

นิพนธ์ต้นฉบับ

Received: Mar. 2,2021
Revised: Nov. 11,2022
Accepted: Dec. 12,2022
Published: Feb. 26, 2022

การศึกษาประสิทธิภาพการบรรเทาอาการนอนไม่หลับของตำรับยาเบญจเกสร
ในหญิงวัยหมดประจำเดือน

Efficiency of Benyagasorn on Insomnia of Menopause Patients

กนกนันท์ หล้าสองเมือง รัชชัย กมลธรรม
มหาวิทยาลัยราชภัฏสวนสุนันทา
Kanoknan Lasongmuang, Thavatchai Kanoltham
Suan Sunandha Rajabhat University

บทคัดย่อ

การศึกษาประสิทธิภาพการบรรเทาอาการนอนไม่หลับของตำรับยาเบญจเกสรในหญิงวัยหมดประจำเดือนมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิภาพการรักษาอาการนอนไม่หลับของตำรับยาเบญจเกสรรูปแบบแคปซูลในกลุ่มหญิงวัยหมดประจำเดือนและเพื่อศึกษาอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดจากยาเบญจเกสรซึ่งประกอบด้วยตัวยาดอกมะลิ ดอกพิกุล ดอกบุญนาถ ดอกสารภี และเกสรดอกบัวหลวงในหญิงวัยหมดประจำเดือนที่เข้ารับบริการในวิทยาลัยการสาธารณสุขสิรินธร จังหวัดพิษณุโลก ด้วยวิธีการการวิจัยแบบ Single blind randomized controlled trial โดยแบ่งกลุ่มผู้เข้ารับการทดลองออกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ให้ยาเบญจเกสรจำนวน 27 คน กลุ่มที่ให้ยาหลอกจำนวน 27 คน ตลอดระยะเวลา 4 สัปดาห์ พบว่าของกลุ่มที่ให้ยาเบญจเกสรสามารถบรรเทาอาการเหงื่อออกมาก อาการปวดศีรษะ แปรปรวน อาการหงุดหงิด รู้สึกถูกทอดทิ้ง กระวนกระวายใจ อาการนอนไม่หลับ อาการเชื่องซึม เหนื่อยง่าย อาการปวดหลัง ตามลำดับได้ดีกว่ากลุ่มที่ให้ยาหลอกโดยมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $P < 0.05$ ยาเบญจเกสรสามารถลดระยะเวลาการเข้านอนจนหลับให้อยู่ในช่วง 5-10 นาทีได้ดีกว่ากลุ่มที่ให้ยาหลอกและเพิ่มชั่วโมงการนอนหลับยาวนานขึ้นกว่ายาหลอกผลการวิจัยการใช้ยาเบญจเกสรระยะเวลา 4 สัปดาห์ ไม่พบรายงานความผิดปกติจากการใช้ยา

คำสำคัญ : สตรีวัยหมดประจำเดือน, ยาเบญจเกสร, นอนไม่หลับ, อาการไม่พึงประสงค์, ยาหลอก

Corresponding author : กนกนันท์ หล้าสองเมือง E-mail: Kanoknan@scphpl.ac.th

Abstract

The aims of this study were to determine the insomnia relief efficiency of Benyagasorn on insomnia of menopause patients using Benyagasorn capsule formulation in menopause patients and the adverse reactions that may be caused by Benyagasorn, which included *Jasminum sambac Ait*, *Mimusops elengi Linn*, *Mammea siamensis Kosterm*, *Mesua ferrea L* and *Nelumbo nucifera Gaerth* among menopause patients admitted at Sirindhorn College of Public Health, Phitsanulok using the single blind randomized controlled trial. The subjects were divided into 2 groups, consisting of 27 Benyagasorn drug group and 27 placebo group over a 4 week period. Benyagasorn can relieve symptoms of sweating, headache, agitation, feeling neglected, restlessness, insomnia, lethargy, fatigue, back pain better than the placebo group, with a statistically significant difference ($P < 0.05$). Benyagasorn reduced the duration of bedtime to 5-10 10 minutes compared with the placebo group and also increased hours of sleep. There were no reports of adverse reactions

Keywords: Menopause patients, Benyagasorn, Insomnia, Adverse reactions, Placebo

Corresponding author: Kanoknan Lasongmuang E-mail: Kanoknan@scphpl.ac.th

บทนำ

อาการนอนไม่หลับ เป็นอีกปัญหาหนึ่งที่พบได้บ่อยในสังคมยุคปัจจุบันที่ต้องตื่นนอนต่อสัปดาห์และแข่งขันกันอย่างมากมาโดยเฉพาะในช่วงที่เกิดปัญหาหรือเป็นช่วงวิกฤติของชีวิต ซึ่งจะพบได้มากขึ้นในบุคคลที่มีอายุมากขึ้นที่อยู่อาศัยในเมืองใหญ่จากการศึกษาการวิเคราะห์ปัญหาการนอนหลับในแอฟริกาและเอเชีย ทีมของนักวิจัยที่มหาวิทยาลัย Warwick Medical Dr. Saverio Stranges หัวหน้าทีมวิจัย กล่าวว่าจุดมุ่งหมายของการวิจัยคือทำการประมวลผลที่มีอยู่แล้วใน 8 ประเทศ จากทวีปแอฟริกาและทวีปเอเชียจัดทำในประเทศกานา แทนซาเนีย แอฟริกาใต้ อินเดีย บังคลาเทศ เวียดนาม อินโดนีเซียและเขตเมืองในประเทศเคนยา การวิจัยประมาณว่ามีประชากรอายุ 50 ปีขึ้นไป 150 ล้านคนใน 8 ประเทศเหล่านี้กำลังเผชิญกับปัญหาที่เกี่ยวข้องกับการกับการนอนหลับ โดยพบว่าผู้หญิงในประเทศกำลังพัฒนาเป็นโรคนี้มากกว่าผู้ชายชาวบังคลาเทศ ชาวแอฟริกาใต้และชาวเวียดนาม เป็นโรคนอนไม่หลับมากที่สุด ในขณะที่อินเดีย อินโดนีเซีย มีปัญหาโรคนอนไม่หลับจำนวนน้อย ซึ่งทางการแพทย์เรียกปัญหานี้ว่า อินซอมเนีย (insomnia) (Junayd Hussain,2012) พบได้ทุกช่วงวัยและพบมากถึงร้อยละ 30-40 ของประชากร คาดว่าทั่วโลกมีผู้เผชิญปัญหานี้ประมาณ 2,000 ล้านคน ส่วนในประเทศไทยคาดว่าจะมีประมาณ 19 ล้านคน ส่วนใหญ่จะเกิดแบบช่วงสั้นๆ โดยมีประมาณร้อยละ 10 ที่เป็นแบบ เรื้อรังคือมีปัญหานอนไม่หลับมานานกว่า 3 เดือน (กิตติวิโรจน์, 2562) 40% ถึง 60% ของหญิงใกล้เข้าสู่วัยหมดประจำเดือนพบปัญหาบางอย่างที่ทำให้เกิดภาวะนอนไม่หลับ (Joffe, Massler, & Sharkey, 2553) ผู้หญิงวัยก่อนหมดประจำเดือนพบว่ามีอาการรายงานปัญหาด้านการนอนไม่หลับบ่อยมากขึ้น (เช่นมากกว่า 5 ครั้งต่อสัปดาห์) (Allyssa L,Harris,Amari Harrison,2563)

การนอนไม่หลับ หรือ การนอนหลับ ไม่เพียงพอ หมายถึง การมีอาการดังกล่าวต่อไปนี้อย่างน้อยหนึ่งอาการ หรือ มากกว่าหนึ่งอาการร่วมกัน ระหว่างการนอนหลับยากเมื่อเริ่มต้นเข้านอน

(difficulty initiating sleep) การตื่นนอนกลางดึกแล้วหลับต่อยาก (difficulty maintaining sleep) การตื่นเร็วกว่าปกติ (early morning awakening) หรือ การตื่นนอนด้วยความรู้สึกไม่สดชื่นหรือไม่เต็มอิ่ม (non-restorative sleep) (Hauri, 1998) นอกจากนี้สมาคมจิตแพทย์แห่งอเมริการะบุว่าการวินิจฉัยว่ามีปัญหาการนอนไม่หลับหรือไม่นั้นจะต้องพิจารณาว่าปัญหาการนอนไม่หลับนั้นส่งผลกระทบต่อด้านร่างกาย อารมณ์ สังคม และอาชีพของบุคคลรวมด้วย(American Psychiatric Association, 1994)

ภาวะนี้ได้รับการรักษาโดยมีทั้งการรักษาโดยไม่ใช้ยา เช่น การแนะนำให้ผู้ป่วยปฏิบัติตามหลักสุขบัญญัติเพื่อการนอนหลับ (sleep hygiene) ซึ่งหลักการเหล่านี้ช่วยขจัดสาเหตุภายนอกต่างๆ ที่อาจรบกวนการนอน ช่วยลดความหวาดวิตกเกี่ยวกับการนอนของผู้ป่วย และส่งเสริมให้วงจรการนอนหลับ-ตื่นเกิด เป็นเวลาสม่ำเสมอมากขึ้น และการปรับเปลี่ยนสภาวะแวดล้อมของการนอนหลับก็ช่วยให้ผู้ป่วยนอนหลับได้ง่ายขึ้น

