

การตรวจอัลตราซาวด์ลิ้นสำหรับการวินิจฉัยโรคหยุดหายใจขณะหลับชนิดอุดกั้น : การศึกษาแบบในโรงพยาบาลบางพลี

Submental ultrasonography for diagnosing obstructive sleep apnea : a study in Banplee Hospital

ธนวัฒน์ เต็งศิริโกมล, พ.บ.

Tanawat Dtengsirikomol, M.D.

Abstract

Background : Obstructive sleep apnea (OSA) is a common disease associated with an increased risk of cardiovascular disease. However, polysomnography, the gold standard diagnostic tool, is usually limited in availability. Submental ultrasonography is an alternative tool for diagnosing OSA.

Objectives : This study aims to determine the diagnostic utility of submental ultrasonography for the diagnosis and severity assessment of obstructive sleep apnea.

Methods : This study design was based on a prospective cohort study. Patients undergoing type 1 polysomnography were prospectively recruited for tongue ultrasound. The study population was divided into mild OSA and moderate-to-severe OSA groups. Ultrasonic parameters were analyzed to differentiate the two patient groups.

Results : A total of 49 participants, ten with mild OSA and 39 with moderate-to-severe OSA, constitute the study population. We found that the retropalatal distance of greater than 40.3 millimeters distinguishes

these two groups of OSA (sensitivity 90.0% and specificity 79.5%).

Conclusion : Evaluation of OSA severity can be performed by tongue ultrasound; a retropalatal distance greater than 40.3 millimeters is the best parameter to predict moderate-to-severe OSA.

Keywords : Obstructive sleep apnea, Tongue ultrasound

บทคัดย่อ

ที่มาของปัญหา : โรคหยุดหายใจขณะหลับชนิดอุดกั้นเป็นโรคที่พบได้บ่อย เพิ่มความเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดเนื่องจากสถานบริการตรวจการนอนหลับมีจำกัด จึงควรมีการตรวจวิธีอื่นทดแทน

วัตถุประสงค์ : นำอัลตราซาวด์มาใช้ตรวจเพื่อวินิจฉัย และแยก ระดับความรุนแรงของโรคหยุดหายใจขณะหลับชนิดอุดกั้น

วิธีการศึกษา : การศึกษาแบบไปข้างหน้า (Prospective cohort study) นำผู้ป่วยที่ต้องเข้ารับการตรวจการนอนหลับชนิดที่ 1 มาตรวจอัลตราซาวด์ลิ้น โดยเทียบกลุ่มการศึกษาออกเป็น 2 กลุ่มคือกลุ่มที่เป็นโรคหยุดหายใจขณะหลับระดับรุนแรงเล็กน้อย กับกลุ่มระดับความรุนแรงปานกลางถึงรุนแรงมาก เพื่อหาค่าพารามิเตอร์จากอัลตราซาวด์ที่เหมาะสมในการแยกกลุ่มผู้ป่วย

ผลการศึกษา : ผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 49 ราย แบ่งเป็นกลุ่มความรุนแรงเล็กน้อย 10 ราย และรุนแรงปานกลางถึงรุนแรงมาก 39 ราย พบว่าค่าระยะห่างหลังคอดมที่มากกว่า 40.3 มิลลิเมตร สามารถแยกโรคหยุดหายใจขณะหลับชนิดอุดกั้น 2 กลุ่มนี้ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ความไวร้อยละ 90.0 และความจำเพาะร้อยละ 79.5)

สรุป : การประเมินโรคหยุดหายใจขณะหลับชนิดอุดกั้น สามารถทำได้จากการทำอัลตราซาวด์ลิ้น ค่าพารามิเตอร์ที่นำมาใช้แยก

วันที่รับ (received) 27 มีนาคม 2566

วันที่แก้ไขเสร็จ (revised) 9 พฤษภาคม 2566

วันที่ตอบรับ (accepted) 11 พฤษภาคม 2566

Published online ahead of print 19 กรกฎาคม 2566

กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลบางพลี จังหวัดสมุทรปราการ
Department of Medicine, Bangphli Hospital, Samutprakarn Province

Corresponding Author: ธนวัฒน์ เต็งศิริโกมล

กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลบางพลี จังหวัดสมุทรปราการ

Email: ttengsirikomol@gmail.com

doi:

ระดับความรุนแรงของโรคได้ตี คือ ระยะห่างหลังคอดอยที่มากกว่า 40.3 มิลลิเมตร หากได้รับการฝึกฝนจะสามารถทำได้รวดเร็ว และทำได้ทุกโรงพยาบาล

คำสำคัญ : โรคหยุดหายใจขณะหลับชนิดอุดกั้น, อัลตราซาวด์ลิ้น

บทนำ

โรคหยุดหายใจขณะหลับชนิดอุดกั้น (Obstructive sleep apnea) เป็นโรคที่พบได้บ่อยมีความชุกร้อยละ 9-38 ในประชากรทั่วไป โดยความเสี่ยงที่ทำให้พบมากขึ้นคือ เพศชาย อายุมาก และน้ำหนักเกิน¹ ส่วนการศึกษาในประเทศไทยพบความชุกในเพศชายร้อยละ 15.4 และเพศหญิงร้อยละ 6.3² สาเหตุเกิดจากการอุดกั้นหรือหายใจผ่านขณะหลับเป็นช่วงๆ ทำให้มีภาวะพร่องออกซิเจนขณะหลับหรือการตื่นตัวของสมอง เพิ่มความเสี่ยงของโรคหัวใจและโรคหลอดเลือดสมองตามมา³ โรคหยุดหายใจขณะหลับชนิด อุดกั้น การตรวจวินิจฉัยด้วยวิธีมาตรฐาน (Gold standard) คือ การตรวจการนอนหลับชนิดที่ 1 (Polysomnography type 1) ซึ่งต้องอาศัยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านการนอนหลับ นักเทคนิค การแพทย์ด้านการนอนหลับ อุปกรณ์ตรวจการนอนหลับที่มี ราคาแพง และผู้ป่วยต้องใช้เวลาตรวจการนอนอย่างน้อย หนึ่งคืน นอกจากนี้ในประเทศไทยสถานที่ตรวจการนอนหลับชนิดนี้ได้มีไม่มากทำให้การเข้าถึงบริการทำได้ยาก และมีระยะรอคิวการตรวจที่นาน ส่งผลให้เกิด การรักษาล่าช้า และอาจเกิดภาวะแทรกซ้อนดังกล่าวข้างต้นในอนาคตได้

