรดทวารหนักส่วนใน (internal anal sphincter) มีการรักษาความดันขณะพักตลอดช่วงการนอนหลับ และความดันในช่องรูทวาร (anal canal pressure) จะมีค่าสูงกว่าความดันในลำไส้ใหญ่ส่วนปลาย (rectal pressure) เพื่อป้องกันไม่ให้มีการอุจจาระเล็ดระหว่างนอนหลับ

### อุบัติการณ์ของการนอนหลับที่ผิดปกติและทางเดินอาหาร

การศึกษาในอดีตพบความสัมพันธ์ระหว่างการนอนหลับที่ผิดปกติกับอาการในระบบทางเดินอาหารและการวินิจฉัยโรคระบบทางเดินอาหารโดยเฉพาะในกลุ่มโรคทางเดินอาหารทำงานผิดปกติ (FGID) การศึกษาประชากร 5792 คนในชุมชนประเทศเกาหลีใต้ของ Hyun MK และคณะ<sup>(32)</sup> พบว่าการนอนหลับที่ผิดปกติมีความสัมพันธ์กับอาการปวดท้อง (OR = 1.63, 95%CI 1.19-2.25) อาการเรอเปรี้ยว (OR = 1.48, 95%CI 1.17-1.86) อาการท้องอืดตึง (OR = 1.80, 95%CI 1.42-2.28) และอาการเรอ (OR = 1.59, 95%CI 1.24-2.03) และการศึกษาของ Vege, s. s. และคณะ<sup>(33)</sup> พบอุบัติการณ์ของโรคลำไส้แปรปรวนและโรคกระเพาะอาหารสูงถึงร้อยละ 33.3 และ 21.3 ตามลำดับในผู้ป่วยที่มีการนอนหลับผิดปกติ เทียบกับร้อยละ 13.1 และ 11.4 ในผู้ที่มีการนอนหลับปกติ และพบว่าการนอนหลับผิดปกติสัมพันธ์กับการเป็นโรคลำไส้แปรปรวนและโรคกระเพาะอาหารอย่างมีนัยสำคัญ และการศึกษาของ WY Lei และคณะ<sup>(12)</sup> ทำการศึกษาประชากร 2752 คนที่มาตรวจสุขภาพประจำปีในประเทศไต้หวัน พบอุบัติการณ์ของการนอนหลับผิดปกติถึงร้อยละ 36 และในกลุ่มที่มีการนอนหลับผิดปกติพบอุบัติการณ์ของโรคกรดไหลย้อน โรคกระเพาะและลำไส้แปรปรวนสูงกว่าในกลุ่มที่ไม่มีอาการนอนหลับผิดปกติอย่างมีนัยสำคัญและพบว่าปัจจัยการนอนหลับผิดปกติมีความสัมพันธ์อย่างอิสระต่อการวินิจฉัย Non-erosive esophageal reflux disease และโรคลำไส้แปรปรวน ในทางกลับกันการศึกษาในคลินิกผู้ป่วยกลุ่มโรคทางเดินอาหารทำงานผิดปกติ (FGID)<sup>(34, 35)</sup> พบอุบัติการณ์ของการนอนหลับผิดปกติในผู้ป่วยโรคกระเพาะอาหารร้อยละ 68 เมื่อเทียบกับร้อยละ 55.1 ในกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ

### โรคกรดไหลย้อนและการนอนหลับ

โรคกรดไหลย้อนเป็นโรคเรื้อรังที่พบได้บ่อยและอุบัติการณ์มีแนวโน้มที่สูงขึ้นในทวีปอเมริกาและยุโรป<sup>(36)</sup> โดยประชากรในสหรัฐอเมริกาจากร้อยละ 20 มีอาการแสบร้อนอกหรือมีอาการเรออย่างน้อย 1 ครั้งต่อสัปดาห์<sup>(37)</sup> แต่ในเอเชียอุบัติการณ์ไม่มากเท่ากับทวีปอื่นแต่มีแนวโน้มสูงขึ้น จากการสำรวจประชากรในประเทศเกาหลีพบอุบัติการณ์ของโรคกรดไหลย้อนเพียงร้อยละ 3.5<sup>(38)</sup> ในประชากรสุขภาพแข็งแรงแทบจะไม่พบการไหลย้อนของอาหารและกรดจากกระเพาะอาหารมาที่หลอดอาหารในเวลากลางคืน แต่จากการศึกษาในผู้ป่วยโรคกรดไหลย้อนพบว่าผู้ป่วยเหล่านี้มีอาการตอนกลางคืนร่วมด้วยค่อนข้างมาก Farup และคณะ<sup>(39)</sup> พบผู้ป่วยที่มีอาการกรดไหลย้อนคิดเป็นร้อยละ 14 ของประชากรในประเทศสหรัฐอเมริกาจากการสุ่มโทรศัพท์ โดยพบโรคกรดไหลย้อนที่มีอาการตอนกลางคืนคิดเป็นร้อยละ 10 ของประชากร โดยร้อยละ 74 ของผู้ป่วยที่มีอาการของโรคกรดไหลย้อนบ่อยจะมีอาการตอนกลางคืนร่วมด้วย และอีกการศึกษาหนึ่งของ Locke และคณะ<sup>(40)</sup> พบว่าร้อยละ 47 ของผู้ป่วยกรดไหลย้อนจะมีอาการแสบร้อนอกตอนกลางคืนร่วมด้วย และจำนวนร้อยละ 34 มีอาการเรอเปรี้ยวตอนกลางคืน

คิดความเสี่ยงของการนอนหลับที่ผิดปกติในผู้ป่วยกรดไหลย้อนมากกว่าประชากรสุขภาพแข็งแรงถึง 3 เท่า<sup>(41)</sup>  
 ในทางกลับกันพบว่าผู้ที่มีการนอนหลับผิดปกติมีอุบัติการณ์ของอาการจากกรดไหลย้อนในเวลากลางคืนกว่าร้อยละ 25<sup>(42)</sup>