การรักษาแบบใช้ยานั้นแพทย์จะสั่งจ่ายยาที่มีฤทธิ์ช่วยให้หลับ การช่วยการนอนหลับต้องร่วมกับการแนะนำสุขบัญญัติของการนอนหลับที่ดีด้วยเสมอ เพราะในระยะยาวผู้ป่วยจะสามารถปรับเปลี่ยนพฤติกรรมเพื่อส่งเสริมการนอนหลับได้ด้วยตนเองโดยไม่ต้องพึ่งพิงยาอย่างเดียวจุดประสงค์ของการใช้ยาเพื่อช่วยให้ผู้ป่วยนอนหลับได้เร็วขึ้น ลดการตื่นกลางดึก หรือเพื่อช่วยลดความวิตกกังวลในวันรุ่งขึ้น ควรใช้ยาในกรณีที่มีอาการรุนแรง และให้ยาในระยะสั้นที่สุด เมื่อผู้ป่วยปรับตัวได้แล้วอาจไม่ต้องให้ยาต่อเนื่อง ไม่ควรให้ยานานเกิน 2-3 สัปดาห์ผู้ป่วยบางรายที่กินยานอนหลับมานาน และไม่สามารถหยุดยาได้ แต่ก็ไม่มีการดื้อยาหรือเพิ่มขนาดยาเอง แพทย์อาจแนะนำให้ผู้ป่วยกินยาเป็นคืนเว้นคืน หรือกินทุกๆ 2 คืน ยากลุ่มที่ใช้รักษามิดั้งนี้ ยากลุ่ม Benzodiazepines Barbiturates และ Chloralhydrate ยาจำพวกนี้จะผลข้างเคียงค่อนข้างอันตราย ผลข้างเคียงของยากลุ่ม Benzodiazepines ได้แก่ 1) ทำให้ง่วงซึม เป็น

ผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยที่สุด มักเกิดขึ้นใน 1-2 ชั่วโมงแรกหลังจากได้รับยา อาจก่อให้เกิดอันตรายต่อคนทำงานที่ต้องใช้สมาธิมาก ๆ หรือขับรถ หรือทำงานเกี่ยวกับเครื่องจักร จึงควรแนะนำผู้ป่วยให้ระมัดระวังหรือให้กินยาก่อนนอน พบว่าฤทธิ์ง่วงซึมนี้เป็น individual susceptibility ผู้ป่วยบางรายไม่ว่ากินยา BZD ชนิดใดก็ง่วง ในทางกลับกันผู้ป่วยบางรายก็ไม่ง่วงเลย 2) แขนขาอ่อนแรง กล้ามเนื้อเปลี้ย และเดินเซ เนื่องจากฤทธิ์คลายกล้ามเนื้อของยา จึงควรระวังในผู้สูงอายุหรือผู้ที่ มีปัญหาเรื่องกล้ามเนื้อ เพราะอาจทำให้เกิดอาการแขนขาหมดแรงและเดินไม่ได้จากยา หรือเกิดอาการมึนงง เดินแล้วเซ 3) การดื้อยา (tolerance) และภาวะพึ่งพิงยา (dependence) พบว่าผู้ป่วยบางรายเมื่อใช้ BZD ไปนานๆ อาจเกิดการดื้อยาขึ้นได้ ต้องใช้ยาในปริมาณที่สูงขึ้นกว่าเดิม แต่บางรายก็เป็นแค่ psychic dependence เท่านั้น 4) ปฏิกริยาตรงข้ามกับฤทธิ์ของยา (paradoxical reaction) พบได้เป็นครั้งคราว มักแสดงออกโดยเกิดอาการตื่นเต้น (paradoxical excitement) กังวลนอนไม่หลับ และในบางรายอาจถึงขั้นแสดงพฤติกรรมก้าวร้าว รุนแรง อาละวาด ทำร้ายตนเองหรือผู้อื่นได้ จึงควรระมัดระวังเป็นพิเศษกับการให้ยา BZD ในผู้ที่มีอาการทางสมอง (organic mental disorder หรือ organic brain syndrome) ผู้สูงอายุหรือผู้ที่มีบุคลิกภาพแปรปรวน (personality disorder) (มาโนช หล่อตระกูล, 2544)

ผลข้างเคียงของยาในกลุ่ม Barbiturates ได้แก่ 1) อาการล่อมประสาท 2) เวียนศีรษะหรือมึนศีรษะ 3) ปวดศีรษะ 4) คลื่นไส้หรือปวดท้อง การติดยาในกลุ่ม Barbiturates เป็นเรื่องที่อันตรายมาก เนื่องจากการรับประทานยาเกินขนาดสามารถทำให้เข้าสู่ภาวะโคม่า (Coma) หรือเสียชีวิตได้ การหยุดใช้ยาในกลุ่มนี้โดยทันทีอาจทำให้มีอาการถอนยาได้ โดยอาการของการถอนยา Barbiturates มีดังนี้ 1) มือสั่น 2) กระสับกระส่าย 3) มีปัญหาในการนอนหลับ หากต้องการหยุดใช้ยา คุณควรปรึกษาแพทย์ถึงการหยุดยาอย่างถูกวิธีและอยู่ภายใต้การดูแลของแพทย์ โดยแพทย์อาจแนะนำให้ค่อยๆ ลดปริมาณการใช้ยาลงเรื่อยๆ เพื่อป้องกันอาการถอนยาที่อาจเกิดขึ้น การใช้ยาในกลุ่ม Barbiturates กับหญิง

ตั้งครรภ์ ยากลุ่มนี้สามารถทำให้เกิดอันตรายกับทารกในครรภ์ได้ หญิงตั้งครรภ์จึงไม่ควรใช้ยาในกลุ่มนี้ เว้นแต่เมื่อแพทย์สั่ง นอกจากนี้ตัวยาสามารถผ่านเข้าสู่รกได้ ทำให้ทารกที่ได้รับน้ำนมเกิดอาการซึมและหายใจลำบากได้ หากกำลังอยู่ในช่วงให้นมบุตร ควรปรึกษาแพทย์ก่อนเริ่มใช้ยาในกลุ่ม Barbiturates ทุกครั้ง (กองบรรณาธิการ Honestdocs, ม.ป.ป.)

ยาในกลุ่ม chloral hydrate เป็นยาที่มีการใช้มากกว่า 100 ปี จัดว่าเป็นยานอนหลับที่มีอายุเก่าแก่ที่สุด การหลับจะเกิดขึ้นหลังจากกินยา chloral hydrate ขนาด 500 ถึง 2000 มิลลิกรัม นาน 30 ถึง 60 นาที และหลับติดต่อกันนาน 4 ถึง 8 ชั่วโมง ผลต่อการนอนของยา คือ สามารถลดระยะเวลาก่อนหลับ (sleep latency) เพิ่มระยะเวลาหลับรวม (total sleep time) ไม่มีผลต่อการหลับชนิด delta sleep และ REM sleep ยา chloral hydrate ดื้อยาได้ง่ายเมื่อใช้ติดต่อกันนานเกิน 2 สัปดาห์ และพบการติดยานี้ได้ขนาดของยาที่อาจเป็นอันตรายถึงชีวิต (lethal dose) ในผู้ใหญ่คือ 5 ถึง 40 กรัม จึงไม่ควรให้ยาแก่ผู้ป่วยที่มีแนวโน้มฆ่าตัวตาย ผลข้างเคียงของการใช้ยาที่พบบ่อยคือ ระบายกระเพาะอาหาร ทำให้คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย และอาจเกิดแผลในกระเพาะอาหารเมื่อใช้ระยะยาว จะเห็นได้ว่ายาในกลุ่ม Benzodiazepines Barbiturates Chloralhydrate มีผลข้างเคียงต่อระบบประสาท ระบบย่อยอาหาร ระบบหายใจอีกทั้งยังส่งเสริมให้ผู้ปวดติดยาและดื้อยาอีกด้วย

ในทางการแพทย์แผนไทยอาการของสตรีวัยหมดประจำเดือนเกิดจากปัจจัยภายในและภายนอกที่มีธาตุไฟมากระทบต่ออาการสตรีวัยทองมากโดยปัจจัยภายในได้แก่ฮอร์โมนต่างๆ ซึ่งทางการแพทย์แผนไทยเรียกว่าอุปธาตุ ได้สูญเสียไปหรือการเสียเลือดหลังการคลอดบุตรที่ดี เพื่อปรับสมดุลธาตุในร่างกาย ธาตุไฟ คือปรัทียหคคิถูกกระทบและพิการไปปัจจัยภายนอกส่งเสริมคือปัจจัยจากความเครียด เมื่อปรัทียหคคิกำเริบขึ้น จึงส่งผลให้ผู้ปวดมีอาการร้อนวูบวาบ ระส่ำระสายได้ อย่างไรก็ตามอาการเหล่านี้เกิดจากสาเหตุของโรคอื่นที่มีอาการคล้ายคลึงกัน(สุรสวัสดิ์ สินวัต, 2559, น 10) ปัจจุบันมีแพทย์แผนปัจจุบันและนักวิชาการ

ด้านการแพทย์แผนไทยได้ออกมาให้ข้อมูลว่ามีสมุนไพรตำรับหนึ่งที่มีฤทธิ์ช่วยให้นอนหลับคือตำรับยาเบญจเกสร อาจารย์ศิริกันยา สยมภาค อาจารย์สาขาการแพทย์แผนไทยประยุกต์วิทยาลัยการแพทย์แผนไทย มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีราชมงคล (มทร.) ธัญบุรีแนะนำให้ใช้ชาสมุนไพร “ชาเบญจเกสร” หรือเกสรดอกไม้ทั้ง 5 ชนิด อันประกอบด้วย ดอกมะลิ ดอกพิกุล ดอกบุนนาค ดอกสารภีและเกสรบัวหลวง ซึ่งเป็น “กลุ่มพิภักดเบญจ” ในการจัดกลุ่มยาตามตำราสรรพคุณยาทางการแพทย์แผนไทยโดยพิภักดยาต่างๆ นั้น ตัวยาแต่ละสิ่งในพิภักดเดียวกัน ยังได้จำกัดส่วนหรือน้ำหนักของตัวยาไว้เท่า ๆ กัน เว้นแต่ในหมวดมหาพิภักด ซึ่งจำกัดส่วนของตัวยาไว้ไม่เท่ากัน แต่ก้อยู่ในขอบเขตของจำนวนที่ได้จำกัดไว้ตามตำราเกณฑ์ ซึ่งเบญจเกสรมีฤทธิ์ส่งเสริมกัน ให้รสหอมเย็น ช่วยใน

วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาประสิทธิผลการรักษาอาการนอนไม่หลับของตำรับยาเบญจเกสรรูปแบบแคปซูลในกลุ่มหญิงวัยหมดประจำเดือน

ระเบียบวิธีวิจัย

การศึกษาประสิทธิผลช่วยให้นอนหลับของยาเบญจเกสรในผู้ที่มีอาการนอนไม่หลับในกลุ่มหญิงวัยหมดประจำเดือน การวิจัยครั้งนี้เป็นการทดลองทางคลินิก (Clinical Trial) รูปแบบสุ่มแบบอำพรางหนึ่งฝ่าย (single-blind Randomized

ขอบเขตการศึกษา

1. ขอบเขตด้านเนื้อหาในทางการแพทย์แผนไทยสตรีวัยหมดประจำเดือนนั้นธาตุไฟจะมากกระทำส่งผลให้ธาตุไฟแปรปรวนไปแล้วส่งผลกระทบต่อธาตุลมในร่างกายให้ มีความแปรปรวนมากขึ้นไปอีกเพื่อปรับสมดุลธาตุในร่างกาย ธาตุไฟคือปรััยหคคิฎกกระทบและพิการไป จากปัจจัยภายนอกส่งเสริมคือ ปัจจัยจากความเครียด

เรื่องของการแก้มกอละเอียด แก้มวงเวียน บำรุงหัวใจ และที่สำคัญได้มีการศึกษาแล้วว่าดอกไม้เหล่านี้มีสารฟลาโวนอยด์ เช่น เคอควิทิน และแอลคาลอยด์ในเกสรบัวหลวงช่วยในเรื่องการนอนได้เป็นอย่างดี ไม่มีคาเฟอีนและน้ำตาล จึงถือว่ามีความปลอดภัย โดยดื่มก่อนนอนประมาณ 5-7 วัน จึงจะเห็นผลชัดเจน (MGR Online,2558)

ขณะนี้ยังไม่มีการศึกษาใดที่พิสูจน์ว่าสรรพคุณของยาเบญจเกสรจะสามารถบรรเทาอาการนอนไม่หลับได้และมีความรุนแรงต่อผู้ป่วยหรือไม่อย่างไร ดังนั้นผู้วิจัยจึงสนใจที่จะศึกษาประสิทธิผลการบรรเทาอาการนอนไม่หลับของตำรับยาเบญจเกสรในหญิงวัยหมดประจำเดือนเพื่อดูว่ายามีประสิทธิภาพสามารถลดความรุนแรงของการนอนไม่หลับรวมทั้งมีคุณภาพในการนอนที่ดีและมีอาการไม่พึงประสงค์ในการใช้ยาน้อยกว่ายาแผนปัจจุบันหรือไม่

2. เพื่อศึกษาอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดจากตำรับยาเบญจเกสรในหญิงวัยหมดประจำเดือน

Controlled) ทำการศึกษาประสิทธิภาพในการบรรเทาอาการนอนไม่หลับของตำรับยาเบญจเกสรในอาสาสมัครเพศหญิงวัยหมดประจำเดือนหรืออยู่ในช่วงระยะเวลาหมดประจำเดือนตั้งแต่อายุ 41 ปีขึ้นไป

เมื่อ ปรััยหคคิฎก่าเจ็บขึ้น จึงส่งผลให้ผู้ป่วยมีอาการร้อนวูบวาบ ระส่ำระสาย นอนไม่หลับได้ในการนี้จึงมีแนวคิดว่าจะนำยาเบญจเกสรที่มีรสสุขุมบำรุงกำลังทำให้ดวงจิตชุ่มชื้นมาเป็นยาแก้ โดยทำการแบ่งกลุ่มตัวอย่างเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มที่1 ให้ยาเบญจเกสร อีกกลุ่มหนึ่งให้ตัวยาหลอกเป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์และติดตามผลทุก 1 สัปดาห์

2. ขอบเขตด้านตัวแปร
ตัวแปรต้น 1. ยาเบญจเกสรรูปแบบแคปซูล
2. ตัวยาหลอก
ตัวแปรตาม สตรีวัยหมดประจำเดือนที่มีปัญหาด้านการนอนหลับโดยผ่านการคัดกรองโดยเครื่องมือดังนี้
แบบประเมินคุณภาพการนอน (Pittsburgh Sleep Quality Index : PSQI)

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

กลุ่มสตรีวัยหมดประจำเดือนที่มีปัญหาด้านการนอนไม่หลับอายุตั้งแต่ 41 ปีขึ้นไปมารับบริการคลินิกแพทย์แผนไทยดิถีจนาเวช วิทยาลัยการสาธารณสุขสิรินธรจังหวัดพิษณุโลก จำนวนอาสาสมัคร (ขนาดกลุ่มตัวอย่าง) อาสาสมัครในการวิจัยครั้งนี้ คำนวณจากการศึกษาวิจัยทางคลินิกที่ได้ศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิภาพในการบรรเทาอาการนอนไม่หลับของพืชวงศ์ *Melissa officinalis* L. และ *Nepeta Menthoides* Boiss & Buhse ในโรคนอน

แบบวัดดัชนีความรุนแรงของโรคนอนไม่หลับ (Insomnia Severity Index : ISI)
ตัวแปรควบคุม เครื่องดื่ม (แอลกอฮอล์ , คาเฟอีน)
อาหาร ยา ระยะเวลาในการรับประทานยา
ขนาดของยาที่รับประทาน ขอบเขตด้านระยะเวลา
ระยะเวลาในการทดลอง 4 สัปดาห์นับตั้งแต่กลุ่มตัวอย่างเริ่มรับประทานยาโดยจะติดตามผลทุก 1 สัปดาห์

ไม่หลับที่คลินิกการแพทย์เปอร์เซีย (PM) ในกรุงเทพมหานคร จำนวน 67 คน จากผลการศึกษาทางคลินิกดังกล่าวสามารถนำมาคำนวณจำนวนอาสาสมัครได้จากสมการในการคำนวณดังต่อไปนี้

$$n = 2 [(Z_{\alpha} + Z_{\beta}) S]^2 / d^2$$

โดยใช้ข้อมูลจากการการเปรียบเทียบคะแนนเฉลี่ยคุณภาพการนอนหลับ (Pittsburgh Sleep Quality Index : PSQI) ของพิตส์เบิร์กเฉลี่ยที่สัปดาห์ที่ 4

Group	Baseline	Second week	Fourth week	p-value within group	p-value between groups
A (treatment), mean $\pm$ SD of total PSQI	11.7 $\pm$ 3.20	9.17 $\pm$ 3.68	7.55 $\pm$ 3.79	0.001	0.001
B (placebo), mean $\pm$ SD of total PSQI	12.09 $\pm$ 2.66	10.69 $\pm$ 3.42	10.66 $\pm$ 3.55	0.007	

n = จำนวนอาสาสมัคร

Z_{α} = standard statistical value under normal curve in type I error (1.96)

Z_{β} = standard statistical value under normal curve in type II error (0.84)

S = ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของผลการศึกษาที่คาดว่าจะเกิดขึ้น ในที่นี้ได้มาจากค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของคะแนนเฉลี่ยคุณภาพการนอนหลับ ในอาสาสมัครกลุ่มที่ได้รับประทานสารสกัดของพืชวงศ์มินต์ ขนาด 500 มิลลิกรัม จำนวน 2 แคปซูล หลังจากหยุดการรักษา (4 สัปดาห์) ซึ่งมีค่าเท่ากับ 3.79

d = ผลต่างของค่าเฉลี่ยของผลลัพธ์ที่ไ้ระหว่างกลุ่มควบคุมกับกลุ่มทดลอง ในที่นี้ได้มาจากค่าคะแนนเฉลี่ยคุณภาพการนอนหลับ กับ ผลการรักษา ระหว่างกลุ่มที่ได้รับสารสกัดจากพืชวงศ์มินต์และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (Placebo) ซึ่งมีค่าเท่ากับ 10.66 – 7.55 = 3.11 เมื่อแทนค่าสมการจะได้ดังนี้

$$n = 2 [(1.96 + 0.84) 3.79]^2 / 3.11^2$$

$$n = 2 (10.61)^2 / 3.11^2$$

$$n = 2 (112.57) 9.67$$

$$n = 23.28$$

$$n \approx 24$$

การศึกษาวิจัยครั้งนี้ ใช้ขนาดตัวอย่างที่ได้จากการคำนวณโดยใช้คะแนนเฉลี่ยคุณภาพการนอนหลับ คือจำนวนขนาดตัวอย่างเท่ากับ 24 คน แบ่งการทดลองเป็น 2 กลุ่ม ในกรณีที่มีการคิด

จำนวน Loss of follow up rate ประมาณ 20% ซึ่งมีค่าเท่ากับ 6 จะได้จึงได้กลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 54 คน จำนวนอาสาสมัครสำหรับการศึกษาวิจัยในแต่ละกลุ่มครั้งนี้คือ 27 คน

เกณฑ์การรับอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการ (Inclusion criteria)

- 1) ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นผู้ป่วยนอนไม่หลับ ตามเกณฑ์การวินิจฉัยของแบบคัดกรองด้วยแบบประเมิน (Pittsburgh Sleep Quality Index : PSQI) และได้คะแนนมากกว่า 5 ตามเกณฑ์ การวินิจฉัยของแบบคัดกรองว่านอนไม่หลับ
- 2) สตรี ที่อยู่ในวัยหมดประจำเดือนทั้ง 3 ระยะ อายุตั้งแต่ 41-62 ปี
- 3) เป็นผู้ที่มิมีปัญหาอนไม่หลับและต้องไม่ทำงานเป็นกะ
- 4) ต้องไม่เป็นผู้มีโรคประจำตัว เช่น โรคเลือด โรคความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน โรคหัวใจ โรคตับ โรคไต โรคเมเร็ง และโรคระบบประสาทและสมอง เช่น โรคอัมพาต โรคอัลไซเมอร์ โรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบ โรคพาร์กินสัน โรคหลอดเลือดสมองแตก โรคหน้าเบี้ยวครึ่งซีก โรคสมองขาดเลือด