สาเหตุหลักของโรคหยุดหายใจขณะหลับชนิดอุดกั้นเกิดจากปัจจัยทางกายภาพมีการตีบแคบของโครงสร้างทางเดินหายใจส่วนบน ได้แก่ โครงสร้างกระดูกใบหน้าทีเล็ก ลิ้นใหญ่ เนื้อเยื่ออ่อนในช่องปากมาก และโครงสร้างกระดูกใบหน้า⁴ การประเมินอาจอาศัยการตรวจร่างกาย เช่น น้ำหนัก ดัชนีมวลกาย รอบเอว ขนาดทอนซิล ขนาดคอดอย หรือการตรวจพิเศษเพิ่มเติม เอกซเรย์กระดูกใบหน้าด้านข้าง (Lateral cephalogram) ภาพสแกนคอมพิวเตอร์ของศีรษะและคอ (Computed tomography of head and neck) หรือภาพคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าของศีรษะและคอ (Magnetic resonance imaging of head and neck) เพื่อดูโครงสร้างกระดูกขากรรไกร และช่องว่างด้านหลังคอดอยว่ามี การตีบแคบมากน้อยเพียงใด อย่างไรก็ตามการประเมินระดับความรุนแรงของการหยุดหายใจขณะหลับชนิดอุดกั้น ยังต้องอาศัยการตรวจ การนอนหลับ (Polysomnography) เพื่อวัดค่าดัชนีการหยุดหายใจและหายใจแผ่ว (Apnea-hypopnea index; AHI) ใช้บ่งบอกระดับความรุนแรงของโรคเป็นระดับรุนแรงเล็กน้อย (ดัชนีการหยุดหายใจ 6-15 ครั้งต่ออนาที่)

ระดับรุนแรงปานกลาง (ดัชนีการหยุดหายใจ 16-30 ครั้งต่ออนาที่) และระดับรุนแรงมาก (ดัชนีการหยุดหายใจมากกว่า 31 ครั้งต่ออนาที่)⁵ มีประโยชน์ในการประเมิน การรักษา และบอกทางเลือกในการรักษาสำหรับผู้ป่วย อีกทั้งค่าดัชนี การหยุดหายใจและหายใจแผ่วยังมีความสำคัญใน การติดตามการรักษาด้วย จึงควรมีการประเมินก่อนเริ่ม การรักษาทุกครั้ง

การตรวจคัดกรองโรคหยุดหายใจขณะหลับชนิดอุดกั้นที่นิยมใช้ในปัจจุบัน คือ การใช้แบบสอบถาม “STOP-BANG” ซึ่งมีความไวร้อยละ 88 (ร้อยละ 95 ของความเชื่อมั่นระหว่าง 0.83-0.91) และความจำเพาะเพียงร้อยละ 42 (ร้อยละ 95 ของความเชื่อมั่นระหว่าง 0.35-0.50) ในการวินิจฉัยโรคหยุดหายใจขณะหลับชนิดอุดกั้น⁶ เนื่องจากเป็นแบบสอบถามที่ความจำเพาะต่ำทำให้เกิดผลบวกสูงมากจึงยังไม่สามารถนำแบบทดสอบ STOP-BANG มาทดแทนการตรวจการนอนหลับได้⁷ จึงจำเป็นต้องหาเครื่องมือคัดกรองที่มีประสิทธิภาพมากขึ้นที่มีทั้งความไวและความจำเพาะที่สูงมากยิ่งขึ้น

ต่อมาได้มีการศึกษาใช้ตรวจอัลตราซาวด์ลิ้น ซึ่งเป็นเครื่องมือที่สามารถหาได้ง่ายในปัจจุบัน สามารถทำได้เร็ว ใช้เวลาตรวจไม่นาน พบว่าการวัดระยะห่างระหว่างเส้นเลือดแดงของลิ้น (Lingual arteries distance) ใช้เป็นตัวแทนการวัดความกว้างของลิ้น โดยค่าที่มากกว่า 30 มิลลิเมตร จากการทำอัลตราซาวด์มีความไวร้อยละ 80 และความจำเพาะร้อยละ 67⁸ ในการวินิจฉัยโรคหยุดหายใจขณะหลับชนิดอุดกั้นระดับความรุนแรงปานกลางถึงรุนแรงมาก Moderate to severe OSA) การศึกษาการผลรวมของความหนาทุกชั้นของลิ้น (Tongue base thickness) ที่มากกว่า 60 มิลลิเมตร พบว่ามีความไวร้อยละ 84.6 และความจำเพาะร้อยละ 59.3 ในการคัดแยกโรคหยุดหายใจขณะหลับชนิดอุดกั้นที่ระดับความรุนแรงมาก^{9,10} อย่างไรก็ตามยังไม่เคยมีการศึกษาในกลุ่มประชากรคนไทยมาก่อน ซึ่งเชื่อชาติอาจจะมีผลต่อโครงสร้างของกระดูกใบหน้า จึงมีความน่าสนใจที่จะทำการศึกษาค่าพารามิเตอร์ที่เหมาะสมจากการทำอัลตราซาวด์มาใช้ใน การวินิจฉัยสำหรับประชากรไทย จึงเป็นที่มาของการศึกษานี้

วิธีการศึกษา

การวิจัยนี้ผ่านคณะกรรมการจริยธรรมการทำวิจัยในมนุษย์ของโรงพยาบาลบางพลี สป 0032.302.324/ 1280 การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบเก็บข้อมูลไปข้างหน้า (Prospective cohort study) ได้ขอความยินยอมในการเข้าร่วมการวิจัยก่อนทุกคน