### กลไกทางสรีรวิทยาาระหว่างโรคกรดไหลย้อนและการนอนหลับที่ผิดปกติ

เนื่องจากในช่วงการนอนหลับมีการผลิตน้ำลายและการกลืนที่ลดลงส่งผลให้การเคลื่อนไหวของหลอดอาหารลดลงเช่นกัน ทำให้เป็นปัจจัยเสริมในการเกิดภาวะ prolonged acid contact time ดังนั้นถ้ามีปัจจัยที่ทำให้เกิดการไหลย้อนของกรดจากกระเพาะอาหารขึ้นมาที่บริเวณหลอดอาหารในเวลาก่อนนอนหลับจะทำให้เกิดการทำลายเยื่อหลอดอาหารและเกิดภาวะการอักเสบจากหลอดอาหาร

โดยปัจจัยที่ทำให้เกิดกรดไหลย้อนในเวลากลางคืนอาจเป็นความผิดปกติทางกายวิภาค (anatomical defects) เช่น การมีได้เลื่อนกระบังลมขนาดใหญ่ (hiatal hernia) หรือเป็นการทำงานที่ผิดปกติของหูรูดหลอดอาหารส่วนล่าง เช่น การใช้ยานอนหลับกลุ่ม benzodiazepine<sup>(43)</sup> ที่ทำให้หูรูดหลอดอาหารส่วนล่างคลายตัวบ่อยขึ้น เป็นต้น

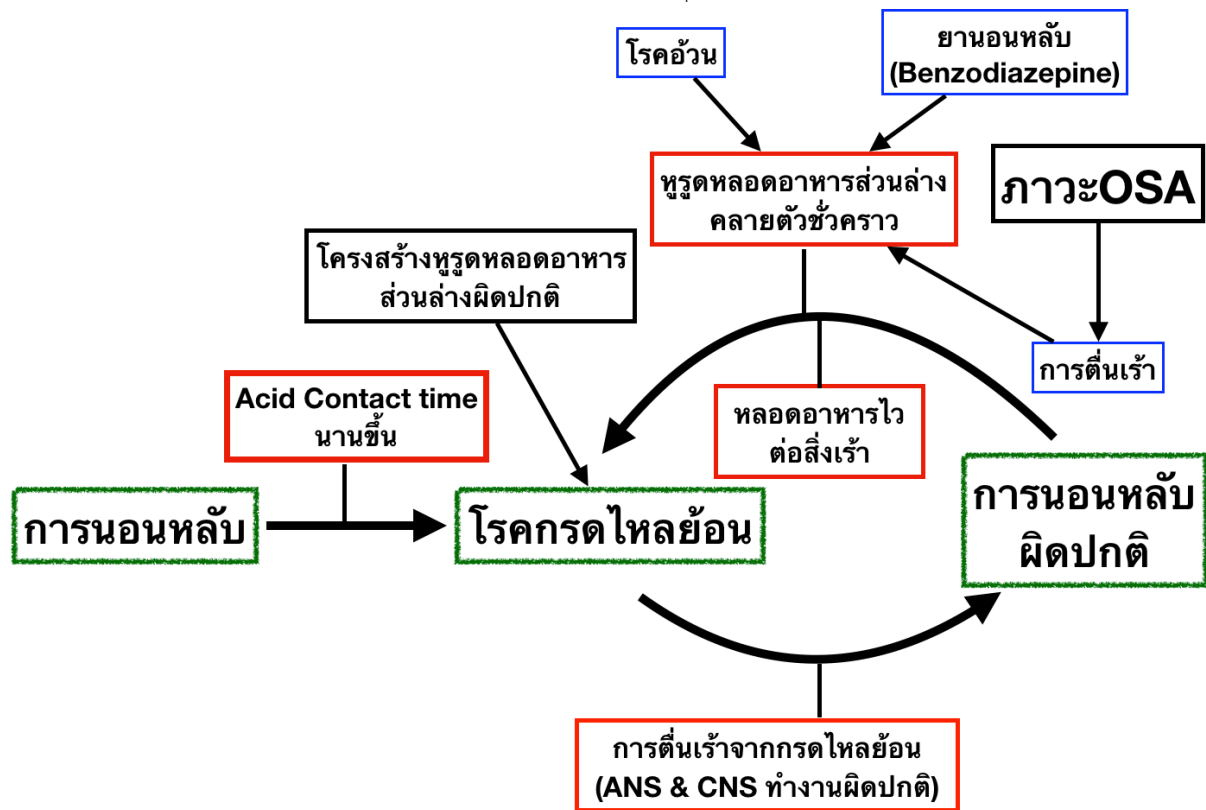
นอกจากนี้ภาวะคลายตัวของหูรูดหลอดอาหารส่วนล่างชั่วคราว (transient relaxation of lower esophageal sphincter หรือ TLESR) บ่อย ๆ เช่นในภาวะโรคอ้วน<sup>(44)</sup> ทำให้ความถี่ของ reflux events เพิ่มขึ้น การศึกษาของ Wu, J.C และคณะ<sup>(44)</sup> พบว่าผู้ป่วยโรคอ้วนพบ TLESR  $7.3 \pm 1.2$  ครั้งต่อชั่วโมงมากกว่ากลุ่มควบคุม  $2.1 \pm 1.2$  ครั้งต่อชั่วโมงอย่างมีนัยสำคัญ และมีสัดส่วน acid reflux ในช่วงที่มี TLESR คิดเป็นร้อยละ 63.5 มากกว่ากลุ่มควบคุมร้อยละ 17.6 อย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้กลไกการเกิดโรคข้างต้น

ยังมีการศึกษาพบว่ากรดนอนส่งผลให้มีการเพิ่มขึ้นของความไวต่อกรดในหลอดอาหาร (visceral hypersensitivity) โดยพบว่าถ้ามีการนอนน้อยกว่า 3 ชั่วโมงต่อวันนานเกิน 1 สัปดาห์ร่างกายของเรามีอาการตอบสนองต่อกรดในหลอดอาหารได้เร็วมากขึ้น และมีอาการรุนแรงกว่ากลุ่มที่นอนหลับปกติอย่างมีนัยสำคัญ<sup>(45)</sup>

อย่างไรก็ตามนอกจากการนอนหลับที่ผิดปกติจะส่งผลทำให้เกิดโรคกรดไหลย้อนมากขึ้น การที่มีภาวะกรดไหลย้อนที่รุนแรงและมีอาการตอนกลางคืนมากก็ทำให้รบกวนการนอนหลับได้โดยตรงเช่นกัน

ภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น เป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่ทำให้เกิดหลอดอาหารอักเสบได้มากขึ้น

จากการศึกษาในอดีตพบว่า acid reflux ในกลุ่มผู้ป่วย OSA ที่มีหลอดอาหารอักเสบเกิดขึ้นจากภาวะคลายตัวของหูรูดหลอดอาหารส่วนล่างชั่วคราวเป็นส่วนใหญ่ โดยเกิดขึ้นตามหลังการตื่นเช้า (sleep arousal) และไม่เกี่ยวข้องกับ negative intraesophageal pressure จากการหยุดหายใจ<sup>(46-48)</sup>



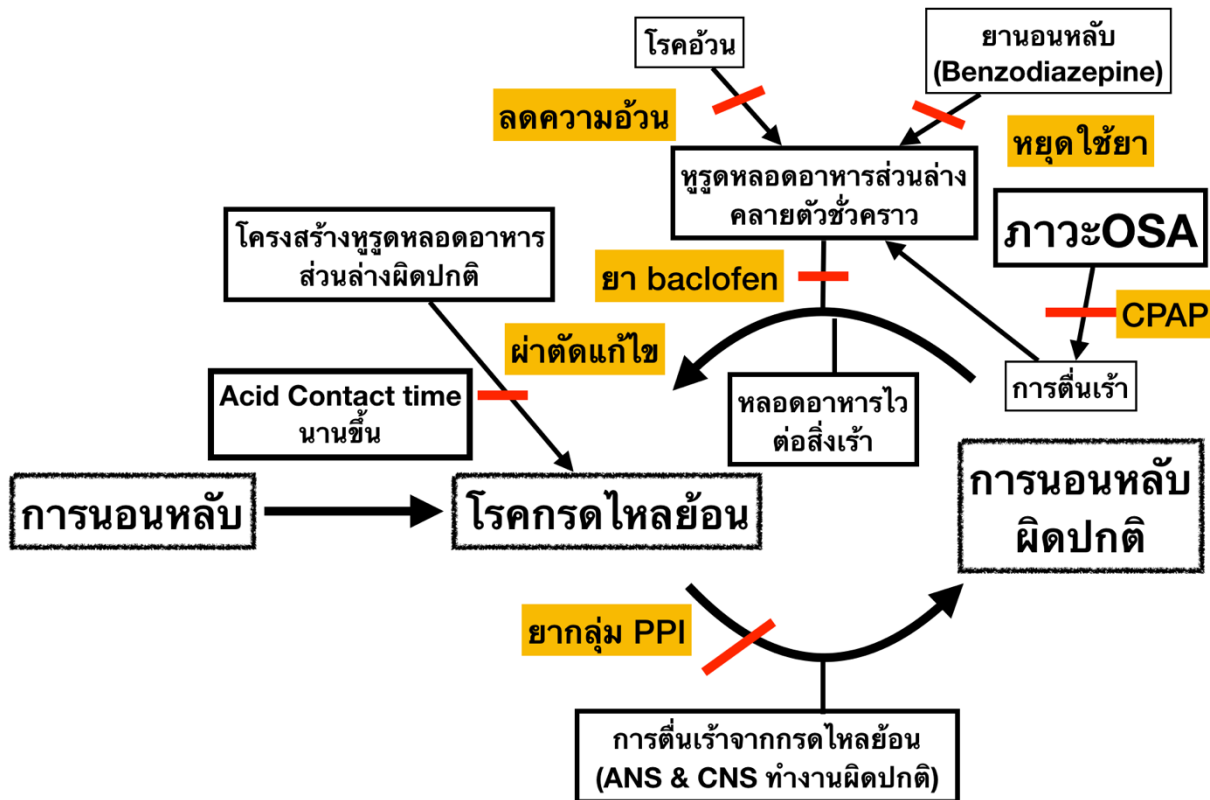
รูปที่ 3 แสดงกลไกพยาธิสรีรวิทยาระหว่างการนอนหลับผิดปกติกับโรคกรดไหลย้อน

OSA: Obstructive sleep apnea; ANS: Autonomic nervous system; CNS: Central nervous system

### การรักษา

การรักษาภาวะกรดไหลย้อนในผู้ป่วยที่มีการนอนหลับผิดปกตินั้นอาจทำได้หลายวิธีตามพยาธิสรีรวิทยาที่กำเนิดข้างต้นดังนี้ (รูปที่ 4)