- 5) ต้องไม่มีประวัติการแพ้ยาแผนปัจจุบัน หรือยาสมุนไพร หรือแพ้เกสรดอกไม้
- 6) ต้องไม่เป็นผู้นอนไม่หลับเนื่องจากปัญหาทางโรคจิตเวชและสมองเสื่อม
- 7) ต้องไม่เป็นผู้ที่ทานยาเกี่ยวกับระบบประสาท เช่น ยานอนหลับ ยาคลายเครียด
- 8) ต้องไม่ดื่มเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์ สุกหรื หรือใช้สารเสพติดใน 1 สัปดาห์ที่ผ่านมา และระหว่างการทดลอง
- 9) สมัครใจเข้าร่วมโครงการ
- 10) สามารถลงชื่อยินยอมเข้าร่วมในการทำการศึกษาวิจัย
- 11) อาสาสมัครที่อายุ 41-62 ปี

เกณฑ์การไม่รับอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการ (Exclusion criteria)

- 1) อาสาสมัครมีประวัติการแพ้ยา แพ้สมุนไพร แพ้เกสรดอกไม้
- 2) อาสาสมัครที่ดื่มเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์ สุกหรื หรือใช้สารเสพติดในระหว่างทดลอง
- 3) อาสาสมัครที่แพ้ lactose
- 4) อาสาสมัครที่เขียน-อ่านภาษาไทยไม่ได้

เกณฑ์การยุติเข้าร่วมโครงการ (Discontinuation criteria)

- 1) เกณฑ์ให้อาสาสมัครเลิกจากการศึกษา (Discontinuation criteria for participant)
 - 1.1) อาสาสมัครมีอาการแพ้ตำรับยาเบญจเกสร หรือ Placebo
 - 1.2) อาสาสมัครไม่สามารถปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้วิจัยได้
 - 1.3) อาสาสมัครต้องการออกจากโครงการวิจัย
 - 1.4) อาสาสมัครที่ขาดการติดต่อย่างน้อย 1 ครั้ง
- 2) เกณฑ์การพิจารณายุติการศึกษาทั้งโครงการ (Termination criteria for the study)
 - 2.1) อาสาสมัครมีอาการแพ้ในระดับรุนแรงต่อยาที่ใช้ทดสอบในโครงการ

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

การจัดทำเครื่องมือที่ใช้ในงานวิจัย

1. จัดทำเครื่องมือการเก็บข้อมูล เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย แบบฟอร์มการคัดกรองกลุ่มตัวอย่างเข้าร่วมโครงการวิจัย ได้แก่ ข้อมูลส่วนตัว กลุ่มตัวอย่าง ประกอบด้วยน้ำหนัก ส่วนสูง อายุ สถานภาพ ประวัติการเจ็บป่วยการแพ้ยา และเบอร์โทรศัพท์ที่สามารถติดต่อได้ รวมทั้งข้อมูลทั่วไป สำหรับการคัดกรองตามเกณฑ์การคัดกรอง

การตรวจสอบคุณภาพเครื่องมือ

คณะผู้วิจัยได้ดำเนินการออกแบบเครื่องมือที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้และนำไปตรวจสอบคุณภาพแบบสอบ ด้วยวิธีการประเมิน CIPP_{TEST} ทฤษฎีของ Daniel Stufflebeam (Rattana Buosonte, 2013) และแบบสัมภาษณ์ โดยนำเครื่องมือที่สร้างขึ้นสำหรับการวิจัยไปทำการทดสอบหาความเที่ยงตรง (Validity) ไปตรวจสอบความเที่ยงตรงตามเนื้อหาจากผู้ทรงคุณวุฒิประกอบด้วยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา 1 ท่าน เกสัชกรชำนาญการพิเศษและเกสัชกรชำนาญการ 2 ท่าน

การจัดเตรียมยา

ตำรับยาเบญจเกสร ผลิตจากสถานผลิตยาสมุนไพรที่ได้รับมาตรฐาน GMPs ของโรงพยาบาลสองจังหวัดแพร่ โดยชื่อยาผงสำเร็จรูปจากโรงงานที่ได้รับการรับรองมาตรฐาน ตาม GMPs กำหนด มีวิธีการผลิตดังนี้

1. นำผงเบญจเกสรมาบรรจุในแคปซูลสี่ทึบเบอร์ 1
2. นำแคปซูลที่บรรจุมาชั่งน้ำหนักจำนวน 20 แคปซูลเพื่อหาค่าเฉลี่ยน้ำหนัก เพื่อตรวจสอบ

การดำเนินการวิจัย

ชี้แจงอาสาสมัครให้เข้าใจเกี่ยวกับขั้นตอนการทำวิจัย โดยใช้เอกสารขั้นตอนชี้แจงการให้ข้อมูลเพื่อตัดสินใจโดยมีการกำหนดรายละเอียดให้ครอบคลุมตั้งแต่ชื่อเรื่องวัตถุประสงค์ ความเสี่ยง ข้อปฏิบัติของการเข้าร่วมโครงการ และการปกป้องสิทธิของอาสาสมัคร ตลอดจนถึง การเก็บรักษา

อาสาสมัคร และประวัติการเจ็บป่วยเกี่ยวกับอาการนอนไม่หลับ

2. แบบประเมินคุณภาพการนอน (Pittsburgh Sleep Quality Index : PSQI)
3. แบบวัดดัชนีความรุนแรงของโรคนอนไม่หลับ (Insomnia Severity Index : ISI)
4. แบบประเมินคุณภาพชีวิตด้านการนอนหลับ
5. แบบประเมินผลข้างเคียงหลังการใช้ยา
6. Sleep diary

การแพทย์แผนไทยจำนวน 1 ท่านและพยาบาลชำนาญการพิเศษด้านการดูแลผู้สูงอายุ 1 ท่าน หลังจากนั้นนำมาหาค่าดัชนีความสอดคล้องของเนื้อหา (Index of Item-Objective Congruence : IOC) โดยใช้สูตรผู้วิจัยเลือกข้อคำถามที่มีค่า IOC จากผู้ทรงคุณวุฒิ ทั้ง 5 คน ซึ่งได้ตรวจสอบแบบสอบถามแล้วเห็นว่าแบบสอบถามทุกข้อที่ผู้วิจัยจัดทำขึ้นมีความเที่ยงตรงเชิงเนื้อหาครอบคลุมในแต่ละด้านและครอบคลุมวัตถุประสงค์ผลรวมเท่ากับ 0.89

คุณภาพของเม็ดยา ไม่ขาดและไม่เกิน 0.5 มิลลิกรัมจากจำนวนยาตัวอย่างทุกครั้งของการผลิต

3. บรรจุยาที่ผ่านการตรวจสอบคุณภาพในกระปุกยาทึบแสง
4. บรรจุยาห่อลงในแคปซูลสี่ทึบเช่นเดียวกับยาเบญจเกสร
5. ตรวจสอบคุณภาพของเม็ดยา
6. บรรจุยาลงในกระปุกยาทึบแสง

ความลับของอาสาสมัคร หากอาสาสมัครตัดสินใจเข้าร่วมโครงการวิจัยจะได้รับ การลงนามใน ใบยินยอม เพื่อเป็นลายลักษณ์อักษรของการทำวิจัยตามระเบียบการทำวิจัย

- 1) การประเมินเบื้องต้นในกลุ่มตัวอย่าง

ให้อาสาสมัครประเมินคุณภาพการนอนหลับด้วยแบบประเมิน (Pittsburgh Sleep Quality Index : PSQI) และวัดดัชนีความรุนแรงของโรคนอนไม่หลับด้วยแบบประเมิน (Insomnia Severity Index : ISI) ก่อนรับประทานยาแคปซูลเบญจเกสร และยาหลอก จากนั้นให้กลุ่มตัวอย่างรับประทานยาของแต่ละกลุ่มตามคำแนะนำในฉลากที่ติดหน้าของยาและบันทึกผลการนอนหลับทุกวันและติดตามผลทุก ๆ 1 สัปดาห์

2) ขั้นตอนและวิธีการดำเนินการในกลุ่มตัวอย่าง แบ่งกลุ่มอาสาสมัครออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มละ 27 คนโดยวิธี simple random sampling

การวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์ทางสถิติ

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ โดยการใช้สถิติพื้นฐานได้แก่ ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

สถิติเชิงอนุมาน (Inferential statistic)

1. Independent t-test ใช้เปรียบเทียบค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานวิเคราะห์ตัวแปรที่เป็นตัวเลข ได้แก่ อายุ, BMI, แบบประเมิน ISI

2. Paired - sample T test ใช้เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยการนอนหลับภายในกลุ่มก่อนและหลังการรับประทานยาเบญจเกสรแบบแคปซูล และตัวยาหลอก

การพิทักษ์สิทธิกลุ่มตัวอย่าง

การวิจัยนี้ได้รับอนุมัติจริยธรรมในมนุษย์จากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย Suan Sunandha Rajabhat University Ethics Committee: Certificate

ผลการวิจัย

จากข้อมูลทั่วไปพบว่า กลุ่มผู้ได้รับยาหลอกจำนวน 27 คนเป็นหญิงวัยหมดประจำเดือนระยะหมดประจำเดือนมากกว่า 1 ปีจำนวน 25 คน รองลงมาระยะประจำเดือนมากระปรริดกระปรอยจำนวน 2 คน กลุ่มได้รับยาเบญจเกสรจำนวน 24 คน เป็นหญิงวัยหมดประจำเดือนมากกว่า 1 ปีจำนวน 18

