

โรคตาที่สัมพันธ์กับภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น (Eye Diseases associated with Obstructive Sleep Apnea)

แพทย์หญิงจิราวัฒน์ สวัสดิ์วิริยะยง

ภาควิชาจักษุวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร

บทนำ

นิยามและพยาธิสรีรวิทยา

ภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น (obstructive sleep apnea/hypopnea: OSA) เป็นภาวะที่เกิดการลดลงหรือการหยุดไหลผ่านของอากาศในทางเดินหายใจส่วนบนชั่วแล้วชั่วอีกขณะหลับ โดยอาจเกิดจากการอุดกั้นแบบสมบูรณ์หรือไม่สมบูรณ์ โดยหากเป็นการอุดกั้นแบบไม่สมบูรณ์จะพบร่วมกับการกรน เนื่องจากการกรนเกิดจากการที่อากาศเคลื่อนผ่านทางเดินหายใจที่แคบลง ซึ่งมักเกิดจากการผ่อนคลายหรือหย่อนตัวของกล้ามเนื้อทางเดินหายใจส่วนบนขณะนอนหลับเช่น กล้ามเนื้อบริเวณเพดานอ่อน (soft palate) ลิ้นไก่ (uvula) ผนังคอหอย (pharyngeal wall) หรือโคนลิ้น (base of the tongue) เป็นผลให้เกิดการสั่นสะเทือนและสับัด ของกล้ามเนื้อและเนื้อเยื่ออ่อนบริเวณดังกล่าว เกิดเป็นเสียงกรน หรืออาจไม่พบร่วมกับการกรน หากเป็นการอุดกั้นแบบสมบูรณ์เนื่องจากไม่มีลมไหลผ่าน โดยตำแหน่งที่มักเกิดการอุดกั้นคือบริเวณด้านหลังเพดานอ่อน (soft palate) หรือด้านหลังโคนลิ้น (base of

the tongue) ดังนั้นจึงพบได้บ่อยในผู้ป่วยที่มีลักษณะโคนลิ้นโต คางสั้น และไขมันข้างคอหนาซึ่งทำให้ช่องหายใจหลังโคนลิ้นแคบ โดยเฉพาะผู้ป่วยที่อ้วน

นิยามภาวะหยุดหายใจ (apnea) ในผู้ใหญ่หมายถึง การหยุดหายใจนานอย่างน้อย 10 วินาที จนเกิด micro arousal หรือ full arousal แล้วฟื้นตัวตื่นขึ้นจากการหลับ โดยผู้ป่วยบางรายอาจหยุดหายใจนานถึง 2 นาที ส่วนนิยาม hypopnea นั้นหมายถึง การไหลผ่านของอากาศลดลงอย่างน้อยร้อยละ 30 นานอย่างน้อย 10 วินาทีร่วมกับการลดลงของเปอร์เซ็นต์การอิ่มตัวของออกซิเจนในเลือดอย่างน้อยร้อยละ 4 โดยจำนวนครั้งเฉลี่ยของ apnea รวมกับ hypopnea ต่อชั่วโมงการหลับ เรียกว่า apnea/hypopnea index (AHI) และจำนวนครั้งของการเกิด respiratory-related arousal ต่อชั่วโมงเรียกว่า respiratory disturbance index (RDI) ทั้งนี้สามารถตรวจวินิจฉัย OSA ได้จากการตรวจการนอนหลับ (polysomnography : PSG)^{1,2} ซึ่งระดับความรุนแรงของ OSA นั้นสามารถแบ่งตามค่า apnea-hypopnea index ได้ดังตารางแสดง1

ตารางที่ 1 แสดงการแบ่งระดับความรุนแรงของ obstructive sleep apnea-hypopnea ตามค่า apnea-hypopnea index

ระดับความรุนแรง (severity)	คะแนน (score)
ปกติ (normal)	<5
น้อย (mild)	5-15
กลาง (moderate)	15-30
มาก (severe)	>30

ระบาดวิทยา

ในปัจจุบันพบอัตราการเกิดภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น (OSA) มากขึ้นทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ พบในเพศชายมากกว่าเพศหญิง โดย OSA เป็นภาวะที่พบบ่อยในเด็กแต่ยังไม่ได้รับการวินิจฉัย โดยมากมักพบในเด็กอ้วนที่มีอาการง่วงนอนมากกว่าปกติ ในเวลากลางวัน และอาจพบร่วมกับภาวะ hyperactivity ทั้งนี้ภาวะ OSA มักพบใน Asian มากกว่า Caucasian จากการศึกษานี้ในผู้ใหญ่ชาวเอเชียแบบ systematic review พบว่าอัตราความชุกของภาวะ OSA พบได้ตั้งแต่ร้อยละ 3.7 ถึง 97.3 โดยความแตกต่างของอัตราความชุกในการศึกษานี้เกิดจากความแตกต่างกันของขนาดกลุ่มตัวอย่าง และลักษณะของประชากรกลุ่มตัวอย่าง ในบางรายงานกลุ่มประชากรตัวอย่างได้รวมถึงผู้ป่วยที่มีคะแนนความเป็นไปได้ของ OSA สูงอยู่แล้ว³

ปัจจัยเสี่ยง

ปัจจัยเสี่ยงของภาวะ OSA ได้แก่เพศชาย (สำหรับผู้ใหญ่) ผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน ประวัติครอบครัว อายุที่เพิ่มขึ้นโดยเฉพาะผู้ที่มีอายุมากกว่า 40 ปี เชื้อชาติ เช่น พบใน Asian มากกว่า Caucasian ความอ้วน การสูบบุหรี่ การดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ ผู้ที่นอนกรน ผู้ที่ขนาดเส้นรอบวงคอ (neck circumference) มากกว่า 17 นิ้วในเพศชายและมากกว่า 16 นิ้วในเพศหญิง ลักษณะโครงสร้างใบหน้า ช่องปากและคอผิดปกติ เช่น midface hypoplasia, macroglossia, low lying soft palate, enlarged tonsils and adenoids การใช้ยาบางชนิด เช่น ยานอนหลับ ยาแก้ปวดกลุ่ม opioid เป็นต้น²