1. การลดการเกิด reflux event ได้แก่ การใส่เครื่อง continuous positive airway pressure (CPAP) เพื่อลดการหยุดหายใจเวลากลางคืนและลดการตื่นเช้า (sleep arousal) ใช้น้ำที่เพิ่มความดันหลอดอาหารส่วนล่าง (resting LES pressure) หลีกเลียงยาที่เพิ่ม TLESR เช่น ยานอนหลับกลุ่ม benzodiazepine และลดความชื้นเพื่อลดอัตราการเกิด TLESR เป็นต้น การศึกษาของ Ing A.J. และคณะ<sup>(49)</sup> เปรียบเทียบผลก่อนและหลังการใส่เครื่อง CPAP ระหว่างการนอนหลับในผู้ป่วยโรคกรดไหลย้อนที่มีภาวะ OSA ร่วมด้วย และไม่มีภาวะ OSA พบว่าทั้งสองกลุ่มมี reflux events และ acid contact time ที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ในกลุ่มผู้ป่วยกรดไหลย้อนที่มีภาวะ OSA ร่วมด้วยสามารถลด clearance time ได้อย่างมีนัยสำคัญด้วย จากผลของการใส่ CPAP ที่สามารถลด reflux parameters ได้ในทั้งสองกลุ่มนั้นอาจเป็นเพราะว่า CPAP อาจทำงานผ่านหลายกลไกเช่น การลด sleep arousal และการเพิ่มขึ้นของ intraesophageal pressure ทำให้เกิด LES constriction เป็นต้น ต่อมาการศึกษาของ Tawk, M. และคณะ<sup>(50)</sup> พบว่าการใส่ CPAP ต่อเนื่องเป็นเวลา 1 สัปดาห์ในผู้ป่วย OSA ที่มีโรคกรดไหลย้อนสามารถลด acid contact time ได้จากร้อยละ 16.3 ± 18.8 เป็น 3.8 ± 7.6 และสามารถลด reflux events ในช่วงการนอนได้จาก 48.4 ± 36.8 ครั้งเป็น 8.6 ± 11 แต่การศึกษานี้ไม่มีกลุ่มควบคุม การศึกษาของ Green, B.T. และคณะ<sup>(51)</sup> พบว่าการใส่เครื่อง CPAP เป็นระยะเวลาเฉลี่ย 39 เดือน ในผู้ป่วย OSA และมีอาการของกรดไหลย้อนเวลากลางคืนจำนวน 165 คน เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม 16 คนสามารถลดอาการกรดไหลย้อนตอนกลางคืนได้ร้อยละ 75.5 และทำให้อาการคงที่ร้อยละ 23.6 ต่างจากกลุ่มควบคุมที่อาการลดลงเพียงร้อยละ 31.2 และอาการคงที่ร้อยละ 50 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ค่า p < 0.001) การศึกษาระยะยาวเพื่อดูผลของการใช้เครื่อง CPAP ในผู้ป่วย OSA ที่มีอาการกรดไหลย้อนตอนกลางคืนของ Tamanna, Sadeka<sup>(52)</sup> และคณะพบว่าต้องใส่เครื่อง CPAP ที่มี compliance อย่างน้อยร้อยละ 25 จึงจะสามารถเห็นผลต่ออาการกรดไหลย้อนตอนกลางคืนที่ลดลงจากการใส่เครื่อง นอกจากนี้ยังมีการศึกษาการใช้ยา baclofen ซึ่งมีฤทธิ์ช่วยเพิ่มความดันหลอดอาหารส่วนล่าง และทำให้ง่วง ในผู้ป่วยที่มีอาการแสบร้อนยอดอกเวลากลางคืนพบว่า baclofen สามารถลดจำนวน reflux events อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาหลอก และมีแนวโน้มในการลด acid contact time ด้วย นอกจากนี้ยังสามารถเพิ่มคุณภาพของการนอนหลับได้อีกด้วย<sup>(53)</sup>
2. การให้ยาลดการหลั่งกรดเพื่อลดอาการโรคกรดไหลย้อน โดยมีการศึกษา randomized controlled trial ยืนยันว่าการใช้ยาลดการหลั่งกรดกลุ่ม proton pump inhibitor คือ esomeprazole ขนาด 20 และ 40 มิลลิกรัมพบว่าสามารถช่วยลดอาการแสบร้อนยอดอกเวลากลางคืนมากกว่าร้อยละ 50 เมื่อเทียบกับยาหลอกที่สามารถลดได้เพียงร้อยละ 12.7 (ค่า p < 0.0001) ทำให้การนอนหลับกลับเป็นปกติถึงร้อยละ 73 เมื่อเทียบกับยาหลอกที่สามารถทำได้เพียงร้อยละ 41 (ค่า p < 0.0001) และเพิ่มคุณภาพชีวิต และประสิทธิภาพในการทำงานมากกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ<sup>(54)</sup>



รูปที่ 4 แสดงการรักษาโรคกรดไหลย้อนตามกลไกสรีรวิทยาที่กำหนด

OSA: Obstructive sleep apnea; PPI: Proton pump inhibitor; CPAP: Continuous positive airway pressure; ANS: Autonomic nervous system; CNS: Central nervous system

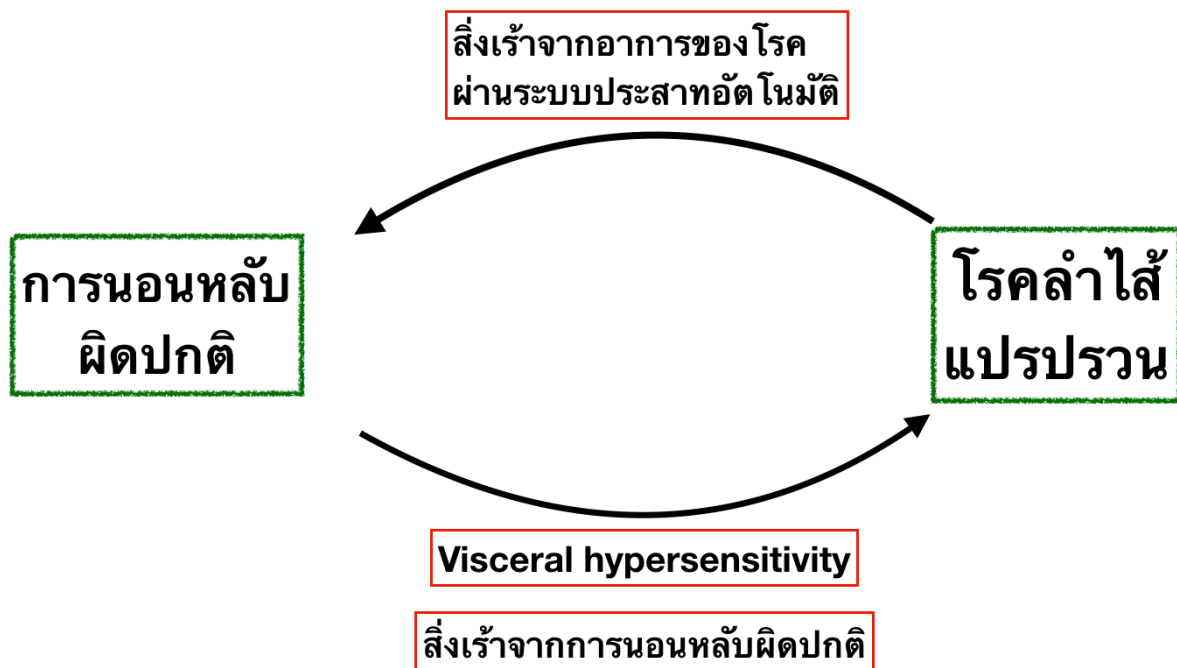
#### การนอนหลับที่ผิดปกติและโรคลำไส้แปรปรวน