กลุ่ม A ให้อาสาสมัครขนาดรับประทาน 2 แคปซูล ก่อนนอน 30 นาที เป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ ติดตามผลการรักษาทุก ๆ 1 สัปดาห์ โดยให้ผู้ป่วยบันทึกการนอนหลับลงใน sleep diary ทุกวัน และทุกสัปดาห์ อาสาสมัครต้องเข้ารับประเมินผลข้างเคียงจากการใช้ยาด้วย

กลุ่ม B ให้ตัวยาหลอกขนาดรับประทาน 2 แคปซูล ก่อนนอน 30 นาที เป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ ติดตามผลการรักษาทุก ๆ 1 สัปดาห์ โดยให้ผู้ป่วยบันทึกการนอนหลับลงใน sleep diary ทุกวัน และทุกสัปดาห์ อาสาสมัครต้องเข้ารับประเมินผลข้างเคียงจากการใช้ยาด้วย

ซึ่งสถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูลประกอบด้วย

3. Independent - sample T test ใช้เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยระดับการนอนหลับระหว่างกลุ่มที่ 1 ยาเบญจเกสรแบบแคปซูล กลุ่มที่ 2 ตัวยาหลอก 2 แคปซูลก่อนและหลังการรับประทานยาที่ระดับความเชื่อมั่น 95%

Number :COA.1-041/2020 ผู้วิจัยได้ชี้แจงข้อมูลสำคัญให้แก่กลุ่มตัวอย่างมีสิทธิที่จะถอนตัวจากการวิจัยและการนำเสนอผลการวิจัยในภาพรวม

คน รองลงมาระยะประจำเดือนมากระปรริดกระปรอยจำนวน 5 คน และระยะยังมีประจำเดือนอยู่จำนวน 1 คนคิดตามลำดับซึ่งกลุ่มประชากรทั้งหมดจัดอยู่ในช่วงวัยหมดประจำเดือนตามนิยามศัพท์เฉพาะคือผู้ที่อยู่ในช่วงที่มีประจำเดือนกระปรริด

กระป๋องก่อนหมดประจำเดือน ผู้ที่หมดประจำเดือน และผู้ที่หมดประจำเดือนแล้ว 1 ปีขึ้นไป

ช่วงอายุกลุ่มผู้ได้รับยาหลอก 41-45 ปี จำนวน 1 คน อายุ 46-50 ปี จำนวน 9 คน คิด อายุ 51-55 ปี จำนวน 5 คน อายุ 56-60 ปี จำนวน 9 คน อายุ 61 ปี ขึ้นไปจำนวน 3 คน ช่วงอายุกลุ่มผู้ได้รับยาเบญจเกสร 41-45 ปี จำนวน 4 คน อายุ 46-50 จำนวน 8 คน อายุ 41-55 ปีจำนวน 8 คน อายุ 56-60 ปีจำนวน 2 คน อายุ 61 ปีไปจำนวน 2 คน ตามลำดับอาชีพของกลุ่มผู้ได้รับยาหลอกพบว่าประกอบอาชีพแม่บ้านจำนวน 5 คน คิดเป็นร้อยละ 18.5 รับราชการจำนวน 2 คน อาชีพเกษตรกรจำนวน 12 คน อาชีพค้าขายจำนวน 7 คน อาชีพธุรกิจส่วนตัวจำนวน 1 คน กลุ่มผู้ได้รับยาเบญจเกสรพบว่าประกอบอาชีพแม่บ้านจำนวน 3 คน คิดรับราชการจำนวน 3 คน อาชีพเกษตรกรจำนวน 13 คน อาชีพค้าขายจำนวน 1 คน อาชีพธุรกิจส่วนตัวจำนวน 4 คน ตามลำดับซึ่งกลุ่มผู้ได้รับยาหลอกพบว่ามีรายได้เฉลี่ย 6970 บาท กลุ่มผู้ได้รับยาเบญจเกสรพบว่ามีรายได้เฉลี่ย 7890 บาท ระดับการศึกษาของกลุ่มผู้ได้รับยาหลอกพบว่าไม่ได้เรียนหนังสือจำนวน 2 คน ระดับประถมศึกษา

จำนวน 14 คน ระดับมัธยมศึกษาตอนต้นจำนวน 4 คน ระดับมัธยมศึกษาตอนปลายจำนวน 3 คน ระดับปวส.จำนวน 2 คน ระดับปริญญาตรีจำนวน 2 คน ระดับการศึกษาของกลุ่มผู้ได้รับยาเบญจเกสรพบว่าไม่ได้เรียนหนังสือจำนวน 1 คน คิดเป็นร้อยละ 4.2 ระดับประถมศึกษาจำนวน 2 คน คิดเป็นร้อยละ 8.3 ระดับมัธยมศึกษาตอนต้นจำนวน 8 คน มัธยมศึกษาตอนปลายจำนวน 4 คน ระดับปวส.จำนวน 6 คน ระดับปริญญาตรีจำนวน 3 คน ความเพียงพอของเงินค่าใช้จ่ายที่ได้รับรายเดือนของกลุ่มผู้ได้รับยาหลอกพบว่ามีรายได้ไม่เพียงพอจำนวน 15 คน รายได้เพียงพอจำนวน 12 คน กลุ่มผู้ได้รับยาเบญจเกสรพบว่ามีรายได้ไม่เพียงพอรายได้เพียงพอจำนวน 13 คน จากข้อมูลข้างต้นสามารถสรุปได้ว่ามีผู้ที่มิปัจจัยที่ก่อให้เกิดภาวะเครียดเช่น รายได้ไม่เพียงพอซึ่งอาจเป็นสาเหตุหนึ่งของอาการนอนไม่หลับ ในเรื่องของ การดื่มชา กาแฟ มีผู้ที่ดื่มและไม่ดื่มโดยไม่ส่งผลต่อการรบกวนนอนหลับ ในการดื่มสุรา ยาเสพติด ผลการวิจัยไม่พบผู้ที่ดื่มสุราหรือยาเสพติดและไม่พบผู้ที่ใช้ยาเป็นประจำที่อาจก่อให้เกิดผลข้างเคียงต่อการทดลอง

ผลการเปรียบเทียบอาการวัยหมดประจำเดือนของกลุ่มที่ได้รับเบญจเกสรและยาหลอกระหว่างสัปดาห์ที่ 1 และ สัปดาห์ที่ 4

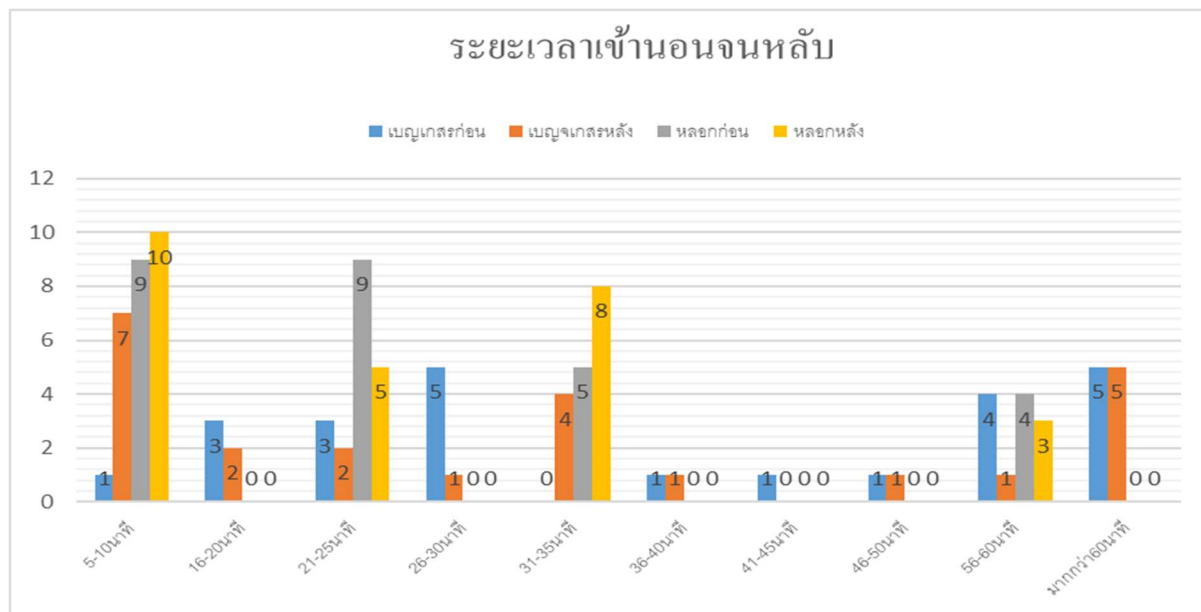
อาการที่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ	P=Value	
	เบญจเกสร	ยาหลอก
เหงื่อออกมาก	.039**	0.095
ปวดศีรษะ	.003**	0.215
อารมณ์แปรปรวน	.001*	0.003*
หงุดหงิด	.025**	0.025*
รู้สึกถูกทอดทิ้ง	.008**	0.621
กระวนกระวายใจ	.005**	0.187
นอนไม่หลับ	.002**	0.158
เชื่องซึม เหนื่อยง่าย	.018**	0.456
ปวดหลัง	.031**	0.465

p<0.001

จากวิเคราะห์ผลด้วยสถิติ paired sample t-test ของกลุ่มที่ให้ยาเบญจเกสรและยาหลอกระยะเวลา 4 สัปดาห์ สรุปผลได้ว่ายาเบญจเกสรสามารถบรรเทาอาการเหงื่อออกมาก $P=0.039$ อาการปวดศีรษะ $P=0.003$ แปรปรวน $P=0.001$ อาการหงุดหงิด $P=0.025$ รู้สึกถูกทอดทิ้ง $P=0.008$ กระวนกระวายใจ $P=0.005$ อาการนอนไม่หลับ