ลักษณะอาการทางคลินิก

ลักษณะอาการทางคลินิกที่พบในผู้ป่วย OSA คือ มักมีอาการง่วงในเวลากลางวัน อารมณ์แปรปรวน วิตกกังวล ซึมเศร้า สมรรถภาพการเรียนรู้หรือการทำงานลดลง ความจำไม่ดี ไม่มีสมาธิ ไม่สดชื่น ปากแห้ง

อ่อนเพลีย นอนหลับไม่สนิท สะดุ้งตื่น เหงื่อออกในเวลากลางคืน ตื่นมาปัสสาวะในเวลากลางคืน ปวดศีรษะตอนเช้าหลังตื่นนอน สมรรถภาพทางเพศเสื่อม ในเด็กอาจพบภาวะ attention deficit, hyperactivity เป็นต้น โดยอาการดังกล่าวอธิบายได้จากภาวะพร่องออกซิเจน (hypoxia) จากการหยุดหายใจขณะหลับ

ภาวะ OSA เป็นปัจจัยเสี่ยงที่นำไปสู่ความผิดปกติของการทำงานของระบบต่างๆ ในร่างกาย เช่น ความผิดปกติทางจิตประสาท (neuropsychiatric disorders) ความแปรปรวนด้านพฤติกรรม (behavioral disturbances) ความผิดปกติของระบบต่อมไร้ท่อ (endocrine disorder) เช่น ภาวะดื้อต่ออินซูลิน (insulin resistance) รวมถึงความผิดปกติของระบบหัวใจและหลอดเลือด โดยหากไม่ได้รับการรักษาอาจทำให้เกิดโรคความดันโลหิตสูง (systemic hypertension) หรือทำให้โรคความดันโลหิตสูงแย่ลง ทำให้เกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ (coronary artery disease) ภาวะหัวใจล้มเหลว (congestive heart failure) ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ (cardiac arrhythmias) ภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูง (pulmonary hypertension) โรคหลอดเลือดสมอง (cerebrovascular disease) รวมทั้งโรคตาหลายชนิดดังที่จะกล่าวต่อไป²

อีกทั้งมีการรายงานผู้ป่วย OSA จาก substernal goiter ที่มาด้วย nonarteritic ischemic optic neuropathy ดังนั้นเมื่อสงสัย OSA ควรส่งตรวจ polysomnography แม้ผู้ป่วยไม่มีลักษณะทางสรีระเฉพาะแบบของผู้ป่วย OSA⁴

การรักษาผู้ป่วย OSA

การรักษาโดยการไม่ผ่าตัด นอกจากการรักษาโดยการลดน้ำหนักและออกกำลังกายแล้ว การรักษาขั้นต่อไปเริ่มจากการใช้เครื่องอัดอากาศแรงดันบวก (continuous positive airway pressure: CPAP) หากผู้ป่วยไม่สามารถทนการใช้ CPAP ได้ อาจเปลี่ยนไปใช้

bilevel positive airway pressure (BiPAP) ซึ่งสามารถปรับระดับความดันอย่างอัตโนมัติขณะหลับ หรือเปลี่ยนไปใช้ oral appliance device ตามลำดับ นอกจากนี้การให้ยา modafinil 200-400 มิลลิกรัมต่อวัน สามารถช่วยให้ผู้ป่วยตื่นตัวจากการง่วงนอนในเวลากลางวันได้⁵

การรักษาโดยการผ่าตัดจะทำเมื่อไม่ประสบความสำเร็จในการรักษาด้วยวิธีดังกล่าวข้างต้น โดยวิธีที่นิยมมากที่สุดคือในผู้ใหญ่ได้แก่ uvulopalatopharyngoplasty นอกจากนี้วิธีอื่นๆ ได้แก่ genioglossus muscle advancement with hyoid myectomy, maxillomandibular advancement osteotomy ส่วน tracheostomy เป็นทางเลือกสุดท้ายสำหรับผู้ป่วยขั้นรุนแรง ที่ล้มเหลวในทุกการรักษา นอกจากนี้การใช้วิธี somnoplasty หรือ radiofrequency volumetric tissue reduction ของเพดานอ่อนเป็นอีกทางเลือกหนึ่งของการรักษา OSA⁶

โรคตาและภาวะความผิดปกติทางตาที่สัมพันธ์กับผู้ป่วย OSA

โรคตาที่พบร่วมกับภาวะ OSA อธิบายได้จากภาวะพร่องออกซิเจน (hypoxia) จากการหยุดหายใจ รวมถึงโรคตาที่เกิดจากการรักษาภาวะ OSA ด้วยเครื่องอัดอากาศแรงดันบวก (continuous positive airway pressure; CPAP) เห็นได้จากการศึกษาของ Simaraj P และคณะ⁷ ได้รายงานผู้ป่วยชายไทยอายุ 46 ปี ตรวจพบ choroidal effusion ในตาข้างซ้าย หลังใช้ CPAP เพื่อรักษา OSA เป็นเวลา 1 เดือน และพบว่า choroidal effusion นั้นหายไปหลังจากหยุดยาสเตียรอยด์ร่วมกับหยุดใช้ CPAP เป็นเวลา 1 สัปดาห์

จากการรวบรวมข้อมูลพบว่ามียหลายรายงานที่กล่าวถึงโรคและความผิดปกติทางตาที่พบในผู้ป่วย OSA ดังนี้