การวินิจฉัยโรคลำไส้แปรปรวนนั้นยึดตามเกณฑ์การวินิจฉัยของ ROME IV ประกอบด้วยอาการปวดท้องเรื้อรังเฉลี่ยอย่างน้อย 1 ครั้งต่อสัปดาห์และต่อเนื่องอย่างน้อย 3 เดือนและมีความสัมพันธ์ต่อการขับถ่ายอุจจาระและไม่มีลักษณะเข้าได้กับสัญญาณเตือน<sup>(55)</sup> โรคลำไส้แปรปรวนมีความสำคัญเนื่องจากเป็นสาเหตุทำให้คุณภาพชีวิตและความสามารถในการทำงานลดลงอย่างมาก อุบัติการณ์ของโรคลำไส้แปรปรวนทั่วโลกอยู่ที่ร้อยละ 11<sup>(56)</sup> และไม่ต่างกันระหว่างประชากรในฝั่งตะวันตกและตะวันออก พบในประชากรเพศหญิงมากกว่าเพศชาย ปัจจุบันมีการศึกษาเพื่อค้นหาและพิสูจน์กลไกทางพยาธิสรีรวิทยาของโรคในแง่ของนี้ การบีบตัวของลำไส้ที่ผิดปกติ การทำงานผิดปกติของระบบประสาทอัตโนมัติ การทำงานของลำไส้ผิดปกติหลังการติดเชื้อ การเปลี่ยนแปลงของแบคทีเรียในลำไส้ การอักเสบของลำไส้ขนาดเล็ก (microinflammation) ความไวของลำไส้ใหญ่ต่อสิ่งกระตุ้นสูงขึ้น (visceral hypersensitivity)<sup>(57)</sup>

การศึกษาเปรียบเทียบผู้ป่วยที่ทำงานเป็นกะเวลา พบว่าอุบัติการณ์ของโรคลำไส้แปรปรวนในกลุ่มที่ทำงานเป็นกะเวลา (ร้อยละ 32.7) สูงกว่าในกลุ่มที่ทำงานช่วงกลางวันปกติ (ร้อยละ 16.7) อย่างมีนัยสำคัญ และในกลุ่มที่ทำงานเป็นกะเวลายังมีการง่วงนอนเวลากลางวันมากกว่ากลุ่มทำงานช่วงกลางวันปกติอย่างมีนัยสำคัญอีกด้วย โดยคุณภาพการนอนที่ไม่ดีและการอยู่เวรเป็นกะส่งผลเกี่ยวข้องกับการวินิจฉัยโรคลำไส้แปรปรวนอย่างอิสระต่อกัน<sup>(58)</sup>

การศึกษาเพิ่มเติมในกลุ่มคนไข้ที่มาตรวจการนอนหลับ (Polysomnography) พบอุบัติการณ์โรคลำไส้แปรปรวนสูงกว่าในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะ OSA เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่มีภาวะ OSA อย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 27.1 เทียบกับร้อยละ 8.2, ค่า p-value เท่ากับ 0.001) โดยคิดเป็นความเสี่ยงในการวินิจฉัยโรคลำไส้แปรปรวนเพิ่มเป็น 4 เท่า เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่มีภาวะ OSA และกลุ่มที่ไม่มีภาวะ OSA<sup>(59)</sup>

#### กลไกทางสรีรวิทยาระหว่างโรคลำไส้แปรปรวนและการนอนหลับที่ผิดปกติ



รูปที่ 5 แสดงกลไกพยาธิสรีรวิทยาระหว่างการนอนหลับผิดปกติและโรคลำไส้แปรปรวน

การนอนหลับของผู้ป่วยโรคลำไส้แปรปรวนนั้นแตกต่างกับประชากรทั่วไปคือจะมี sleep onset latency ที่ยาวขึ้น ระยะที่ 2 และระยะ REM ยาวนานขึ้น พบการตื่นเร้า (arousals) และการตื่นนอนระหว่างคืนมากขึ้น ระยะเวลาในการนอนหลับและคุณภาพการนอน (sleep efficiency) ที่ลดลง<sup>(60)</sup>

โดยการที่ที่มีการตื่นเร้าที่เพิ่มขึ้นอาจส่งผลให้ระบบประสาทอัตโนมัติจากสมองส่วนกลางมาทำให้การทำงานของลำไส้ใหญ่ผิดปกตินำไปสู่อาการของโรคลำไส้แปรปรวน แต่อย่างไรก็ดียังไม่มีการศึกษาทางสรีรวิทยาที่ยืนยันสมมติฐานข้างต้น

กลไกหลักอีกประการที่อธิบายความสัมพันธ์ระหว่างการนอนหลับที่ผิดปกติกับโรคลำไส้แปรปรวนคือ กลไก visceral hypersensitivity โดยมีการศึกษา<sup>(61)</sup> ความไวต่อการตอบสนองของลำไส้ตรง (rectum) โดยใช้ anorectal manometry พบว่าผู้ป่วยโรคลำไส้แปรปรวนที่มีการนอนหลับที่ผิดปกติมี threshold

ต่อการตอบสนองของลำไส้ตรงต่ำกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีอาการนอนหลับผิดปกติ โดยพบว่า urge threshold volume (S2) ในกลุ่ม IBS ที่มีการนอนหลับผิดปกติสูงกว่าในกลุ่ม IBS ที่ไม่มีการนอนหลับผิดปกติอย่างมีนัยสำคัญ แต่ first sensation (S1) และ maximal threshold (S3) ไม่ต่างกัน การศึกษานี้ทำให้สรุปได้ว่าลำไส้แปรปรวนที่มีการนอนหลับผิดปกติมีความสัมพันธ์กับ rectal hyperalgesia

ในทางกลับกันอาการรบกวนของลำไส้แปรปรวนก็อาจส่งผลโดยตรงทำให้หลับได้ไม่ดีไม่มีประสิทธิภาพ จากการศึกษากลุ่มผู้ป่วยลำไส้แปรปรวนและหรือโรคกระเพาะอาหารพบรายงานการนอนหลับผิดปกติมากถึงร้อยละ 50-71<sup>(62)</sup>