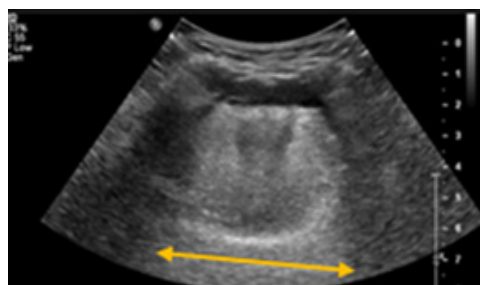
โดยมีการให้ข้อมูลอธิบายขั้นตอนการทำวิจัยทั้งขั้นตอนการตรวจ การนอนหลับชนิดที่ 1 และขั้นตอนการทำอัลตราซาวด์ประเมิน ทางเดินหายใจส่วนบน ประชากรที่เข้าร่วมการศึกษาเริ่มตั้งแต่ 1 มี.ค. 2565 ถึง 28 ก.พ. 2566 ณ โรงพยาบาลบางพลี โดยได้ คำนวณขนาดประชากรที่ต้องใช้ในการศึกษาเกี่ยวกับการตรวจ วินิจฉัย¹¹ โดยกำหนดความชุกของโรคไว้ที่ร้อยละ 40 ความไว ร้อยละ 90 ความคลาดเคลื่อนที่ยอมรับได้ร้อยละ 10 ค่าความเชื่อ มั่นร้อยละ 95 ค่าอำนาจการทดสอบร้อยละ 80 จะได้ขนาด ประชากรที่เหมาะสมจากการคำนวณ 87 ราย ผู้เข้าร่วมวิจัย ต้องผ่านเกณฑ์การคัดเลือกดังนี้ ประชากรอายุระหว่าง 15 ถึง 80 ปี ได้รับการประเมินแบบสอบถาม STOP-BANG จากนั้น จึงเข้ามาตรวจการนอนหลับชนิดที่ 1 ที่โรงพยาบาลบางพลี และได้รับการตรวจอัลตราซาวด์ก่อนตรวจการนอนหลับ เกณฑ์ การคัดออกจากกลุ่มตัวอย่างประชากร (Exclusion criteria) ได้แก่ ผู้ป่วยที่ไม่สามารถทำอัลตราซาวด์แล้วได้ภาพที่มีคุณภาพ ในการวัดแปลผล หรือผลการตรวจการนอนหลับชนิดที่ 1 ไม่ได้ มาตรฐานการแปลผลของ American academy of sleep medicine (AASM)¹² หรือข้อมูลจากการเก็บบันทึกไม่ครบถ้วน

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย อายุ เพศ น้ำหนัก ส่วนสูง ดัชนีมวลกาย คะแนนแบบสอบถาม STOP-BANG ผลการตรวจ อัลตราซาวด์บริเวณทางเดินหายใจส่วนบน และผลตรวจ การนอนหลับชนิดที่ 1 จะถูกนำมาวิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรมทาง สถิติ SPSS version 23 เพื่อหาความสัมพันธ์ในการทำนาย โอกาสการเป็นโรคหยุดหายใจขณะหลับชนิดอุดกั้นระดับความรุนแรงมากหรือปานกลาง การวิเคราะห์ทางสถิติเชิงพรรณนา (Descriptive statistics) ใช้การแจกแจงความถี่ (Frequency) ค่าเฉลี่ย (Mean) และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (Standard deviation: S.D.) การวิเคราะห์สถิติเชิงอนุมาน (Inferential statistics) ใช้ไคส์แควร์ (Chi-square) ในการเทียบข้อมูลที่ไม่ต่อเนื่อง (Categorical data) การทดสอบของแมนและวิทนี (Mann-Whitney U test) สำหรับข้อมูลต่อเนื่อง (Continuous data) และการวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติก (Logistic regression analysis) การหาค่าพารามิเตอร์ของอัลตราซาวด์ที่ เหมาะสม ด้วยสถิติการหาจุดตัดที่เหมาะสมสำหรับการวิเคราะห์เส้นโค้ง (Receiver Operating Characteristic: ROC) และการหาพื้นที่ใต้กราฟ (Area under the curve: AUC) ในการเปรียบเทียบ ความแตกต่างของปัจจัยส่วนบุคคล การเปรียบเทียบประสิทธิภาพของอัลตราซาวด์ในการจำแนกความรุนแรงของโรคหยุดหายใจ ขณะหลับชนิดอุดกั้น โดยหาค่าความไว (Sensitivity) ความ

จำเพาะ (Specificity) อัตราส่วนความน่าจะเป็น (Likelihood ratio) ใช้ Odds Ratio (OR) และ 95% Confidence Interval (CI) ในการแสดงความแตกต่างโดยกำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ค่าพิน้อยกว่า 0.05 (p -value)

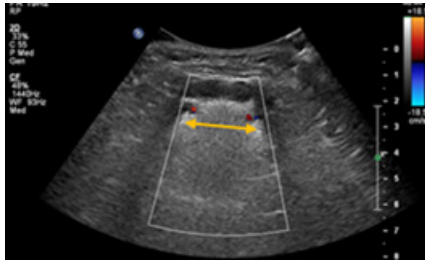
ขั้นตอนการทำอัลตราซาวด์ ให้ผู้เข้าร่วมวิจัยนอนหงายโดย ไม่หนุนหมอน ใช้หัวอัลตราซาวด์วางระหว่างตำแหน่งกึ่งกลาง คางถึงกระดูกไฮออยด์ (Hyoid bone) เพื่อให้ได้ภาพโครงสร้าง ของทางเดินหายใจส่วนบนที่เหมาะสม จุดประสงค์เพื่อหาค่า พารามิเตอร์ที่สนใจและสามารถทำได้ง่ายในการทำนายการเกิด โรคหยุดหายใจขณะหลับชนิดอุดกั้น โดยมีค่าดังนี้ 1. ระยะห่าง หลังคอคอหอย (Retropalatal distance) 2. ระยะห่างระหว่าง เส้นเลือดแดงของลิ้น (Lingual arteries distance) 3. ความหนา ของลิ้น (Tongue thickness) 4. ความหนาของชั้นกล้ามเนื้อ (Muscle thickness; geniohyoid muscle) 5. ความหนาของ ชั้นใต้ผิวหนัง (Subcutaneous thickness) 6. ผลรวมของความ หนาทุกชั้นของลิ้น (Tongue base thickness) 7. ผลรวมค่า ความหนาผนังหลอดเลือดชั้นในและชั้นกลาง (Intima-media thickness) ของเส้นเลือดแดงคาโรติดด้านขวา

วิธีการทำอัลตราซาวด์ใช้ Curved array transducer ความถี่ 2.5-5.0 MHz, B-mode, Transverse scan, Scale 8 วาง Probe อัลตราซาวด์ บริเวณใต้คาง (Submental area) เพื่อให้ได้รูปอัลตราซาวด์ที่เหมาะสมดังรูปที่ 1 เพื่อวัด ระยะห่างหลังคอคอหอย (Retropalatal distance)