Floppy eyelid syndrome

ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะตรวจพบเปลือกตาพลิกออกได้ง่ายกว่าปกติ มักมีอาการเคืองตา น้ำตาไหล ตามัวลง โดยอาการมักจะแย่ลงตอนตื่นนอน ผู้ป่วยอาจให้ประวัติว่าเปลือกตาพลิกออกได้เองระหว่างหลับซึ่งทำให้เยื่อตาส่วน tarsal conjunctiva อาจรวมถึงต่อมน้ำตาไหลออกมา มากกว่าปกติ (lacrimal gland prolapse) และตาข้างที่เป็นมักจะสัมพันธ์กับข้างที่ผู้ป่วยนอนตะแคงทับ โดยหากเป็น 2 ตาพบได้ในผู้ป่วยที่นอนตะแคงสลับข้างหรือนอนคว่ำ⁸ นอกจากนี้อาจพบร่วมกับ อาการหนังตาตกเล็กน้อย (mild ptosis) ขนตาเก (trichiasis) เยื่อตาอักเสบชนิด papillary conjunctivitis⁹ โดยการศึกษาของ McNab¹⁰ ได้อธิบายกลไกการเกิด papillary conjunctivitis ที่เป็นไปได้ ว่าอาจเกิดจากการเกิดซ้ำของ mechanical trauma เช่น เปลือกตาถูกับหมอนหรือเตียงขณะนอนหลับ

การศึกษาในผู้ป่วย OSA ชาวเอเชียพบว่า ตรวจพบ floppy eyelid syndrome รวมทุกระดับความรุนแรง และ lacrimal gland prolapse ร้อยละ 53 และ 41 ตามลำดับ³ ในขณะที่บางการศึกษา ตรวจพบ floppy eyelid syndrome ในผู้ป่วย OSA ร้อยละ 58 และ 4.511 โดยความชุกที่แตกต่างกันนั้นอาจขึ้นกับกลุ่มประชากรที่ศึกษา และระดับความรุนแรงของภาวะ OSA ที่ต่างกัน อีกทั้งยังมีการศึกษา ที่ตรวจพบภาวะ OSA ร้อยละ 84.4 ในผู้ป่วย floppy eyelid syndrome ทำให้สนับสนุนสมมติฐานความเกี่ยวข้องกันของภาวะ OSA กับ floppy eyelid syndrome มากขึ้น¹²

พยาธิสรีรวิทยาของภาวะ OSA และ floppy eyelid syndrome

สาเหตุที่อธิบายความสัมพันธ์ระหว่าง floppy eyelid syndrome และ ภาวะ OSA ยังไม่สามารถสรุปได้

แน้ซัด มีการศึกษาทางจุลพยาธิวิทยา (histopathology) ที่แสดงให้เห็นถึงการลดลงของเส้นใยอีลาสติน (elastin fiber)¹³ รวมถึงการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ที่ทำหน้าที่สลายเส้นใยอีลาสติน (elastin-degrading enzymes) ที่เปลือกตาชั้น tarsal plate ของผู้ป่วย floppy eyelid syndrome¹⁴ และมีการศึกษาที่แสดงให้เห็นถึงการลดลงของเส้นใยอีลาสตินในลิ้นไก่ (uvula) ของผู้ป่วย OSA ที่เข้ารับการผ่าตัด uvulopharyngoplasty ซึ่งอาจทำให้เชื่อมโยงถึงความสัมพันธ์ระหว่างภาวะ OSA และ floppy eyelid syndrome¹⁵⁻¹⁶

ทั้งนี้มีการศึกษาของ Mojon และคณะ¹⁷ ที่รายงานถึงอัตราการเกิด floppy eyelid syndrome ว่าสัมพันธ์เชิงบวกกับค่า respiratory disturbance index (RDI) ของผู้ป่วย อีกทั้งมีการศึกษาของ McNab และ

คณะ¹⁷ ที่รายงานว่าอาการของ floppy eyelid syndrome ในช่วงที่ผู้ป่วยนอนตะแคงทับมักจะมีอาการมากกว่า ช่วยสนับสนุนทฤษฎีการเกิด floppy eyelid syndrome ที่อธิบายว่าเกิดจากท่านอนที่ทำให้เกิด mechanical trauma ต่อดวงตา ร่วมกับเกิดจากภาวะของการอักเสบของเนื้อเยื่อ เนื่องจากการขาดออกซิเจน (ischemia) สลับกับการเกิด reperfusion ในช่วงหยุดหายใจขณะหลับ

ความสัมพันธ์ระหว่าง floppy eyelid syndrome และภาวะ OSA สนับสนุนโดยการศึกษาของ McNab¹⁸ ซึ่งได้รายงานผู้ป่วยที่อาการของ floppy eyelid syndrome ดีขึ้นหรือหายไปหลังจากการรักษาภาวะ OSA ในขณะที่ McNab¹⁰ ได้รายงานการกลับเป็นซ้ำของ floppy eyelid syndrome ที่รักษาด้วยการผ่าตัด floppy eyelid syndrome อย่างเดียว แต่ไม่ได้รักษาภาวะ OSA



ภาพที่ 1 แสดง floppy eyelid syndrome ที่พบร่วมกับ papillary conjunctivitis ของ upper tarsal conjunctiva ในผู้ป่วย OSA

Ocular surface diseases

มีการศึกษาที่รายงานถึงภาวะตาแห้งในกลุ่มผู้ป่วย OSA จากการวัด Schirmer test และ tear film break up time (TBUT) พบว่าภาวะตาแห้งจะมากขึ้นในผู้ป่วยที่มีค่า apnea/hypopnea index (AHI) ที่เพิ่มขึ้น กล่าวคือความรุนแรงของภาวะตาแห้งจะมากขึ้นตามระดับความรุนแรงของภาวะ OSA¹⁹ รวมทั้งจากการ

ศึกษาของ Hirunwiwatkul P และคณะ³ ได้รายงานถึงกลุ่มผู้ป่วย OSA ชาวไทย 100 คนที่ตรวจพบอัตราความชุกที่เพิ่มขึ้นของ ocular surface diseases โดยพบมี อาการตาแห้งร้อยละ 37 floppy eye lid syndrome ร้อยละ 53 การไม่เสถียรของน้ำตา (tear film instability) ร้อยละ 73 การย้อมติดสีฟลูออเรสซินที่เยื่อตาและกระจกตา (conjunctival and corneal fluorescein staining)