$P=0.002$ อาการเซื่องซึม เหนื่อยง่าย $P=0.018$ อาการปวดหลัง $P=0.031$ ตามลำดับโดยมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติซึ่งในกลุ่มที่ให้ยาหลอกมีการเปลี่ยนแปลงใน 2 อาการคืออาการอารมณ์แปรปรวน $P=0.003$ และอาการหงุดหงิด $P=0.025$

ผลการเปรียบเทียบระยะเวลาการเข้านอนจนหลับของกลุ่มเบญจเกสร และกลุ่มยาหลอก ในช่วงเวลาที่แตกต่างกัน



สีฟ้า แทนข้อมูลของกลุ่มตัวอย่างก่อนได้รับยาเบญจเกสร

สีส้ม แทนข้อมูลของกลุ่มตัวอย่างหลังได้รับยาเบญจเกสร

สีเทา แทนข้อมูลของกลุ่มตัวอย่างก่อนได้รับยาหลอก

สีเหลือง แทนข้อมูลของกลุ่มตัวอย่างหลังได้รับยาหลอก

แผนภูมิ แสดงความต่างของระยะเวลาเข้านอนจนหลับของยาเบญจเกสรเปรียบเทียบกับกลุ่มยาหลอกพบว่ายาเบญจเกสรมีอัตราการเพิ่มขึ้นของผู้ที่ใช้ระยะเวลาในการเข้านอนจนหลับในช่วง 6-10 นาที จาก 1 คน เป็น 7 คน เพิ่มขึ้นมา 6 คน มากกว่ากลุ่มที่ให้ยาหลอกจาก 9 คน เป็น 10 คน เพิ่มขึ้นเพียงแค่ 1 คน ในขณะที่กลุ่มที่ให้ยาหลอกในระยะเวลาที่

21-26 นาทีลดลงจาก 9 คน เป็น 5 คน ซึ่งผลต่างจำนวน 4 คนมีแนวโน้มในการใช้ระยะเวลานอนหลับมากขึ้น

ผลสรุปคุณภาพการนอนหลับของกลุ่มที่ให้ยาเบญจเกสรเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ให้ยาหลอกช่วงเวลาก่อนการวิจัย สัปดาห์ที่ 1 สัปดาห์ที่ 2 สัปดาห์ที่ 3 และสัปดาห์ที่ 4 พบว่าระยะเวลาเข้านอนจนหลับมีผู้ใช้เวลาน้อยลง เพิ่มขึ้นตามลำดับดังนี้ ก่อนการทดลองมีผู้ใช้เวลานอนหลับ 5-10 นาที จำนวน 1 คน ในสัปดาห์ที่ 4 เพิ่มขึ้นจากเดิมจำนวน 6 คน เป็น 7 คน ต่างจากกลุ่มที่ให้ยาหลอกที่ก่อนการทดลองจำนวน 9 คน โดยเพิ่มขึ้น 1 คน ในสัปดาห์ที่ 4 เป็น 10 คน และผู้ใช้ระยะเวลา 26-30 นาทีลดลง

จาก 5 คนในสัปดาห์ก่อนการทดลองเหลือเพียง 1 คนในสัปดาห์ที่ 4 ส่วนกลุ่มที่ให้ยาหลอกมีอัตราการลดลงในช่วง 16-20 นาทีจาก 9 คนเป็น 5 คนในสัปดาห์ที่ 4 และมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นของเวลาที่ใช้ในการนอนหลับในช่วงเวลาที่ 26-30 นาทีจาก 5 คนเป็น 8 คน

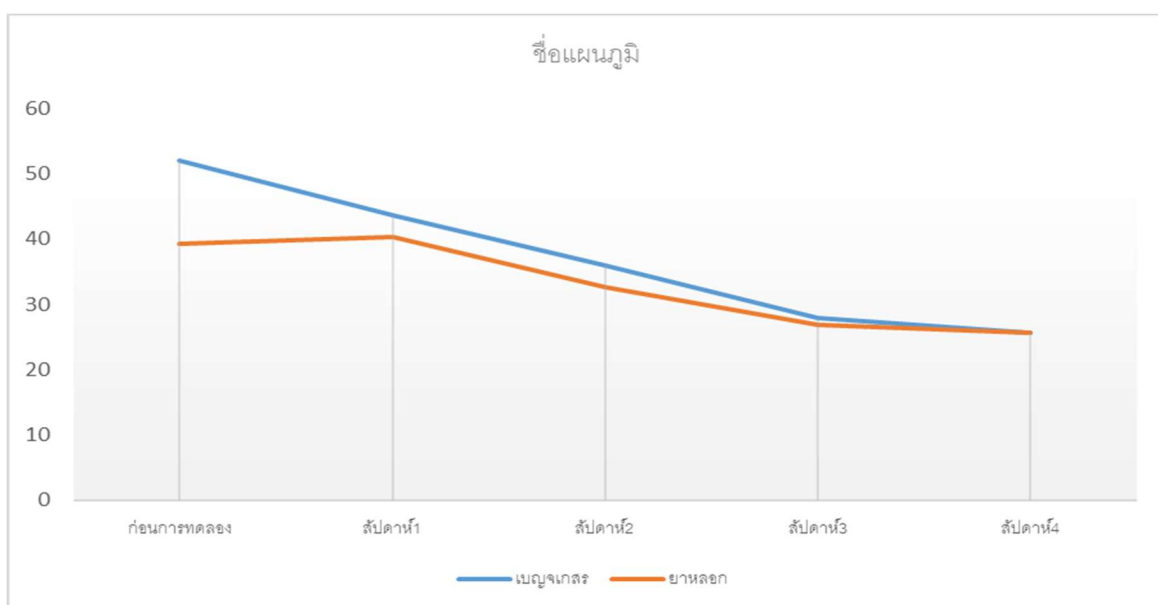
ระยะเวลาในการนอนหลับของกลุ่มผู้ที่ใช้ยาเบญจเกสรพบว่าผู้ที่นอนน้อยกว่า 3-6 ชั่วโมงลดลงตามลำดับโดยมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นของผู้ที่ใช้เวลาในการนอนตั้งแต่ 7-8 ชั่วโมงจากจาก 4 คนเพิ่มขึ้น 1 คนเป็น 5 คนในสัปดาห์ที่ 4 และจาก 6 คนเพิ่มขึ้น 4 คนเป็น 10 คนในสัปดาห์ที่ 4 ในขณะที่กลุ่มที่ให้ยาหลอกมีผู้ที่นอนหลับ 8 ชั่วโมงจาก 10 คนเพิ่มขึ้น 2 คนเป็น 12 คน ซึ่งมีแนวโน้มการใช้ระยะเวลานอนหลับน้อยกว่าผู้ที่ใช้ยาเบญจเกสร ผู้เข้าร่วมการทดลองทั้งสองกลุ่มที่ตอบแบบสอบถามเรื่องรู้สึกง่วงในระหว่างทำกิจกรรม 3 ครั้งหรือมากกว่าสัปดาห์ในกลุ่มที่ใช้ยาเบญจเกสรจาก 8 คนลดลง 7 คนเป็น 1 คนในสัปดาห์ที่ 4

แตกต่างจากกลุ่มที่ให้ยาหลอกลดลงเพียง 4 คนจาก 4 คนเป็น 0 คนในสัปดาห์ที่ 4 ซึ่งสรุปได้ว่ายาเบญจเกสรมีแนวโน้มในการลดความง่วงในระหว่างทำกิจกรรมได้ดีกว่า

ผู้เข้าร่วมการทดลองทั้งสองกลุ่มที่ตอบแบบสอบถามรู้สึกว่าการนอนไม่หลับเป็นปัญหาในการทำงานหรือไม่ของกลุ่มที่ใช้ยาเบญจเกสรพบว่าผู้ตอบว่าไม่เป็นปัญหาเลยก่อนการทดลองจำนวน 6 คนเพิ่มขึ้นจำนวน 5 คนเป็น 11 คนในสัปดาห์ที่ 4 แตกต่างจากยาหลอกเพิ่มขึ้นจำนวน 1 คนในสัปดาห์ก่อนการทดลองจากจำนวน 13 คนเป็น 14 คนในสัปดาห์ที่ 4 สรุปได้ว่ายาเบญจเกสรช่วยลดปัญหาการง่วงหรือการใช้ชีวิตระหว่างการทำงานได้ดีกว่ายาหลอก

จากการวิเคราะห์เปรียบเทียบคุณภาพการนอนหลับของกลุ่มที่ใช้ยาเบญจเกสรและยาหลอกก่อนการวิจัย สัปดาห์ที่ 1 สัปดาห์ที่ 2 สัปดาห์ที่ 3 และสัปดาห์ที่ 4 พบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $P=0.001$ ในสัปดาห์ที่ 3 เป็นต้นไป

ผลเปรียบเทียบสรุปคุณภาพการนอนหลับของกลุ่มเบญจเกสรและกลุ่มยาหลอก



แผนภูมิ แสดงถึงพื้นที่ใต้กราฟสรุปคุณภาพการนอนหลับของกลุ่มที่ให้ยาเบญจเกสรและกลุ่มยาหลอกพบว่า ในช่วงก่อนการทดลองกลุ่มที่ได้รับยาเบญจเกสรมีปริมาณมากกว่า เมื่อเข้ารับการทดลองโดยระยะเวลาผ่านไป 4 สัปดาห์

พบว่า กลุ่มที่ได้รับเบญจเกสรมีอัตราจำนวนผู้นอนไม่หลับลดลงเทียบเท่ากับยาหลอก แสดงถึงความสามารถในการช่วยให้ผู้นอนหลับที่มีประสิทธิภาพเมื่อเทียบกับยาหลอกที่ได้รับการ bias จากผู้เข้าร่วมโครงการ