โดยการตื่นนอนระหว่างการนอนหลับเป็นปัจจัยที่รบกวนการนอนหลับที่พบมากที่สุด โดยพบว่าผู้ป่วยลำไส้แปรปรวนต้องตื่นกลางดึกมากกว่า 1-2 ครั้งต่อสัปดาห์มากถึงร้อยละ 88 เทียบกับร้อยละ 40 ในกลุ่มควบคุม โดยสาเหตุหลักที่ทำให้ผู้ป่วยโรคลำไส้แปรปรวนต้องตื่นกลางดึกคือการเข้าห้องน้ำซึ่งพบมากถึงร้อยละ 87 ตื่นมาเพื่อถ่ายอุจจาระ และอีกปัจจัยหนึ่งคืออาการปวดท้อง (พบร้อยละ 57)<sup>(13)</sup>

#### การรักษา

เนื่องจากการนอนหลับผิดปกติมีความสัมพันธ์ต่อโรคลำไส้แปรปรวน จึงนำไปสู่สมมติฐานว่าการใช้ยาที่เกี่ยวข้องกับการนอนหลับที่ผิดปกติและมีผลต่อการบีบตัวของลำไส้ น่าจะสามารถช่วยแก้ไขปัญหาทั้งโรคลำไส้แปรปรวนและการนอนหลับผิดปกติไปพร้อม ๆ กัน ได้แก่ เมลาโทนิน ซึ่งเป็นฮอร์โมนที่สร้างมาจากต่อม pineal และ enterochromaffin cells ในเยื่อระบบทางเดินอาหาร มีหน้าที่ควบคุมการเคลื่อนไหวของกระเพาะอาหารและลำไส้ ออกฤทธิ์ด้านการอักเสบและช่วยควบคุม visceral sensation นอกจากนี้ยังสามารถที่จะควบคุมระบบ circadian rhythm ทำหน้าที่ควบคุมการนอนหลับอีกด้วย จากการศึกษาประเภท



randomized placebo controlled ในผู้ป่วยโรคลำไส้แปรปรวนทั้งชนิดท้องผูกและท้องเสียที่มีการนอนหลับที่ผิดปกติ (Pittsburgh sleep quality index มากกว่า 5) จำนวน 40 คนของ Song และคณะ<sup>(63)</sup> พบว่าการบริโภคเมลาโทนิขนาด 3 มิลลิกรัมต่อวันนาน 2 สัปดาห์สามารถลดคะแนนอาการปวดท้องได้มากกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ (2.35 คะแนนเทียบกับ 0.7 คะแนน ค่า  $p < 0.001$ ) และเพิ่ม threshold ของความรู้สึกเจ็บปวดมากกว่าในกลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ (8.9 มิลลิเมตรปรอทเทียบกับ 1.2 มิลลิเมตรปรอท ค่า  $p < 0.01$ ) แต่ไม่มีผลต่อ sleep parameters และผลการตรวจการนอนหลับ (polysomnography) ต่อมา Chojnacki และคณะ<sup>(64)</sup> ทำการศึกษาประเภท randomized placebo controlled เพื่อศึกษาผลของการบริโภคเมลาโทนิต่อเนื่องเป็นเวลา 6 เดือนในกลุ่มผู้ป่วยลำไส้แปรปรวนเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยลำไส้แปรปรวนแบบท้องผูกมีอาการปวดท้องและท้องอืดลดลงกว่าร้อยละ 70 และอาการท้องผูกลดลงกว่าร้อยละ 50 แต่ไม่พบความแตกต่างของอาการที่เปลี่ยนแปลงในกลุ่มผู้ป่วยลำไส้แปรปรวนแบบท้องเสียเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม นอกจากนี้การศึกษาประเภท randomized controlled ในผู้ป่วยลำไส้แปรปรวน 18 คนของ Saha และคณะ<sup>(65)</sup> ยังพบว่าการใช้เมลาโทนิยังสามารถเพิ่มคุณภาพชีวิตและทำให้อาการของโรคลำไส้แปรปรวนดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาหลอก จากการศึกษาข้างต้นซึ่งเป็นการศึกษาแบบ randomized controlled ทั้งหมดพบว่าการบริโภคเมลาโทนิขนาด 3 มิลลิกรัมนั้นสามารถช่วยลดอาการปวดท้องและเพิ่มคุณภาพชีวิตได้ในกลุ่มผู้ป่วยลำไส้แปรปรวน แต่ไม่พบความแตกต่างด้านการนอนหลับ โดยกลไกที่ทำให้สามารถลดอาการของ IBS ได้นั้นยังไม่ชัดเจน แต่พอมีหลักฐานว่าสามารถลด visceral sensitivity ลงได้ แต่เนื่องจากการศึกษาในอดีตนั้นมีจำนวนผู้ป่วยในการศึกษาค่อนข้างน้อย ดังนั้นจึงควรมีการศึกษานานขึ้นเพื่อยืนยันผลลัพธ์ข้างต้นและศึกษาด้านสรีรวิทยาเพิ่มเติมเพื่อค้นหากลไกที่ชัดเจนของเมลาโทนิในการช่วยลดอาการทางเดินอาหาร

## บทสรุป

การนอนหลับที่ผิดปกติเป็นปัญหาที่พบบ่อยและส่งผลให้เกิดปัญหาต่อสุขภาพและคุณภาพชีวิต ความผิดปกติของการนอนหลับส่งผลทำให้อาการของโรคทางเดินอาหารโดยเฉพาะโรคกรดไหลย้อนและโรคลำไส้แปรปรวนเป็นรุนแรงมากขึ้น ในทางกลับกันอาการของโรคทางเดินอาหารก็สามารถรบกวนการนอนส่งผลต่อคุณภาพการนอนหลับที่ย่ำแย่เช่นเดียวกัน ดังนั้นเมื่อพิจารณาถึงผู้ป่วยโรคระบบทางเดินอาหาร การประเมินและพิจารณาถึงปัญหาด้านการนอนหลับร่วมด้วยจะเป็นอีกบทบาทหนึ่งที่สำคัญในการรักษาและป้องกันโรคทางเดินอาหาร