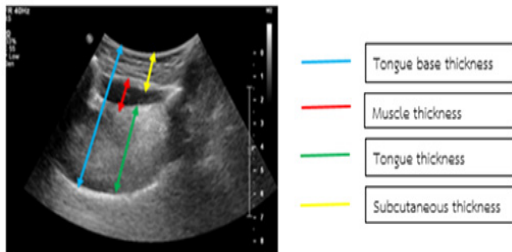
รูปที่ 1 แสดงการวัดระยะห่างหลังคอคอหอย (Retropalatal distance)

ใส่ Color doppler mode เพื่อให้เห็นเส้นเลือดแดงของลิ้น ทั้งสองข้าง (Lingual arteries) แล้ววัดระยะห่างระหว่าง เส้นเลือดแดงของลิ้น (Lingual arteries distance) ทั้งสองข้าง ตามรูปที่ 2



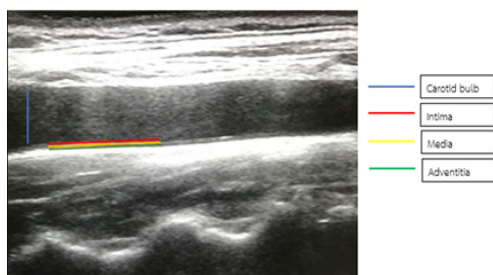
รูปที่ 2 แสดงการวัดระยะห่างระหว่างเส้นเลือดแดงของลิ้น (Lingual arteries distance)

ใช้ Curved array transducer ความถี่ 2.5-5.0 MHz, B-mode, Sagittal scan, Scale 8 วาง Probe อัลตราซาวด์ บริเวณใต้คาง เพื่อให้ได้ภาพ ตามรูปที่ 3 เพื่อวัดค่า ความหนาของลิ้น (Tongue thickness), ความหนาของชั้นกล้ามเนื้อ (Muscle thickness), ความหนาของชั้นใต้ผิวหนัง (Subcutaneous thickness) และผลรวมของความหนาทุกชั้นของลิ้น (Tongue base thickness)



รูปที่ 3 แสดงการวัดความหนาของชั้นลิ้นแต่ละชั้น

ใช้ Linear 1-5 MHz, B-mode, Sagittal scan, Scale 4 วาง probe อัลตราซาวด์ บริเวณคอด้านขวาเพื่อหาเส้นเลือดแดงคาโรติด กำหนดจุดอ้างอิงในการวัดโดยใช้ระยะห่างจาก Carotid bulb 2 เซนติเมตร เป็นจุดอ้างอิง วัดค่าผลรวมค่าความหนาผนังหลอดเลือดชั้นในและชั้นกลาง (Intima-media thickness) ตามรูปที่ 4



ตารางที่ 1 ลักษณะทั่วไปของประชากร

ข้อมูลพื้นฐาน (N = 49)	Mean±SD
เพศชาย, n(%)	27 (55.1)
อายุ-ปี	44.9±13.1
น้ำหนัก-กิโลกรัม	85.9±27.7

รูปที่ 4 แสดงการวัดผลรวมค่าความหนาผนังหลอดเลือดชั้นในและชั้นกลาง (Intima-media thickness)

การอัลตราซาวด์ทางเดินหายใจส่วนบน ผู้เข้าร่วมวิจัยผ่านการทำอัลตราซาวด์ลิ้นโดยผู้วิจัยทุกคน โดยผู้วิจัยได้ผ่านการฝึกอบรมการทำอัลตราซาวด์ลิ้น ได้ผ่านการทดสอบความเที่ยงตรงภายใน (Internal validity) กับรังสีแพทย์ผู้เชี่ยวชาญการทำอัลตราซาวด์ลิ้นช่วงที่เรียนหลักสูตรการนอนหลับจากโรงพยาบาลรามารามิบัติ และผลการตรวจการนอนหลับชนิดที่ 1 จะผ่านการตรวจสอบคุณภาพและแปลผลโดยผู้วิจัยทั้งหมด

ผลการศึกษา

จากผู้ผ่านเกณฑ์เข้าร่วมการวิจัย 50 คน ถูกคัดออก 1 คน เนื่องจากภาพอัลตราซาวด์ไม่ได้คุณภาพที่เหมาะสม เหลือผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 49 ราย ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเพศชายร้อยละ 55.1 อายุเฉลี่ย 44.9±13.1 ปี น้ำหนักเฉลี่ย 85.9±27.7 กิโลกรัม ดัชนีมวลกายเฉลี่ย 30.5 กิโลกรัม/ตารางเมตร เส้นรอบคอเฉลี่ย 39.2 เซนติเมตร STOP-BANG คะแนนเฉลี่ย 3.4±1.5 คะแนน อาการที่พบได้บ่อยสุด คือ กรน ร้อยละ 95.9 หยุดหายใจขณะหลับ ร้อยละ 32.7 ความดันโลหิตสูง ร้อยละ 32.7 และอ่อนเพลีย ร้อยละ 22.4 ค่าพารามิเตอร์จากอัลตราซาวด์ ระยะห่างระหว่างเส้นเลือดแดงของลิ้น 33.7±5.9 มิลลิเมตร ระยะห่างหลังคอคอหอย 45.9±10.6 มิลลิเมตร ความหนาชั้นใต้ผิวหนัง 10.6±3.4 มิลลิเมตร ความหนาชั้นกล้ามเนื้อ 7.3±2.4 มิลลิเมตร ความหนาลิ้น 44.2±5.0 มิลลิเมตร ผลรวมค่าความหนาผนังหลอดเลือดชั้นในและชั้นกลางของเส้นเลือดแดงคาโรติด 0.5±0.2 มิลลิเมตร ผลรวมของความหนาทุกชั้นของลิ้น 62.1±7.2 มิลลิเมตร พารามิเตอร์จากการตรวจการนอนหลับชนิดที่ 1 พบว่าดัชนีการหยุดหายใจเฉลี่ย 40.1±31.6 ครั้งต่อชั่วโมง ออกซิเจนต่ำสุดขณะหลับ 80.1±11.3% ค่าเฉลี่ยออกซิเจนขณะหลับ 93.6±5.9% อัตราเต้นหัวใจต่ำสุดขณะหลับ 48.0±10.0 ครั้งต่อนาที และอัตราเต้นหัวใจเฉลี่ยขณะหลับ 69.0±9.0 ครั้งต่อนาที (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ลักษณะทั่วไปของประชากร (ต่อ)