ร้อยละ 40 และพบความผิดปกติของเซลล์กระจกตาชั้นใน (abnormal corneal endothelium) ร้อยละ 4 อีกทั้งนอกจากความผิดปกติของ ocular surface แล้ว การศึกษานี้ยังรายงานถึงอัตราความชุกที่เพิ่มมากขึ้นของต้อหิน (ทั้งแบบมุมเปิดและแบบความดันตาปกติ) คือ ร้อยละ 9 เมื่อเทียบกับอัตราความชุกในประชากรไทย แต่เนื่องจากการศึกษาแบบ cross-section ยังขาดกลุ่มควบคุม จึงอาจมีปัจจัยกวนอื่นร่วมด้วย

พยาธิสรีรวิทยาของภาวะ OSA และ ocular surfaces diseases

กลไกทางพยาธิสรีรวิทยาอาจอธิบายได้ว่า เมื่อผู้ป่วยมีค่า apnea-hypopnea index (AHI) เพิ่มขึ้น จะพบมีภาวะ mechanical stress ภาวะของการขาดออกซิเจน และภาวะของการอักเสบของ ocular surface ที่มากขึ้น ส่งผลให้เกิดการลดลงของต่อมไขมัน meibomian และเซลล์สร้างเมือกที่เยื่อบุตา (conjunctival goblet cell) ทำให้คุณภาพและปริมาณของน้ำตาลดลง รวมถึงเวลาการแตกตัวของน้ำตาสั้นลง (short tear film break up time)¹⁹

การใช้เครื่องอัดอากาศแรงดันบวก (continuous positive airway pressure : CPAP) เพื่อรักษาภาวะ OSA นั้น มีรายงานว่าเมื่อใช้รักษาต่อเนื่องอย่างน้อย 1 ปี สามารถช่วยลดอาการเคืองตา ภาวะตาแห้ง ลดการเกิด และระดับความรุนแรงของ floppy eyelid syndrome ได้²⁰

โรคต้อหิน (glaucoma)

ความดันลูกตาสสูงเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญและเป็นที่ยอมรับมากที่สุดในการทำให้เกิดและลุกลามของโรคต้อหิน นอกจากนี้ปัจจัยเสี่ยงอื่นได้แก่ อายุที่มากขึ้น (>40 ปี) ประวัติครอบครัว เชื้อชาติ กระจกตาบาง (thinner central cornea) สายตาสั้นหรือยาวมาก

รวมทั้งสาเหตุทุติยภูมิอื่น เช่นจากการใช้ยาสเตียรอยด์ เบาหวานขึ้นจอประสาทตา การติดเชื้อ ต้อกระจกสุก หรือจากอุบัติเหตุ เป็นต้น

นอกจากนี้ยังมีหลายการศึกษาที่รายงานถึงความสัมพันธ์ระหว่างโรคต้อหินและภาวะ OSA โดย Walsh และ Montplaisir รายงานครั้งแรกในปีค.ศ. 1982²¹ ถึงความสัมพันธ์ระหว่างโรคต้อหินและภาวะ OSA ในผู้ป่วย 5 รายในครอบครัวเดียวกันแต่คนละ generation (familial glaucoma) และต่อมาได้มีการศึกษาที่รายงานอัตราความชุกของโรคต้อหินมุมเปิดในผู้ป่วย OSA ว่าพบร้อยละ 7.2 ถึงร้อยละ 27 เมื่อเทียบกับร้อยละ 2 ในประชากรทั่วไป²²⁻²⁴ ในขณะที่รายงานอัตราความชุกของภาวะ OSA ในผู้ป่วยโรคต้อหินมุมเปิดว่าพบร้อยละ 27.3 เมื่อเทียบกับร้อยละ 4 ในประชากรทั่วไป²⁵

อีกทั้งยังมีการศึกษาที่รายงานถึงความสัมพันธ์เชิงบวกระหว่างระดับความรุนแรงของภาวะ OSA (จากการวัด apnea-hypopnea index: AHI) และระดับของการสูญเสียลานสายตา รวมทั้งความสัมพันธ์เชิงลบระหว่างระดับความรุนแรงของภาวะ OSA และความหนาชั้นใยประสาทตาของจอตา (retinal nerve fiber layer)²⁶⁻²⁷

ในเรื่องความสัมพันธ์ระหว่างภาวะ OSA และระดับความดันลูกตานั้น Karakucuk และคณะ²⁸ ได้รายงานถึงความสัมพันธ์เชิงบวกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่าง apnea-hypopnea index (AHI) และระดับความดันลูกตา ในขณะที่ Bendel และคณะ²⁴ พบว่าไม่มีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อีกทั้งยังมีการศึกษาที่รายงานความชุกที่เพิ่มขึ้นของ OSA จากการตรวจ polysomnography (PSG) ในผู้ป่วยต้อหินชนิดความดันลูกตปกติ (normo-tension glaucoma) เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [ร้อยละ 41.7 (10 คนจาก 24 คน), ร้อยละ 12.5 (3 คนจาก 24 คน) ตามลำดับ, $p < (0.05)$]

พยาธิสรีรวิทยาของภาวะ OSA และโรคต้อหิน (glaucoma)

Ocular perfusion pressure and ischemia

ความสัมพันธ์ระหว่างความดันโลหิตในเวลากลางคืน (nocturnal blood pressure) โรคต้อหินและภาวะ OSA ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด อาจอธิบายได้ว่าในผู้ป่วย OSA มีการทำงานเพิ่มขึ้นของระบบประสาท sympathetic ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของความดันโลหิตในเวลากลางคืน (nocturnal hypertension) ซึ่งทำให้ผนังชั้นในของเส้นเลือดแดงทำงานผิดปกติ (endothelial dysfunction) จึงทำให้เกิดการลดลงของเลือดที่ไปเลี้ยงบริเวณขั้วประสาทตาและโดยรอบ ส่งผลให้เพิ่มโอกาสในการเกิดโรคต้อหิน²⁹