## เอกสารอ้างอิง

1. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *American journal of epidemiology*. 2013;177(9):1006-14.
2. Medic G, Wille M, Hemels ME. Short- and long-term health consequences of sleep disruption. *Nat Sci Sleep*. 2017;9:151-61.
3. Sukying C, Bhokakul V, Udomsubpayakul U. An epidemiological study on insomnia in an elderly Thai population. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmai het thangphaet*. 2003;86(4):316-24.
4. Neruntarat C, Chantapant S. Prevalence of sleep apnea in HRH Princess Maha Chakri Srinthorn Medical Center, Thailand. *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung*. 2011;15(4):641-8.
5. Balkin TJ, Rupp T, Picchioni D, Wesensten NJ. Sleep loss and sleepiness: current issues. *Chest*. 2008;134(3):653-60.
6. Hirshkowitz M, Whiton K, Albert SM, Alessi C, Bruni O, DonCarlos L, et al. National Sleep Foundation's updated sleep duration recommendations: final report. *Sleep health*. 2015;1(4):233-43.
7. Ancoli-Israel S, Ayalon L, Salzman C. Sleep in the elderly: normal variations and common sleep disorders. *Harv Rev Psychiatry*. 2008;16(5):279-86.
8. Grandner MA, Hale L, Moore M, Patel NP. Mortality associated with short sleep duration: The evidence, the possible mechanisms, and the future. *Sleep medicine reviews*. 2010;14(3):191-203.
9. Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Sleep duration and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Sleep*. 2010;33(5):585-92.
10. Ballou S, Alhassan E, Hon E, Lembo C, Rangan V, Singh P, et al. Sleep Disturbances Are Commonly Reported Among Patients Presenting to a Gastroenterology Clinic. *Dig Dis Sci*. 2018;63(11):2983-91.

11. Chen MJ, Wu MS, Lin JT, Chang KY, Chiu HM, Liao WC, et al. Gastroesophageal reflux disease and sleep quality in a Chinese population. *J Formos Med Assoc.* 2009;108(1):53-60.
12. Lei WY, Chang WC, Wong MW, Hung JS, Wen SH, Yi CH, et al. Sleep Disturbance and Its Association with Gastrointestinal Symptoms/Diseases and Psychological Comorbidity. *Digestion.* 2019;99(3):205-12.
13. Ranjbaran Z, Keefer L, Farhadi A, Stepanski E, Sedghi S, Keshavarzian A. Impact of sleep disturbances in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007;22(11):1748-53.
14. Carskadon M, Dement W, Kryger M, Roth T, Roehrs T. Normal Human Sleep: An Overview 2005.
15. Waterhouse J, Fukuda Y, Morita T. Daily rhythms of the sleep-wake cycle. *J Physiol Anthropol.* 2012;31:5.
16. Gillette MU, Abbott SM. Biological Timekeeping. *Sleep Med Clin.* 2009;4(2):99-110.
17. Saper CB, Cano G, Scammell TE. Homeostatic, circadian, and emotional regulation of sleep. *The Journal of comparative neurology.* 2005;493(1):92-8.
18. Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol.* 2015;28(2):203-9.
19. Lear CS, Flanagan JB, Jr., Moorrees CF. The Frequency of Deglutition in Man. *Arch Oral Biol.* 1965;10:83-100.
20. Castiglione F, Emde C, Armstrong D, Schneider C, Bauerfeind P, Stacher G, et al. Nocturnal oesophageal motor activity is dependent on sleep stage. *Gut.* 1993;34(12):1653-9.
21. Kahrilas PJ, Dodds WJ, Dent J, Haeberle B, Hogan WJ, Arndorfer RC. Effect of sleep, spontaneous gastroesophageal reflux, and a meal on upper esophageal sphincter pressure in normal human volunteers. *Gastroenterology.* 1987;92(2):466-71.
22. Eastwood PR, Katagiri S, Shepherd KL, Hillman DR. Modulation of upper and lower esophageal sphincter tone during sleep. *Sleep Med.* 2007;8(2):135-43.
23. van Herwaarden MA, Samsom M, Smout AJ. Excess gastroesophageal reflux in patients with hiatus hernia is caused by mechanisms other than transient LES relaxations. *Gastroenterology.* 2000;119(6):1439-46.
24. Kahrilas PJ, Shi G, Manka M, Joehl RJ. Increased frequency of transient lower esophageal sphincter relaxation induced by gastric distention in reflux patients with hiatal hernia. *Gastroenterology.* 2000;118(4):688-95.
25. Moore JG. Circadian dynamics of gastric acid secretion and pharmacodynamics of H2 receptor blockade. *Ann N Y Acad Sci.* 1991;618:150-8.
26. Elsenbruch S, Orr WC, Harnish MJ, Chen JD. Disruption of normal gastric myoelectric functioning by sleep. *Sleep.* 1999;22(4):453-8.
27. Helm JD, Jr., Kramer P, et al. Changes in motility of the human small intestine during sleep. *Gastroenterology.* 1948;10(1):135-7.
28. Wilson P, Perdakis G, Hinder RA, Redmond EJ, Anselmino M, Quigley EM. Prolonged ambulatory antroduodenal manometry in humans. *The American journal of gastroenterology.* 1994;89(9):1489-95.
29. Kumar D, Idzikowski C, Wingate DL, Soffer EE, Thompson P, Siderfin C. Relationship between enteric migrating motor complex and the sleep cycle. *Am J Physiol.* 1990;259(6 Pt 1):G983-90.
30. Rao SSC, Sadeghi P, Beaty J, Kavlock R, Ackerson K. Ambulatory 24-h colonic manometry in healthy humans. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology.* 2001;280(4):G629-G39.
31. Furukawa Y, Cook IJ, Panagopoulos V, McEvoy RD, Sharp DJ, Simula M. Relationship between sleep patterns and human colonic motor patterns. *Gastroenterology.* 1994;107(5):1372-81.
32. Hyun MK, Baek Y, Lee S. Association between digestive symptoms and sleep disturbance: a cross-sectional community-based study. *BMC gastroenterology.* 2019;19(1):34.
33. Vege SS, Locke GR, 3rd, Weaver AL, Farmer SA, Melton LJ, 3rd, Talley NJ. Functional gastrointestinal disorders among people with sleep disturbances: a population-based study. *Mayo Clin Proc.* 2004;79(12):1501-6.
34. Kim SY, Choung RS, Lee SK, Choe JW, Jung SW, Hyun JJ, et al. Self-reported Sleep Impairment in Functional Dyspepsia and Irritable Bowel Syndrome. *Journal of neurogastroenterology and motility.* 2018;24(2):280-8.
35. Fass R, Fullerton S, Tung S, Mayer EA. Sleep disturbances in clinic patients with functional bowel disorders. *The American journal of gastroenterology.* 2000;95(5):1195-200.
36. El-Serag HB. Time trends of gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(1):17-26.
37. Locke GR, 3rd, Zinsmeister AR, Fett SL, Melton LJ, 3rd, Talley NJ. Overlap of gastrointestinal symptom complexes in a US community. *Neurogastroenterol Motil.* 2005;17(1):29-34.