ข้อมูลพื้นฐาน (N = 49)	Mean±SD
ส่วนสูง-เซนติเมตร	165.2±8.8
ดัชนีมวลกาย (BMI)-กิโลกรัม/ตารางเมตร	30.5±7.9
เส้นรอบคอ-เซนติเมตร	39.2±5.6
STOP-BANG-คะแนน	3.4±1.5
อาการ, n(%)	
กรน	47 (95.9)
อ่อนเพลีย	11 (22.4)
หยุดหายใจขณะหลับ	16 (32.7)
ความดันโลหิตสูง	16 (32.7)
พารามิเตอร์จากอัลตราซาวด์	
ระยะห่างระหว่างเส้นเลือดแดงของลิ้น-มิลลิเมตร	33.7±5.9
ระยะห่างหลังคอหอย-มิลลิเมตร	45.9±10.6
ความหนาชั้นใต้ผิวหนัง-มิลลิเมตร	10.6±3.4
ความหนาชั้นกล้ามเนื้อ-มิลลิเมตร	7.3±2.4
ความหนาลิ้น-มิลลิเมตร	44.2±5.0
ผลรวมค่าความหนาผนังหลอดเลือดชั้นในและชั้นกลางของเส้นเลือดแดงคาโรติด-มิลลิเมตร	0.5±0.2
ผลรวมของความหนาทุกชั้นของลิ้น-มิลลิเมตร	62.1±7.2
พารามิเตอร์จากการตรวจการนอนหลับชนิดที่ 1 (Polysomnography type 1)	
ดัชนีการหยุดหายใจ (AHI)-ครั้งต่อชั่วโมง	40.1±31.6
ออกซิเจนต่ำสุดขณะหลับ-(%)	80.1±11.3
ค่าเฉลี่ยออกซิเจนขณะหลับ-(%)	93.6±5.9
อัตราเต้นหัวใจต่ำสุดขณะหลับ(ครั้งต่อนาที)	48.0±10.0
อัตราเต้นหัวใจเฉลี่ยขณะหลับ(ครั้งต่อนาที)	69.0±9.0

AHI: Apnea-Hypopnea index, BMI: Body mass index

เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มโรคหยุดหายใจขณะหลับชนิดอุดกั้นระดับความรุนแรงเล็กน้อย (N = 10) กับกลุ่มระดับความรุนแรงปานกลางถึงรุนแรงมาก (N = 39) วิเคราะห์ด้วยสถิติการถดถอยแบบตัวแปรเดียว (Univariate analysis) พบว่ากลุ่มระดับความรุนแรงปานกลางถึงรุนแรงมาก มักเป็นเพศชาย (OR 7.14, 95%CI 1.33-38.4, *p*-value 0.02) แบบประเมิน STOP-BANG มากกว่า 3 คะแนน (OR 0.17, 95%CI 0.04-1.76, *p*-value 0.02) เส้นรอบคอกว่า (OR 1.36, 95%CI 1.07-1.73, *p*-value 0.01) และระยะห่างหลังคอหอยมากกว่า (OR 1.19, 95%CI 1.04-1.35, *p*-value 0.01)

มีค่าเฉลี่ยออกซิเจนขณะหลับมากกว่า (OR 0.26, 95%CI 0.09-0.74, *p*-value 0.01) เป็นปัจจัยป้องกันการเกิดโรคระดับความรุนแรงปานกลางถึงรุนแรงมาก หากวิเคราะห์ด้วยสถิติการถดถอยแบบหลายตัวแปร (Multivariate analysis) จะพบว่าเหลือตัวแปรที่ยังมีนัยสำคัญทางสถิติเหลือเพียง ระยะห่างหลังคอหอยมากกว่าเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญ (OR 1.20, 95%CI 1.03-1.39, *p*-value 0.02) และค่าเฉลี่ยออกซิเจนขณะหลับมากกว่าเป็นปัจจัยป้องกัน (OR 0.17, 95%CI 0.03-0.98, *p*-value 0.05) การเกิดโรคหยุดหายใจขณะหลับชนิดอุดกั้นระดับความรุนแรงปานกลางถึงรุนแรงมาก (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 การวิเคราะห์ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับโรคหยุดหายใจขณะหลับชนิดอุดกั้นระดับรุนแรงปานกลางถึงรุนแรงมาก ด้วย การวิเคราะห์ตัวแปรทางสถิติด้วยวิธีการถดถอยโลจิสติก (Logistic regression analysis)

	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	Odds ratio (95% Confidence interval)	p-value	Odds ratio (95% Confidence interval)	p-value
เพศชาย	7.14 (1.33, 38.4)	0.02	2.08(0.15,28.39)	0.02
น้ำหนัก	1.05 (0.99, 1.1)	0.07		0.07
ดัชนีมวลกาย	1.14 (0.97,1.33)	1.11		1.11
STOP-BANG≥3	0.17 (0.04, 1.76)	0.02	0.73 (0.05, 9.83)	0.02
เส้นรอบคอ	1.36 (1.07, 1.73)	0.01	1.12 (0.73, 1.72)	0.01
ระยะห่างระหว่างเส้นเลือดแดงของลิ้น	1.14 (0.98, 1.33)	0.95		0.95
ระยะห่างหลังคอดหอย	1.19 (1.04, 1.35)	0.01	1.2 (1.03, 1.39)	0.01
ความหนาชั้นใต้ผิวหนัง	1.08 (0.87, 1.35)	0.46		0.46
ความหนาชั้นกล้ามเนื้อ	0.99 (0.74, 1.32)	0.95		0.95
ความหนาลิ้น	1.09 (1.94, 1.26)	0.26		0.26
ผลรวมค่าความหนาผนังหลอดเลือดชั้นในและชั้นกลาง ของเส้นเลือดแดงคาโรติด	4.64 (0.12, 182.59)	0.41		0.41
ผลรวมของความหนาทุกชั้นของลิ้น	1.06 (0.96, 1.17)	0.26		0.26
ค่าเฉลี่ยออกซิเจนขณะหลับ	0.26 (0.09, 0.74)	0.01	0.17 (0.03, 0.98)	0.01