นอกจากนี้ภาวะการขาดออกซิเจน (hypoxia) ในผู้ป่วย OSA เป็นลักษณะที่มีการขาดออกซิเจนสลับกับการมี reperfusion เป็นช่วง (episodic hypoxia) ทำให้เกิดการลดลงของเลือดที่ไปเลี้ยงบริเวณขั้วประสาทตาและการทำงานของผนังชั้นในของเส้นเลือดแดงผิดปกติ (endothelial dysfunction) กลไกการเกิดพยาธิ-สภาพ อาจเทียบเคียงได้กับผลการศึกษาของ Collaborative Normal Tension Glaucoma Study³⁰ ที่รายงานว่า ภาวะของการขาดออกซิเจนของขั้วประสาทตาจากการหดเกร็งของเส้นเลือดแดง (vasospasm-mediated ischemia) ในผู้ป่วยไมเกรนนั่น เป็นปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดการลุกลามของโรคต้อหิน

Inflammation and oxidative stress

ภาวะของการขาดออกซิเจน (hypoxia) ในผู้ป่วย OSA เป็นลักษณะที่มีการขาดออกซิเจนสลับกับการมี reperfusion เป็นช่วง (episodic hypoxia) ซึ่งก่อให้เกิดการเพิ่มขึ้นของการอักเสบและ oxidative stress ประกอบกับการศึกษาของ Liu และคณะ³¹ ที่ได้

รายงานถึงความสัมพันธ์ระหว่างการเพิ่มขึ้นชั่วคราวของความดันลูกตา (short-term elevation IOP) ที่ทำให้เกิด oxidative stress และการอักเสบเพิ่มขึ้น ส่งผลให้เกิดการตายของ retinal ganglion cell (RGC) จึงเทียบเคียงได้ว่า oxidative stress ที่เพิ่มขึ้นในผู้ป่วย OSA สามารถทำให้เกิดการตายของ retinal ganglion cell (RGC) และทำให้เกิดต้อหินชนิดความดันลูกตาปกติ (normo-tension glaucoma) ได้เช่นกัน

อย่างไรก็ตามการศึกษาของ Christou และคณะ³² แสดงให้เห็นว่า oxidative stress ลดลงได้ในผู้ป่วย OSA หลังได้รับการรักษาด้วยการใช้เครื่องอัดอากาศแรงดันบวก (continuous positive airway pressure: CPAP)

Mitochondrial function

การลดลงของเลือดที่ไปเลี้ยงเส้นประสาทตาทำให้การทำงานของไมโทคอนเดรีย (mitochondria) เสื่อมลง ส่งผลให้เส้นประสาทตาโดนทำลายได้ง่ายขึ้น เช่น โคนทำลายจากความดันลูกตาที่สูงขึ้น แสงหรือสารอักเสบเป็นต้น อันก่อให้เกิดโรคต้อหินตามมาได้ ซึ่งยังต้องศึกษาต่อไปว่ามีผลมากน้อยเพียงใด³¹

Central Serous Chorioretinopathy (CSCR)

จากการศึกษาของ Leveque และคณะ³³ ได้รายงานผลการศึกษาแบบ retrospective case-control โดยใช้ Berlin Sleep Questionnaire พบว่าร้อยละ 58.6 ของผู้ป่วย CSCR เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดภาวะ OSA เทียบกับ ร้อยละ 31 ในกลุ่มควบคุมที่เทียบอายุและเพศเดียวกัน (age-and sex-matched controls) ในขณะที่การศึกษาของ Kloos และคณะ³⁴ รายงานการตรวจพบผู้ป่วย CSCR ที่มีผล polysomnography (PSG) เข้าได้กับ OSA ถึงร้อยละ 22

พยาธิสรีรวิทยาของภาวะ OSA และ CSCR

ผู้ป่วย OSA มี adrenergic activity ที่สูงกว่าคนทั่วไป ซึ่งการเพิ่มขึ้นของ norepinephrine และ epinephrine นี้เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของการเกิด CSCR อีกทั้ง Jain และคณะ³⁵ ได้รายงานผู้ป่วย OSA รายแรกที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น bilateral CSCR ซึ่งเป็นผู้ป่วยชายอายุ 45 ปี และ bilateral CSCR นั้นหายไปภายใน 1 สัปดาห์หลังจากการใช้เครื่องอัดอากาศแรงดันบวก (continuous positive airway pressure: CPAP) เพื่อรักษาภาวะ OSA ซึ่งการดำเนินโรคของ CSCR นั้นโดยปกติสามารถหายได้เองภายใน 6 เดือนเมื่อรักษาสาเหตุ

Retinal nerve fiber layer thinning

การศึกษาของ Shiba และคณะ³⁶ ได้รายงานในปี ค.ศ. 2014 ถึงลักษณะเฉพาะของจอประสาทตาเสื่อมในผู้ป่วย OSA ว่ามีการบางลงของชั้นใยประสาทที่จอประสาทตาด้าน nasal (nasal retinal nerve fiber layer : nasal RNFL) จากการวัดด้วยการถ่ายภาพตัดขวางของจอประสาทตาด้วยเครื่องตรวจวิเคราะห์ชั้นจอประสาทตา (optical coherence tomography: OCT) เช่นเดียวกันกับการศึกษาของ C Xin และคณะ³⁷ ซึ่งได้รายงานในปีเดียวกัน ถึงการบางลงของโฟเวีย (fovea) และจุดรับภาพ (macula) ด้าน nasal รวมถึงการบางลงของคอร์รอยด์ตำแหน่งใต้ชั้นโฟเวีย (subfoveal choroid) และด้าน nasal