ผลสรุปดัชนีความรุนแรงของโรคนอนไม่หลับของกลุ่มที่ให้ยาเบญจเกสรและยาหลอก

เมื่อเปรียบเทียบความแตกต่างของคะแนนเฉลี่ยดัชนีความรุนแรงของโรคนอนไม่หลับโดยใช้แบบประเมินดัชนีความรุนแรงของโรคนอนไม่หลับ (ISI) ก่อนและหลัง ของกลุ่มยาเบญจเกสรและกลุ่มยาหลอกพบว่ากลุ่มที่ให้ยาเบญจเกสร ก่อนการวิจัย ค่าเฉลี่ยเท่ากับ 12.50 ± 4.81 อยู่ในเกณฑ์นอนไม่หลับเกินเกณฑ์ หลังให้ยาเบญจเกสร 4 สัปดาห์พบว่า ค่าเฉลี่ยลดลงเท่ากับ 6.50 ± 3.09 อยู่ในเกณฑ์ไม่มีปัญหาเรื่องการนอนหลับเลย กลุ่มที่ให้ยาหลอก พบว่าก่อนให้ยามีค่าเฉลี่ยที่ 10.62 ± 3.52 อยู่ในเกณฑ์

มีอาการนอนไม่หลับเกินเกณฑ์ หลังให้ยาหลอก 4 สัปดาห์พบว่าค่าเฉลี่ย 6.70 ± 4.25 อยู่ในเกณฑ์ไม่มีปัญหาเรื่องการนอนหลับเลยซึ่งกลุ่มที่ให้ยาเบญจเกสรมีค่าเฉลี่ยที่ลดลงมากกว่ากลุ่มที่ให้ยาหลอก โดยจะพบว่าอัตราการลดลงของกลุ่มตัวอย่างที่มีอาการนอนไม่หลับที่ได้รับยาเบญจเกสร มีอัตราการลดลงที่มากกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกซึ่งแสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพที่ดีของยาเบญจเกสรในการลดความรุนแรงของโรคนอนไม่หลับ

ผลสรุปคุณภาพชีวิตจากการใช้ยา

สรุปผลการเปรียบเทียบความแตกต่างของคะแนนเฉลี่ยคุณภาพชีวิตจากการใช้ยา ก่อนการใช้ยาและหลังใช้ยา 4 สัปดาห์ ระหว่างกลุ่มยาเบญจเกสรและกลุ่มยาหลอก ด้วยสถิติ Independent Samples T-test พบว่าจากคำถามคิดว่ามีท่านมีคุณภาพชีวิตอยู่ในระดับใดเมื่อมีปัญหาด้านการ

นอนแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ 0.05 แสดงให้เห็นถึงคุณภาพชีวิตในการนอนหลับของกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยาเบญจเกสรดีขึ้นสามารถใช้ชีวิตประจำวันได้ดีขึ้น ไม่อ่อนเพลียระหว่างวัน ไม่ง่วงนอนขณะทำงาน

ผลสรุปรายงานการแพทย์ Naranjo's algorithm

ไม่พบการรายงานการแพทย์ต่อผู้วิจัย

อภิปรายผล

จากผลการวิจัยเรื่องการศึกษาศักยภาพการบรรเทาอาการนอนไม่หลับของตำรับยาเบญจเกสรในหญิงวัยหมดประจำเดือนสรุปและอภิปรายผลได้ว่า เมื่อให้ยาเบญจเกสรแก่กลุ่มตัวอย่างในผู้ป่วยวัยหมดประจำเดือนระยะเวลา 4 สัปดาห์พบว่า ยาเบญจเกสรสามารถบรรเทาอาการวัยหมดประจำเดือนได้ดี เช่น อาการเหงื่อออกมาก อาการอารมณ์แปรปรวน กระวนกระวายใจ นอนไม่หลับ

เชื่องซึมเหนื่อยง่าย อาการปวดหลังปวดกล้ามเนื้อ ได้ดีกว่ากลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยาหลอกซึ่งมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในเรื่องอาการอารมณ์แปรปรวนและอาการหงุดหงิดเท่านั้น สอดคล้องกับงานวิจัยของสุรัสวดี สินวัต ได้ศึกษาศักยภาพการบูรณาการรักษาสตรีวัยทองด้วยการแพทย์แผนไทย และการแพทย์แผนไทยประยุกต์ โรงพยาบาลพระปกเกล้าจังหวัดจันทบุรี พบว่า

อาการของสตรีวัยทองเกิดจากความไม่สมดุลของร่างกายจากการตรวจวินิจฉัยด้วยการจับชีพจรและการสังเกตทางกายภาพมักพบว่าผู้ป่วยส่วนมากมีอาการเหงื่อออกฝ่ามือ ฝ่าเท้าเย็นแม้อยู่ในอุณหภูมิปกติภายในร่างกายมีความร้อนมากจากการตรวจลิ้นพบลิ้นมีฝ้าขาวหนาเกลสรื่นหยาบแสดงถึงความร้อนสูงมีอาการนอนไม่หลับ หงุดหงิด เหงื่อออกมากจิตใจระส่ำระสาย กรณีลิ้นมีรอยหยักฟันแสดงถึงระบบการย่อยอาหารทำงานได้ไม่มี เกิดการท้องอืดท้องเฟ้อ ผู้ป่วยมักนอนไม่หลับ มีความเครียดแสดงถึงธาตุไฟและธาตุลมคั่งค้าง ยาเบญจเกสรยังมีแนวโน้มในการช่วยให้ใช้ระยะเวลาในการนอนจนหลับน้อยลงละช่วยให้นอนหลับได้นานขึ้น จากการประเมินเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ให้ยาหลอก เมื่อให้ยาเบญจเกสรซึ่งมีรสยาหอมสุขุมช่วยกระจายลมและบรรเทาความร้อนจากอาการวัยหมดประจำเดือนทำให้ผู้เข้าร่วมการทดลองมีระยะเวลาในการนอนจนหลับสั้นลง นอนหลับได้นานขึ้น สอดคล้องกับฐานข้อมูลเครื่องยาสมุนไพร คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานีเรื่องสมุนไพรเกสรบัวหลวงองค์ประกอบทางเคมีพบฟลาโวนอยด์หลายชนิดเช่น quercetin ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของ Daiji Kambea และคณะได้ศึกษาผลของquercetin ต่อวงจรการนอนหลับ-ตื่นในหนูการมีส่วนร่วของตัวรับกรดแกมมา อะมิโนบิวรีริกชนิดA ในการควบคุมการเคลื่อนไหวของดวงตาอย่างรวดเร็วพบว่าQuercetin (200 มก. / กก.) ฉีดเข้าทางช่องท้องของหนูทดลอง หลังจากจัดหนูให้อยู่ในที่มืด 90 นาที ติดตามอาการทั้งหมด 6 ชั่วโมงแสดงให้เห็นว่า quercetin ลดการนอนหลับตื่น (REM) อย่างมีนัยสำคัญที่ $p < 0.05$ ในช่วงเวลาสามชั่วโมงแรก และลดความตื่นตัวและเพิ่มการนอนหลับลึก (N-REM) ที่ระดับนัยสำคัญ $p < 0.01$ และไม่พบความผิดปกติรูปแบบใดหลังจากการฉีด quercetin สอดคล้องกับอาจารย์ศิริกัญญา สมภาค อาจารย์สาขาการแพทย์แผนไทยประยุกต์ วิทยาลัยการแพทย์แผนไทย มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีราชมงคล (มทร.) ธัญบุรีใน MGR online, 2558 แนะนำให้ใช้ชาสมุนไพร “ชาเบญจเกสร” หรือเกสรดอกไม้ทั้ง 5 ชนิด อันประกอบด้วย ดอกมะลิ ดอกพิกุล ดอกบุนนาค ดอกสารภีและเกสรบัวหลวง ซึ่งเป็น “กลุ่มพิภักตเบญจ” ในการจัดกลุ่มยาตามตำราสรรพคุณยาทางการแพทย์แผนไทยที่มีฤทธิ์ส่งเสริมกัน ให้รสหอมเย็น ช่วยในเรื่องของการแก้ลมกองละเอียด แก้มวิงเวียน บำรุงหัวใจ และที่สำคัญได้มีการศึกษาแล้วว่าดอกไม้เหล่านี้มีสารฟลาโวนอยด์ เช่น เควอซิทิน และแอลคาลอยด์ช่วยในเรื่องการนอนได้เป็นอย่างดี

สรุปผลการเปรียบเทียบความแตกต่างของคะแนนเฉลี่ยคุณภาพชีวิตจากการใช้ยา ก่อนการใช้ยาและหลังใช้ยา 4 สัปดาห์ ระหว่างกลุ่มยาเบญจเกสรและกลุ่มยาหลอก ด้วยสถิติ Independent Samples T-test พบว่าจากคำถามคิดว่ามีท่านมีคุณภาพชีวิตอยู่ในระดับใดเมื่อมีปัญหาด้านการนอน

เมื่อให้ยาเบญจเกสรและยาหลอกโดยการติดตามผลทุกสัปดาห์ระยะเวลา 4 สัปดาห์พบว่าดัชนีความรุนแรงของโรคนอนไม่หลับก่อนการทดลอง , หลังการทดลองสัปดาห์ที่ 1, 2, 3 และสัปดาห์ที่ 4 ของกลุ่มที่ให้ยาเบญจเกสร ด้วยสถิติ Paired Sample T-test พบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $P=0.05$ ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 1 หลังจากให้ยาเช่นเดียวกับกลุ่มที่ให้ยาหลอก ตรงกับบทความของแพทย์หญิงธนิตสุดา เอื้อบุญกุล และคณะภาควิชาเภสัชวิทยาโรงพยาบาลศิริราชกล่าวว่า placebo effect หมายถึงผลที่น่าพอใจของการได้รับสารหนึ่งซึ่งเป็นผลที่เกิดจากความเชื่อหรือการคาดหวังว่าจะเกิดผลดีของผู้รับสารนั้น