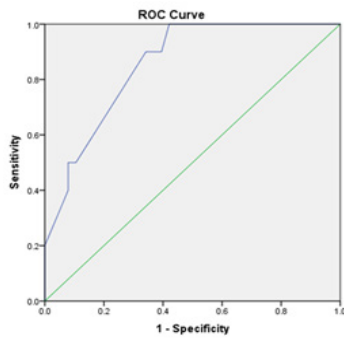
เมื่อศึกษาประสิทธิภาพของค่าเฉลี่ยออกซิเจนขณะหลับ และระยะห่างหลังคอดหอย ในการจำแนกโรคหยุดหายใจขณะหลับชนิดอุดกั้นระดับปานกลางถึงรุนแรงมาก เทียบกับระดับรุนแรงเล็กน้อย พบว่า ค่าเฉลี่ยออกซิเจนขณะหลับที่น้อยกว่าร้อยละ 90.5 ให้ค่าความไวร้อยละ 100 ความจำเพาะร้อยละ 58 ความน่าจะเป็นที่ผลทดสอบเป็นบวกแล้วเป็นโรครจริง (Likelihood ratio positive) 1.92 เท่า และพื้นที่ใต้กราฟ 0.85 (95%CI 0.74-0.96, *p*-value 0.001) และ

ระยะห่างหลังคอดหอยที่มากกว่า 40.3 มิลลิเมตร ให้ค่าความไวร้อยละ 90 ความจำเพาะร้อยละ 79.5 ความน่าจะเป็นที่ผลทดสอบเป็นบวกแล้วเป็นโรครจริง 12.28 เท่า และพื้นที่ใต้กราฟ 0.84 (95%CI 0.67-1.00, *p*-value 0.001) (ตารางที่ 3) โดยจุดตัดที่เหมาะสมได้คำนวณหาจากวิเคราะห์เส้นโค้งเพื่อให้ได้ค่าความไว และค่าความจำเพาะที่ดีที่สุด ของค่าเฉลี่ยออกซิเจนขณะหลับและระยะห่างหลังคอดหอย (รูปที่ 5)

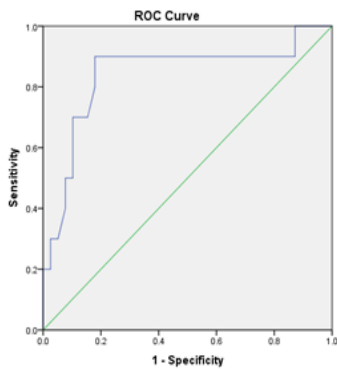
ตารางที่ 3 ประสิทธิภาพของค่าเฉลี่ยออกซิเจนขณะหลับ และระยะห่างหลังคอดหอย ในการจำแนกโรคหยุดหายใจขณะหลับชนิดอุดกั้นระดับรุนแรงปานกลางถึงรุนแรงมาก

	Moderate to Severe		ความเร็ว	ความจำเพาะ	LHR+	AUC (95%CI)	<i>p</i> -value
	OSA (%)						
	Positive	Negative					
ค่าเฉลี่ยออกซิเจนขณะหลับ <90.5%	76.2	23.8	100	1.92	23.8	0.85 (0.74, 0.96)	23.8
ระยะห่างหลังคอดหอย >40.3 มิลลิเมตร	69.2	30.8	90	12.28	30.8	0.84 (0.67, 1.00)	30.8

AUC: Area under the curve, CI: Confidence interval, LHR+: positive likelihood ratio, OSA: obstructive sleep apnea



ค่าเฉลี่ยออกซิเจนขณะหลับ



ระยะห่างหลังคอหอย

รูปที่ 5 แสดงการวิเคราะห์เส้นโค้ง (Receiver Operating Characteristic: ROC) ของค่าเฉลี่ยออกซิเจนขณะหลับ: AUC=0.85, p -value=0.001 และระยะห่างหลังคอหอย :AUC=0.84, p -value=0.001

อภิปรายผล

ผลการศึกษานี้สนับสนุนว่าการตรวจร่างกายโดยการวัดน้ำหนัก วัดดัชนีมวลกาย หรือวัดเส้นรอบคอไม่เพียงพอในการจำแนกระดับความรุนแรงของโรคหยุดหายใจขณะหลับชนิดอุดกั้น (OR 1.05-1.36, 95% 0.99-1.73, p -value > 0.05) แตกต่างกับการศึกษาของ Subramanian และคณะ¹³ ที่พบว่าการวัดน้ำหนัก ดัชนีมวลกาย หรือเส้นรอบคอ มีความสัมพันธ์เพียงเล็กน้อยกับระดับความรุนแรงของโรคหยุดหายใจขณะหลับชนิดอุดกั้น (Pearson correlation 0.29-0.34, p -value < 0.01) การอัลตราซาวด์โดยวัดค่าระยะห่างหลังคอหอยที่มากกว่า 40.3 มิลลิเมตรในประชากรไทย มีโอกาสเป็นโรคหยุดหายใจชนิดอุดกั้นระดับรุนแรงปานกลางถึงรุนแรงมากมากขึ้น โดยความไว (Sensitivity) ร้อยละ 90.0 ความจำเพาะ (Specificity) ร้อยละ 79.5 ค่าทำนายผลบวก (Positive predictive value) ร้อยละ 69.2 ค่าทำนายผลลบ (Negative predictive value) ร้อยละ 90.0 พื้นที่ใต้กราฟ (AUC) 0.84 (95%CI 0.67-1.00, p -value 0.01) เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาของ Shu และคณะ¹⁴ ใน