38. Cho YS, Choi MG, Jeong JJ, Chung WC, Lee IS, Kim SW, et al. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Asan-si, Korea. *The American journal of gastroenterology*. 2005;100(4):747-53.
39. Farup C, Kleinman L, Sloan S, Ganoczy D, Chee E, Lee C, et al. The impact of nocturnal symptoms associated with gastroesophageal reflux disease on health-related quality of life. *Archives of internal medicine*. 2001;161(1):45-52.
40. Locke GR, 3rd, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton LJ, 3rd. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*. 1997;112(5):1448-56.
41. Jung HK, Choung RS, Talley NJ. Gastroesophageal reflux disease and sleep disorders: evidence for a causal link and therapeutic implications. *Journal of neurogastroenterology and motility*. 2010;16(1):22-9.
42. Fass R, Quan SF, O'Connor GT, Ervin A, Iber C. Predictors of heartburn during sleep in a large prospective cohort study. *Chest*. 2005;127(5):1658-66.
43. Tutuian R. Adverse effects of drugs on the esophagus. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2010;24(2):91-7.
44. Wu JC, Mui LM, Cheung CM, Chan Y, Sung JJ. Obesity is associated with increased transient lower esophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology*. 2007;132(3):883-9.
45. Schey R, Dickman R, Parthasarathy S, Quan SF, Wendel C, Merchant J, et al. Sleep deprivation is hyperalgesic in patients with gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 2007;133(6):1787-95.
46. Jaimcharyatam N, Tantipornsinchai W, Desudchit T, Gonlachanvit S. Association between respiratory events and nocturnal gastroesophageal reflux events in patients with coexisting obstructive sleep apnea and gastroesophageal reflux disease. *Sleep Med*. 2016;22:33-8.
47. Kuribayashi S, Kusano M, Kawamura O, Shimoyama Y, Maeda M, Hisada T, et al. Mechanism of gastroesophageal reflux in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2010;22(6):611-e172.
48. Yang YX, Spencer G, Schutte-Rodin S, Brensinger C, Metz DC. Gastroesophageal reflux and sleep events in obstructive sleep apnea. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013;25(9):1017-23.
49. Ing AJ, Ngu MC, Breslin AB. Obstructive sleep apnea and gastroesophageal reflux. *The American journal of medicine*. 2000;108 Suppl 4a:120s-5s.
50. Tawk M, Goodrich S, Kinasewitz G, Orr W. The effect of 1 week of continuous positive airway pressure treatment in obstructive sleep apnea patients with concomitant gastroesophageal reflux. *Chest*. 2006;130(4):1003-8.
51. 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.
52. Tamanna S, Campbell D, Warren R, Ullah MI. Effect of CPAP Therapy on Symptoms of Nocturnal Gastroesophageal Reflux among Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2016;12(9):1257-61.
53. Orr WC, Goodrich S, Wright S, Shepherd K, Mellow M. The effect of baclofen on nocturnal gastroesophageal reflux and measures of sleep quality: a randomized, cross-over trial. *Neurogastroenterol Motil*. 2012;24(6):553-9, e253.
54. Johnson DA, Orr WC, Crawley JA, Traxler B, McCullough J, Brown KA, et al. Effect of esomeprazole on nighttime heartburn and sleep quality in patients with GERD: a randomized, placebo-controlled trial. *The American journal of gastroenterology*. 2005;100(9):1914-22.
55. Mearin F, Lacy BE, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, et al. *Bowel Disorders*. *Gastroenterology*. 2016.
56. Endo Y, Shoji T, Fukudo S. Epidemiology of irritable bowel syndrome. *Annals of gastroenterology*. 2015;28(2):158-9.
57. El-Salhy M. Recent developments in the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *World journal of gastroenterology*. 2015;21(25):7621-36.
58. Kim HI, Jung SA, Choi JY, Kim SE, Jung HK, Shim KN, et al. Impact of shiftwork on irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. *J Korean Med Sci*. 2013;28(3):431-7.
59. Ghiasi F, Amra B, Sebghatollahi V, Azimian F. Association of irritable bowel syndrome and sleep apnea in patients referred to sleep laboratory. *Journal of research in medical sciences : the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*. 2017;22:72-.
60. Tu Q, Heitkemper MM, Jarrett ME, Buchanan DT. Sleep disturbances in irritable bowel syndrome: a systematic review. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29(3).

61. Chen CL, Liu TT, Yi CH, Orr WC. Evidence for altered anorectal function in irritable bowel syndrome patients with sleep disturbance. *Digestion*. 2011;84(3):247-51.
62. Fass R, Fullerton S, Tung S, Mayer EA. Sleep disturbances in clinic patients with functional bowel disorders. *The American journal of gastroenterology*. 2000;95(5):1195-2000.
63. Song GH, Leng PH, Gwee KA, Mochhala SM, Ho KY. Melatonin improves abdominal pain in irritable bowel syndrome patients who have sleep disturbances: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Gut*. 2005;54(10):1402-7.
64. Chojnacki C, Walecka-Kapica E, Lokiec K, Pawlowicz M, Winczyk K, Chojnacki J, et al. Influence of melatonin on symptoms of irritable bowel syndrome in postmenopausal women. *Endokrynol Pol*. 2013;64(2):114-20.
65. Saha L, Malhotra S, Rana S, Bhasin D, Pandhi P. A preliminary study of melatonin in irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol*. 2007;41(1):29-32.