พยาธิสรีรวิทยาของภาวะ OSA และ retinal nerve fiber layer thinning

กลไกทางพยาธิสรีรวิทยาอาจอธิบายได้จากการเกิดภาวะ nocturnal intermittent hypoxia และ reoxygenation ในผู้ป่วย OSA อาจทำให้เลือดที่มาเลี้ยงจอประสาทตาและคอร์รอยด์ (choroid) ลดลง และสาเหตุที่ชั้นใยประสาทที่จอประสาทตาด้าน nasal

(nasal RNFL) บางลงอย่างมีนัยสำคัญกว่าด้านอื่นอาจเป็นเพราะความหนาของด้าน nasal บางกว่าด้านอื่นอยู่เดิม³⁸ อย่างไรก็ตามการศึกษาเพิ่มเติมในกลุ่มผู้ป่วยที่ใหญ่ขึ้นอาจทำให้เห็นความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของความหนาชั้นใยประสาทที่จอประสาทตา (RNFL) ด้านอื่นระหว่างคนปกติและผู้ป่วย OSA มากขึ้น

ภาวะหลอดเลือดดำจอประสาทตาอุดตัน (retinal vein occlusion)

Chao K และคณะ³⁹ ได้รายงานในปี ค.ศ. 2012 ถึงผลการศึกษาแบบ retrospective nonrandomized, matched-control cohort จาก database ในไต้หวัน เพื่ออธิบายความสัมพันธ์ระหว่างผู้ป่วย OSA และภาวะหลอดเลือดดำจอประสาทตาอุดตัน (retinal vein occlusion) โดยผลการศึกษาพบว่า จากกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 35,634 รายเมื่อตรวจติดตามเป็นระยะเวลาเฉลี่ย 3.72 ปี พบ 13 รายในกลุ่มผู้ป่วย OSA เกิดภาวะหลอดเลือดดำจอประสาทตาอุดตัน (retinal vein occlusion) ซึ่งคิดเป็นร้อยละ 0.22 โดยจากการวิเคราะห์พบว่าผู้ป่วยกลุ่ม OSA มีความเสี่ยงสูงเป็น 1.94 เท่าในการเกิดภาวะหลอดเลือดดำจอประสาทตาอุดตัน (retinal vein occlusion) เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม (95% confidence interval, 1.03 ถึง 3.65, p=0.041)

พยาธิสรีรวิทยาของภาวะ OSA และ retinal vein occlusion

กลไกทางพยาธิสรีรวิทยาอาจอธิบายได้จากการลดลงของเลือดที่มาเลี้ยงหลอดเลือดดำที่จอประสาทตา จากภาวะของการขาดออกซิเจนและการเพิ่มความดันในกะโหลกศีรษะในช่วงเวลากลางคืน

Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION)

การศึกษาของ Mojon และคณะ⁴⁰ รายงานอัตราการชุกของภาวะ OSA ในผู้ป่วย NAION สูงถึงร้อยละ 71 ซึ่งอาจเป็นสาเหตุที่อธิบายได้ว่าเหตุใดผู้ป่วย NAION ร้อยละ 75 จึงมีอาการตามัวหลังจากตื่นนอนตอนเช้า ในขณะที่การศึกษาของ Palombi และคณะ⁴¹ รายงานอัตราการชุกของภาวะ OSA ในผู้ป่วย NAION สูงมากกว่า โดยพบถึงร้อยละ 89 อีกทั้งมีการศึกษาที่รายงานว่าภาวะ OSA เพิ่มความเสี่ยงสำหรับการเกิด NAION ด้วย odds ratio 2.62 (95% CI 1.03 ถึง 6.60) หลังปรับค่าสำหรับ medical comorbidities อื่นแล้ว⁴² ดังนั้นในผู้ป่วย NAION ที่มีอาการของ OSA ควรได้รับการตรวจ polysomnography ด้วย

พยาธิสรีรวิทยาของภาวะ OSA และ NAION

กลไกทางพยาธิสรีรวิทยาอาจอธิบายได้จากการที่ภาวะ OSA ทำให้เกิดความดันโลหิตแปรปรวนซึ่งอาจเกิดจากการไม่สมดุลกันระหว่าง nitric oxide และ endothelin ส่งผลให้เกิดการลดลงของเลือดที่ไปเลี้ยงหัวใจและประสาทตา จากการเสีย autoregulation 43-44 รวมทั้งเกิดจากการทำลายหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงหัวใจและประสาทตาโดยตรงจากภาวะของการขาดออกซิเจน⁴³ ทั้งนี้มีผลการศึกษาที่พบว่าการรักษาภาวะ OSA ช่วยลดความเสี่ยงของการเกิดและกลับเป็นซ้ำของ NAION ได้⁴⁴

Idiopathic Intracranial Hypertension (IIH)

Idiopathic Intracranial Hypertension (IIH) หรือ pseudotumor cerebri เป็นภาวะที่มักพบในผู้ป่วยหญิงที่อ้วนและอายุน้อย โดยหากพบในผู้ป่วยชายให้สงสัยภาวะ OSA ร่วมด้วย โดยจากการศึกษาของ Fraser และคณะ⁴⁵ พบว่า odds ratio ของผู้ป่วย OSA ที่มีโอกาสเกิด IIH เท่ากับ 17.4 โดยที่อัตราการชุกของ OSA ในเพศหญิงที่มี IIH ยังคงน้อยกว่าเพศชายอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁴⁶

พยาธิสรีรวิทยาของภาวะ OSA และ IIH

กลไกทางพยาธิสรีรวิทยาอาจอธิบายได้จากภาวะ nocturnal hypercapnia ในผู้ป่วย OSA ส่งผลให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือดดำในสมองส่วนซีรีบรัม (cerebral venous dilatation) ทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของความดันในกะโหลกศีรษะ (increased intracranial pressure) และข้ออักเสบตาขาว (papilledema) หรืออีกทฤษฎีหนึ่งอาจอธิบายได้จาก การหายใจออกอย่างแรง (forced expiration) ไปกระแทกกล่องเสียงที่ปิดอยู่อาจทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของความดันหลอดเลือดดำในกะโหลกศีรษะ (intracranial venous pressure)

ยังไม่มีการศึกษาแน่ชัดในการนำเครื่องอัดอากาศแรงดันบวก (continuous positive airway pressure: CPAP) มาใช้รักษาภาวะ IIH ในผู้ป่วย OSA อย่างไรก็ตามพบว่ามีรายงานผู้ป่วย OSA ที่มี papilledema และสามารถหายได้หลังการรักษาด้วย CPAP^{3, 47-50}

สรุป

ภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น (obstructive sleep apnea/hypopnea : OSA) ทำให้เกิดความผิดปกติทางร่างกายและจิตประสาทหลายประการที่อาจก่อให้เกิดความพิการหรือเสียชีวิตได้หากไม่ได้รับการรักษา รวมทั้งทำให้เกิดความผิดปกติและโรคตาหลายอย่างตั้งแต่เปลือกตา ลุกตาส่วนหน้า ไปจนถึงโรคต้อหินและความผิดปกติทางจักษุประสาท การรักษาภาวะ OSA อาจทำให้ความผิดปกติทางตาและโรคตาบางอย่างดีขึ้น ที่สำคัญคือ ภาวะ OSA เป็นภาวะที่สามารถป้องกันและรักษาได้ก่อนที่จะนำไปสู่ความผิดปกติขั้นรุนแรง ดังนั้นจึงมีความสำคัญที่จักษุแพทย์ควรตระหนักถึงและส่งตรวจเพื่อคัดกรองภาวะ OSA เช่นเดียวกันกับแพทย์ผู้รักษา OSA ควรตระหนักถึงความผิดปกติทางตาที่อาจเกิดขึ้นได้และส่งตรวจตาอย่างน้อยปีละ 1 ครั้งเพื่อประโยชน์สูงสุดของผู้ป่วย

เอกสารอ้างอิง

1. Waller EA, Bendel RE, Kaplan J. Sleep disorders and the eye. *Mayo Clin Proc* 2008;83:1251-1261.
2. Teofilo Lee-Chiong. *Somnology Jr: CreateSpace Independent Publishing Platform*; 2010
3. Hirunwiwatkul P, Vilavun P, Sothornwit N, Rojana Pongpun P, Sawatdiwithayong J, Hirunwiwatkul Pr. Eye diseases associated with obstructive sleep apnea syndrome in an Asian population. *Asian Biomedicine* 2010;4:645-650.
4. Blaivas AJ, Uddin F. Obstructive sleep apnea caused by substernal goiter presenting as nonarteritic ischemic optic neuropathy. *Sleep Breath* 2013;17:469-471
5. Black JE, Hirshkowitz M. Modafinil for treatment of residual excessive sleepiness in nasal continuous positive airway pressure-treated obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Sleep* 2005;28:464-471.
6. Powell NB, Riley RW, Troell RJ, et al. Radiofrequency volumetric tissue reduction of the palate in subjects with sleep-disordered breathing. *Chest* 1998;113:1163-1174
7. Simaraj P, Preechawat P. Choroidal effusion following continuous positive airway pressure treatment. *J Med Assoc Thai* 2009;92:987-989.
8. McNab AA. Floppy eyelid syndrome and obstructive sleep apnea. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 1997;13: 98-114.
9. Leibovitch I, Selva D. Floppy eyelid syndrome: clinical features and the association with obstructive sleep apnea. *Sleep Med* 2006;7:117-122. Epub 2006 Feb 3.
10. McNab AA. The eye and sleep apnea. *Sleep Med Rev* 2007;11:269-276.
11. Harrison W, Pence N, Kovacich S. Anterior segment complications secondary to continuous positive airway pressure machine treatment in patients with obstructive sleep apnea. *Optometry* 2007;78:352-355.
12. Muniesa MJ, Huerva V, Sanchez-de-la-Torre M, Martinez M, Jurjo C, Barbe F. The relationship between floppy eyelid syndrome and obstructive sleep apnoea. *Br J Ophthalmol* 2013;97: 1387-1390.
13. Netland PA, Sugrue SP, Albert DM, et al. Histopathologic features of the floppy eyelid syndrome involvement of tarsal elastin. *Ophthalmology* 1994;101:174-181.
14. Schlotzer-Schrehardt U, Stojkovic M, Hofmann-Rummenlt C, et al. The pathogenesis of floppy eyelid syndrome: involvement of matrix metalloproteinases in elastic fiber degradation. *Ophthalmology* 2005;112:694-696
15. Robert PY, Adenis JP, Tapie P, et al. Eyelid hyperlaxity and obstructive sleep apnea (O.S.A) syndrome. *Eur J Ophthalmol* 1997;7:211-215.
16. Abdal H, Pizzimenti JJ, Purvis CC. The eye in sleep apnea syndrome. *Sleep Med* 2006;7:107-115.
17. Mojon DS, Goldblum D, Fleischhauer J, Chiou AG, Frueh BE, Hess CW, et al. Eyelid, conjunctival and corneal findings in sleep apnea syndrome. *Ophthalmology* 1999;106:1182-1185.
18. McNab AA. Reversal of floppy eyelid syndrome with treatment of obstructive sleep apnea. *Clin Exp Ophthalmol* 2000; 28:125-126.