ได้หวั่นพบว่าการวัดระยะหลังคอหอยขณะทำการหายใจเลียนแบบทางเดินหายใจอุดกั้น (Muller maneuver) โดยการวัดเป็นร้อยละการเปลี่ยนแปลงเทียบกับการหายใจปกติพบว่ามีนัยสำคัญทางสถิติในการทำนายโรคหยุดหายใจขณะหลับระดับรุนแรงมาก พบว่ามีความไวร้อยละ 100 ความจำเพาะร้อยละ 65 แต่การศึกษาของเราไม่ได้ทำ Muller maneuver จึงไม่สามารถมาเปรียบเทียบกันได้ เนื่องจากการทำการวัดระยะห่างหลังคอหอยเป็นสิ่งที่วัดได้ยากและอาจมีความผันแปรค่อนข้างมากยิ่งการทำ Muller maneuver การวัดจะยุ่งยากมากขึ้นต้องอาศัยความร่วมมือของผู้เข้าร่วมวิจัย อย่างไรก็ตาม การศึกษาของเราทำให้เห็นว่า การวัดระยะห่างคอหอยเพียงอย่างเดียวเพียงพอในการแยกระดับความรุนแรงของโรค การศึกษาของ Lahav และคณะ⁸ ที่ใช้ค่าระยะห่างระหว่างเส้นเลือดแดงของลิ้นมากกว่า 30 มิลลิเมตรเป็นตัวทำนายโรคหยุดหายใจชนิดอุดกั้นระดับปานกลางถึงระดับรุนแรงมากในประชากรประเทศอิสราเอล มีความไวร้อยละ 80 และความจำเพาะร้อยละ 67 หากนำการศึกษาของเราที่ทำในประชากรไทยมาหาค่าจุดตัดที่ 30 มิลลิเมตร จะพบว่าได้ค่าความไวเพียงร้อยละ 70.0 และความจำเพาะร้อยละ 76.9 (OR 1.14, 95%CI 0.98-1.33, p -value 0.95) ซึ่งยังไม่มีความสำคัญทางสถิติ การศึกษาของ Liao และคณะ⁹ ที่ใช้ผลรวมของความหนาทุกชั้นของลิ้นมากกว่า 60 มิลลิเมตร ในประชากรประเทศไต้หวัน มีค่าความไวร้อยละ 59 และความจำเพาะร้อยละ 78 หากนำการศึกษาของเราที่ทำในประชากรไทยมาหาค่าจุดตัดที่ 60 มิลลิเมตรจะพบว่าได้ค่าความไวและความจำเพาะเพียง ร้อยละ 50.0 และร้อยละ 64.1 ตามลำดับ (OR 1.06, 95%CI 0.96-1.17, p -value 0.26) ดังนั้นความกว้างของลิ้นและความหนาทุกชั้นของลิ้นเพียงอย่างเดียวอาจยังไม่มีค่าเพียงพอในการวินิจฉัยโรคหยุดหายใจขณะหลับชนิดอุดกั้นระดับความรุนแรงปานกลางถึงรุนแรงมากในประชากรไทย เมื่อเทียบกับการศึกษาล้ำๆกันก่อนหน้านี้ นอกจากนี้ยังมี การศึกษาของ Ciccone และคณะ¹⁵ ที่พบว่าผลรวมค่าความหนาผนังหลอดเลือดชั้นในและชั้นกลางของเส้นเลือดแดงคาโรติดที่มากกว่า 0.9 มิลลิเมตร มีความไวร้อยละ 55 ความจำเพาะร้อยละ 100 ในการทำนายโรคระดับความรุนแรงปานกลางถึงรุนแรงมาก แต่ในการศึกษาของเรากลับไม่พบว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ (OR 4.64 95%CI 0.12-182.59, p -value 0.41) อาจเกิดจากการที่การศึกษาของเราไม่พบประชากรที่วัดความหนาชั้น Intimal media ถึง 0.9 มิลลิเมตร ต่อมาได้มีการศึกษาของ Singh และคณะ¹⁶ ทำการศึกษาการวิเคราะห์อภิมาน (Meta-analysis) การทำอัลตราซาวด์ในผู้ป่วยหยุดหายใจขณะหลับชนิดอุดกั้นทั้งค่าพารามิเตอร์ที่ได้จากทางเดิน

หายใจ 7 การศึกษา และพารามิเตอร์ที่ไม่ใช่ทางเดินหายใจ 14 การศึกษาพบว่าอัลตราซาวด์มีค่าความสัมพันธ์กับโรคหายใจขณะหลับชนิดอุดกั้นระดับปานกลางถึงมาก อย่างไรก็ตามหากดูในรายละเอียดจะพบว่าค่าพารามิเตอร์ต่างๆที่ได้มาจากการศึกษาวิเคราะห์อภิมานนี้ส่วนใหญ่ได้มาจากการศึกษาเพียงหนึ่งการศึกษาเท่านั้นที่นำมาเป็นตัวเลขอ้างอิง สำหรับค่าเฉลี่ยออกซิเจนขณะหลับที่มากกว่า 90.5% จะมีโอกาสเป็นโรคหยุดหายใจขณะหลับชนิดอุดกั้นระดับปานกลางถึงรุนแรงมากน้อยลงนั้นเป็นผลพลอยได้จากการศึกษาแต่ไม่ใช่จุดประสงค์หลักของการวิจัยตั้งแต่แรก การนำไปใช้อาจต้องใช้ด้วยความระมัดระวัง

ข้อจำกัดของการศึกษาเนื่องจากจำนวนผู้ป่วยที่เข้าการศึกษา อาจจะมีอย่างจำกัดทำให้ค่าอำนาจการทดสอบ (Power) ของการศึกษาอาจจะไม่พอ ประชากรที่เข้าการศึกษาเป็น ผู้ป่วยที่มีแนวโน้มจะเป็นโรคหยุดหายใจขณะหลับชนิดอุดกั้นอยู่แล้ว จึงไม่มีกลุ่มประชากรที่ไม่เป็นโรคมานี้เป็นกลุ่มเปรียบเทียบการอัลตราซาวด์ทำขณะผู้ป่วยตื่นอยู่ทำให้ไม่สามารถบอกได้ว่าขณะหลับค่าที่วัดจากอัลตราซาวด์จะมีการเปลี่ยนแปลงมากน้อยแค่ไหน การอุดกั้นขณะหลับอาจเกิดได้หลายตำแหน่งแต่การอัลตราซาวด์สามารถช่วยประเมินได้แค่ส่วนลิ้นและหลังคอดม ต่างกับการตรวจด้วยการให้ยาซึ่ก่นำการนอนหลับร่วมกับ การส่องกล้องประเมินทางเดินหายใจส่วนบน (Drug-induced sleep/sedation endoscopy, DISE)¹⁷ ที่สามารถประเมินจุดอุดกั้นได้ตั้งแต่ เพดานอ่อน ลิ้นไก่ ทอนซิล ผนังข้างคอดม โคนลิ้น และฝาปิดกล่องเสียง ทำให้อัลตราซาวด์อาจจะไม่ใช่เครื่องมือที่ละเอียดพอในการบอกตำแหน่งอุดกั้นทั้งหมด นอกจากนี้สาเหตุของโรคหยุดหายใจขณะหลับชนิดอุดกั้นไม่ได้เกิดจากทางเดินหายใจส่วนบนตีบแคบอย่างเดียว (Anatomical narrowing of upper airway) ยังอาจมีหนึ่งปัจจัยที่สำคัญคือ กลไกการขยายของคอดมโดยประสิทธิภาพ (Functional impairment)¹⁸ ประกอบไปด้วย 1. การด้อยประสิทธิภาพของกล้ามเนื้อคอดม (Poor upper airway muscle responsiveness) 2. ภาวะไวเกินของระบบควบคุมการหายใจ (High loop gain) 3. ภาวะสมองตื่นตัวง่ายจากการหายใจผิดปกติ (Low respiratory arousal threshold) ซึ่งการด้อยประสิทธิภาพของคอดมกลไกต่างๆเป็นสิ่งที่ประเมินได้ยากในปัจจุบัน

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกในประเทศไทยที่นำอัลตราซาวด์มาใช้จำแนกระดับความรุนแรงของโรคหยุดหายใจ ขณะหลับ ซึ่งมีความน่าสนใจเพราะเป็นเครื่องมือที่หาได้ง่ายในทุกโรงพยาบาล สามารถทำได้รวดเร็วเมื่อเทียบกับการตรวจการนอนหลับชนิดที่ 1 จึงน่าจะเป็นประโยชน์ในวงกว้างเนื่องจาก

สามารถวินิจฉัยหรือคัดกรองผู้ป่วยที่เป็นโรคหยุดหายใจชนิดอุดกั้นที่ความรุนแรงปานกลางถึงรุนแรงมากได้รวดเร็วขึ้น แต่เนื่องจากการอัลตราซาวด์เป็นสิ่งที่ไม่ค่อยได้ทำในเวชปฏิบัติ จึงต้องอาศัยการฝึกฝนจากผู้เชี่ยวชาญจึงจะสามารถนำไปปฏิบัติได้

สรุป

การประเมินโรคหยุดหายใจขณะหลับชนิดอุดกั้น จากการทำอัลตราซาวด์ลิ้นค่าพารามิเตอร์ที่นำมาใช้แยกระดับความรุนแรงของโรคได้ คือ ระยะห่างหลังคอดมที่มากกว่า 40.3 มิลลิเมตร มีค่าความไวและความจำเพาะที่ดี ซึ่งเทคนิคการทำต้องอาศัยการฝึกอบรมเพิ่มเติมถึงจะสามารถทำได้

เอกสารอ้างอิง

1. Senaratna CV, Perret JL, Lodge CJ, Lowe AJ, Campbell BE, Matheson MC, Hamilton GS, Dharmage SC. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Med Rev*. 2017 Aug;34:70-81. doi: 10.1016/j.smrv.2016.07.002. Epub 2016 Jul 18. PMID: 27568340.
2. Neruntarat C, Chantapant S. Prevalence of sleep apnea in HRH Princess Maha Chakri Srinthorn Medical Center, Thailand. *Sleep Breath* 2011;15: 641-8.
3. Bradley TD, Floras JS. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet*. 2009 Jan 3;373(9657):82-93. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61622-0. Epub 2008 Dec 26. PMID: 19101028.
4. Neelapu BC, Kharbanda OP, Sardana HK, et al. Craniofacial and upper airway morphology in adult obstructive sleep apnea patients: A systematic review and meta-analysis of cephalometric studies. *Sleep Med Rev* 2017;31:79-90.
5. Sleep-related breathing disorders in adults : recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep* 1999;22:667-89.
6. Chiu HY, Chen PY, Chuang LP, et al. Diagnostic accuracy of the Berlin questionnaire, STOP-BANG, STOP, and Epworth sleepiness scale in detecting obstructive sleep apnea : A bivariate meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2016.

7. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, et al. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med* 2017;13:479-504.
8. Lahav Y, Rosenzweig E, Heyman Z, Doljansky J, Green A, Dagan Y. Tongue base ultrasound : a diagnostic tool for predicting obstructive sleep apnea. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2009 Mar;118 (3) : 179-84. doi : 10.1177/000348940911800304. PMID : 19374148.
9. Chen JW, Chang CH, Wang SJ, Chang YT, Huang CC. Submental ultrasound measurement of dynamic tongue base thickness in patients with obstructive sleep apnea. *Ultrasound Med Biol.* 2014 Nov;40(11):2590-8. doi : 10.1016/j.ultrasmedbio. 2014.06.019. Epub 2014 Sep 12. PMID : 25220277.
10. Li-Jen Liao, Tsung-Yi Cho, Po-Wen Cheng, Chi-Te Wang, Wu-Chia Lo, Tsung-Wei Huang. Submental Ultrasonography in Diagnosing Severe Obstructive Sleep Apnea Syndrome, *Journal of Medical Ultrasound*, Volume 24, Issue 3,2016.
11. Narumol Sudjai, Sample size calculation for diagnostic test studies, *J Med Health Sci* Vol.27 No.2 August 2020.
12. Berry, R., Quan, S. and Abreu, A. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events : Rules, Terminology and Technical Specifications*, Version 2.6, Darien, Illinois: American Academy of Sleep Medicine; 2020.
13. Subramanian S, Jayaraman G, Majid H, Aguilar R, Surani S. Influence of gender and anthropometric measures on severity of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* 2012 Dec;16(4):1091-5. doi: 10.1007/s11325-011-0607-9. Epub 2011 Oct 28. PMID: 22033627.
14. Shu CC, Lee P, Lin JW, Huang CT, Chang YC, Yu CJ, Wang HC. The use of sub-mental ultrasonography for identifying patients with severe obstructive sleep apnea. *PLoS One.* 2013 May 10;8(5):e62848. doi: 10.1371/journal.pone.0062848. PMID: 23675433; PMCID: PMC3651088.
15. Ciccone MM, Scicchitano P, Mitacchione G, Zito A, Gesualdo M, Caputo P, Damiani MF, Sassara M, Favale S, Resta O, Carratù P. Is there a correlation between OSAS duration/severity and carotid intima-media thickness? *Respir Med.* 2012 May;106(5):740-6. doi: 10.1016/j.rmed.2011.12.016. Epub 2012 Feb 7. PMID : 22317765.
16. Singh M, Tuteja A, Wong DT, Goel A, Trivedi A, Tomlinson G, Chan V. Point-of-Care Ultrasound for Obstructive Sleep Apnea Screening: Are We There Yet? A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesth Analg.* 2019 Dec;129(6):1673-1691. doi: 10.1213/ANE.0000000000004350. PMID: 31743189.
17. Kezirian EJ, Hohenhorst W, de Vries N. Drug-induced sleep endoscopy: the VOTE classification. *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.* 2011;268(8):1233-6.
18. Lai, Victor & Carberry, Jayne & Eckert, Danny. (2019). Sleep Apnea Phenotyping: Implications for Dental Sleep Medicine. *Journal of Dental Sleep Medicine.* 6. 10.15331/jdsm.7072.