19. Acar M, Firat H, Acar U, Ardic S. Ocular surface assessment in patients with obstructive sleep apnea- hypopnea syndrome. *Sleep Breath* 2013; 17:583-588.
20. Acar M, Firat H, Yuceege M, Ardic S. Long-term effects of PAP on ocular surface in obstructive sleep apnea syndrome. *Can J Ophthalmol* 2014; 49:217-221.
21. Walsh JT, Montplaisir J. Familial glaucoma with sleep apnoea: a new syndrome? *Thorax* 1982; 37:845-849.
22. Mojon DS, Hess CW, Goldblum D, Bohnke M, Korner F, Mathis J. Primary open-angle glaucoma is associated with sleep apnea syndrome. *Ophthalmologica* 2000;214:115-118.
23. Mojon DS, Hess CW, Goldblum D, Fleischhauer J, Koerner F, Bassetti C, et al. High prevalence of glaucoma in patients with sleep apnea syndrome. *Ophthalmology* 1999;106:1009-1012.
24. Bendel RE, Kaplan J, Heckman M, Fredrickson PA, Lin SC. Prevalence of glaucoma in patients with obstructive sleep apnoea- a cross-sectional case-series. *Eye (Lond)* 2008;22:1105-1109.
25. Onen SH, Mourioux F, Berramdane L, Dascotte JC, Kulik JF, Rouland JF. High prevalence of sleep-disordered breathing in patients with primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand* 2000;78:638-641.
26. Lin PW, Friedman M, Lin HC, Chang HW, Pulver TM, Chin CH. Decreased retinal nerve fiber layer thickness in patients with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011;249:585-593.
27. Lin PW, Friedman M, Lin HC, Chang HW, Wilson M, Lin MC. Normal tension glaucoma in patients with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *J Glaucoma* 2010; DOI:10.1097/IJG.0b013e3181f3eb81.
28. Karakucuk S, Goktas S, Aksu M, Ergogan N, Demirci S, Oner A, et al. Ocular blood flow in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246:129-134.
29. Caprioli J, Coleman AL. Perspective: blood pressure, perfusion pressure and glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2010;149:704-712.
30. Drance S, Anderson D, Schulzer M. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. Risk factors for progression of visual field abnormalities in normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2001;131:699-708.
31. Liu Q, Ju WK, Crowston JG, et al. Oxidative stress is an early event in hydrostatic pressure induced retinal ganglion cell damage. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:4580-4589.
32. Christou K, Kostikas K, Pastaka C, Tanou K, Antoniadou I, Gourgoulis KI. Nasal continuous positive airway pressure treatment reduces oxidative stress in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med* 2009;10:87-94.
33. Leveque TK, Yu L, Musch DC, Chervin RD, Zacks DN. Central serous chorioretinopathy and risk for obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2007; 11:253-257.

34. Kloos P, Laube I, Thoelen A. Obstructive sleep apnea in patients with central serous chorioretinopathy. *Graefes Arch Clin Ophthalmol* 2008;246:1225-1228.
35. Jain AK, Kaines A, Schwartz S. Bilateral central serous chorioretinopathy resolving rapidly with treatment for obstructive sleep apnea. *Graefes Arch Clin Ophthalmol* 2010;248:1037-1039.
36. Shiba T, Takahashi M, Sato Y, Onoda Y, Hori Y, Sugiyama T, et al. Relationship between severity of obstructive sleep apnea syndrome and retinal nerve fiber layer thickness. *Am J Ophthalmol* 2014;157:1202-1208.
37. Xin C, Wang J, Zhang W, Wang L, Peng X. Retinal and choroidal thickness evaluation by SD-OCT in adults with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAS). *Eye* 2014;28:415-421.
38. Kanamori A, Escano MF, Eno A, et al. Evaluation of the effect of aging on retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography. *Ophthalmologica* 2003;217:273-278.
39. Chou K, Huang C, Tsai D, Chen Y, Perng D, Shiao G, et al. Sleep apnea and risk for retinal vein occlusion: A nationwide population-based study of Taiwanese. *Am J Ophthalmol* 2012;154:200-205.
40. Mojon DS, Hedges TR 3rd, Ehrenberg B, Karam EZ, Goldblum D, Abou-Chebl A, et al. Association between sleep apnea syndrome and nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Arch Ophthalmol* 2002;120:601-605.
41. Palombi K, Renard E, Levy P, Chiquet C, Deschaux Ch, Romanet JP, et al. Non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy is nearly systematically associated with obstructive sleep apnoea. *Br J Ophthalmol* 2006; 90:879-882.
42. Li J, McGwin G Jr, Vaphiades MS, Owsley C. Non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy and presumed sleep apnoea syndrome screened by the Sleep Apnea scale of the Sleep Disorders Questionnaire (SA-SDQ). *Br J Ophthalmol* 2007;91:1524-1527.
43. Mojon DS, Mathis J, Zulauf M, Koerner F, Hess CW. Optic neuropathy associated with sleep apnea syndrome. *Ophthalmology* 1998;105:874-877.
44. Grover Dp. Obstructive sleep apnea and ocular disorders. *Curr Opin Ophthalmol* 2010;21:454-458.
45. Fraser JA, Bruce BB, Rucker J, Fraser LA, Atkins EJ, Newman NJ, Biouesse V. Risk factors for idiopathic intracranial hypertension in men: a case-control study. *J Neurol Sci* 2010;290:86-89.
46. Marcus DM, Lynn J, Miller JJ, Chaudhary O, Thomas D, Chaudhary B. Sleep disorders: a risk factor for pseudotumor cerebri? *J Neuro-Ophthalmol* 2001;21:121-123.
47. Wolin MJ, Brannon WL. Disk edema in an overweight woman. *Surv Ophthalmol* 1995;39:307-314.
48. Purvin VA, Kawasaki A, Yee RD. Papilledema and obstructive sleep apnea syndrome. *Arch Ophthalmol* 2000;118:1626-1630.
49. Lee AG, Golnik K, Kardon R, et al. Sleep apnea and intracranial hypertension in men. *Ophthalmology* 2002;109:482-485.
50. Lee AG. Three questions on the role of sleep apnea syndrome in optic disc edema. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1225.