หลักฐานงานวิจัยทางการแพทย์ในเรื่อง Placebo effect นั้นมีมากมายจนกระทั่งมีการสนับสนุนความคิดทางตะวันตกที่ว่าหากผู้ป่วยมีความคาดหวังด้านบวก ต่อการรักษาใดการรักษานั้นก็จะได้ผลดีเป็นที่น่าสนใจ

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาเมื่อทำการทดลองให้ยาเบญจเกสรและยาหลอกพบว่าไม่พบรายงานความผิดปกติจากการใช้ยาเบญจเกสรหลังตื่นนอนระหว่างสัปดาห์หรือระยะ 4 สัปดาห์ สอดคล้องกับงานวิจัยของ สรียา เรื่องพัฒนาพงศ์ และคณะได้ศึกษาการวิจัยและพัฒนาผลิตภัณฑ์

การนำผลการวิจัยไปใช้

จากผลการวิจัยสามารถนำยาเบญจเกสรไปใช้เป็นตัวเลือกหนึ่งในการบรรเทาอาการนอนไม่หลับเพื่อลดระยะเวลาการเข้านอนจนหลับและเพื่อ

ข้อเสนอแนะในการวิจัยครั้งต่อไป

1. เนื่องจากงานวิจัยใช้เครื่องมือในการวัดด้วยแบบสอบถามทั้งหมดจึงทำให้การวัดในแต่ละครั้งเกิดความคลาดเคลื่อนได้ควรใช้เครื่องมือตรวจวัดทางชีวภาพร่วมด้วย

เภสัชโกชนาภัณฑ์บำรุงหัวใจจากพืชสมุนไพรพบว่า ผลจากการทดสอบความปลอดภัยของสารสกัดหยาบ 95% เอทานอล จากดอกมะลิซ้อน, สารภี, พิกุล, บุนนาค, ผลมะตูม และใบเตยหอม มีความปลอดภัยสูงในหนูแรท (LD50 > 15,000 มิลลิกรัม/กิโลกรัม)

เพิ่มระยะเวลาการนอนได้ดีขึ้นรวมถึงช่วยบรรเทาอาการวิงเวียนศีรษะประจำเดือนได้ดี

2. ควรมีการตรวจทางห้องปฏิบัติการร่วมด้วยเพื่อยืนยันผลการทดลอง

3. ในการศึกษาครั้งต่อไปควรศึกษาเปรียบเทียบกับยาแผนปัจจุบันเพื่อสามารถชี้ให้เห็นการทดลองที่ชัดเจนขึ้น

References

- Kanokwan Limsricharoen. (2013). **Insomnia**. Retrieved 10,27,2020, From <https://www.si.mahidol.ac.th/th/healthdetail.asp?aid=1066>
- Ubon manee kun. (2006). **general traditional medicine volume 1**. Retrieved 10,27,2020, From <http://opac.skc.rmuti.ac.th/BibDetail.aspx?bibno=33740>
- Honestdocs editorial department. (2019). **Barbiturates**. Retrieved 06,29,2019 From <https://www.honestdocs.co/what-is-barbiturates>
- Kitkawe Phono. (2019). **Insomnia**. Retrieved 06,25,2019 From <https://www.hfocus.org/content/2019/03/16978>
- Chayan PhichienSunthorn. (2004). **Thai Traditional Pharmacy Vol.5**. Retrieved 10,27,2020, From <http://oldweb.pharm.su.ac.th/library2004/Admin/ShowPM.asp?Barcode=BKK011978>
- Chatsuda Mata. (2015). **Prevalence of Poor Sleep Quality and Association between Sleep Quality and Musculoskeletal Disorder Symptoms among Maintenance Workers**. Retrieved 10,27,2020, From <https://thaidj.org/index.php/BDMJ/article/view/6690>
- Chotiman Chinvararak, Sookjaroen Tangwongchai, Natsara Dumrongpiwat. (2017). **Sleep Quality and Its Associated Factors in the Elderly at Pracha Niwet Village**. Retrieved 10,27,2020, From http://www.psychiatry.or.th/JOURNAL/63-2/09_Chotiman.pdf
- Preawpan Nawiang. (2015). **Biological Activity of Pi-Kad-Ka-Sorn Extract**. Retrieved 10,27,2020, From https://drive.google.com/file/d/0BxT1_SptBbpNVml0cWpvT29nOG8/view
- Mliwan Hanprecha. (2003). **Study of chemical composition of jasmine flower (JASMINUM SAMBAC)**. Retrieved 10,27,2020, From http://www.tnrr.in.th/?page=result_search&record_id=10325840
- Ratana Saipanish. (1998). **A Survey of Psychotropic Drug Prescription of General Practitioners in Primary Care Settings**. Retrieved 10,27,2020, From <http://www.psychiatry.or.th/JOURNAL/v4342.html>
- Rungravi Temsiririkkul. (2016). **Selection of fragrant medicine**. Retrieved 06,26,2019 From <https://pharmacy.mahidol.ac.th/th/knowledge/article/339/service-knowledge-article.php>
- Wut Wutthamadet. (1997). **Medicinal plants--Thailand--Encyclopedias and dictionaries**. Retrieved 06,26,2019 From <http://clm.up.ac.th/BibDetail.aspx?bibno=149594>
- Sleep Disease Association of Thailand. (2016). **Assorted sleep problems**. Retrieved 06,26,2019 From <http://sst.or.th/sleep/wp-content/uploads/2018/>
- Sompon ThepChum. (P.O.). **Sleep - waking**. Retrieved 06,25,2019 From http://www.ps2.si.mahidol.ac.th/pels/pluginfile.php/24/mod_forum/attachment/181/Sleep%20Chapter.docx

- Sudarat Chairaj. (2005). **Insomnia and related factors**. Retrieved 06,25,2019 From <https://he02.tci-thaijo.org/index.php/TJONC/article/view/2241>
- Anchalee Chumbuathong. (2013). **Sleep Quality and Factors Related to Sleep and Self-esteem in the Elderly**. Retrieved 06,25,2019 From <https://thaidj.org/index.php/JHS/article/view/531/462>
- Arthur Spielman. (1986).ASSESSMENT OF INSOMNIA. **Clinical Psychology Review**, 6,11-25
- Anderson WM, Falestiny M. (2000). Women and sleep. *Prim Care Update Ob Gyns*, 2000, 7(4), 131-137
- Barrett KE, Barman SM, Boitano S, Brooks HL. (2010). Ganong' s review of medical physiology. **Boston: McGraw-Hill**, 2010, 229-240.
- Benarroch EE. (2006). Basic neurosciences with clinical application. **Philadelphia: Butterworth Heinemann/Elsevier**, 2006, 771-805.
- Conn PM. (2008). Neuroscience in Medicine. **New Jersey: Humana**, 2008, 623-649.
- Daiji Kambeab, Makiko Kotania, Makoto Yoshimotoa, Shinsuke Kakua,Shigeyuki Chakia, and Kazuki Hondab, (2010). Effects of quercetin on the sleep–wake cycle in rats: Involvement of gamma-aminobutyric acid receptor type A in regulation of rapid eye movement sleep. **BRAINRESEARCH** 1330, 2010, 83 – 88.
- Frisoni GB, De Leo D, Rozzini R, Bernardini M, Buono MD, & Trabucchi M. (1992). Psychic correlates of sleep symptoms in the elderly. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 7(12), 891-898.
- Foley DJ, Monjan AA, Brown SL, Simonsick EM, Wallace RB, & Blazer DG. (1995). Sleep Complaints Among Elderly Persons : *An Epidemiologic Study of Three Communities. Sleep*, 18(6), 425–432.
- Ganong WF. (2010). Review of Medical Physiology. **McGraw Hill**, 348,371.
- Hadine Joffe. (2010). Evaluation and Management of Sleep Disturbance During the Menopause Transition (master's thesis). **HHS Public Access**, 2010, 28(5), 404–421.
- Healey SE, Kales A, Monroe LJ, Bixler EO, Chamberlin K, & Soldatos CR. (1981). Onset of https://www21.ha.org.hk/smartpatient/EM/MediaLibraries/EM/EMMedia/Insomnia_Thai.pdf?ext=.pdf
- Kim E. Barrett, Susan M. Barman, Scott Boitano, and Heddwen L. Brooks. (2010). Electrical Activity of the Brain, Sleep–Wake States, & Circadian Rhythms. Ganong's Review of Medical Physiology. **McGraw-Hill**, 229-236
- Klink ME, Quan SF, Kaltenborn WT, Lebowitz MD. (1992). Risk factors associated with complaints of insomnia in a general adult population. Influence of previous complaints of insomnia. **Arch Intern Med**, 152(8, 1634
- Krakov, B., Melendrez, D., Pedersen, B., Johnston, L., Hollifield, M., Germain, A., ... Schrader, R. (2001). Complex insomnia: insomnia and sleep-disordered breathing in a consecutive series of crime victims with nightmares and PTSD. **Biological Psychiatry**, 49(11), 948–953
- Kunanusorna P, Panthonga A, Pittayanurakb P, Wanauppathamkulc S, Nathasaend N, Reutrakul V. (2011). Acute and subchronic oral toxicity studies of Nelumbo nucifera stamens extract in rats. *J Ethnopharmacology*, 2011, 134, 789–795.
- Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, Siegelbaum SA, Hudspeth AJ. (2013). Principles of neural science. **McGraw-Hill**, 2013.

- Maryam Ranjbar. (2014). Efficacy of a Combination of Melissa officinalis L.and Nepeta Menthoides Boiss. & Buhse on Insomnia. *The Journal of al ternative and complementary medicine*, 2017.
- Morin CM, Stone J, Trinkle D, Mercer J, & Remsberg S. (1993). Dysfunctional beliefs and attitudes about sleep among older adults with and without insomnia complaints. **Psychology and Aging**, 8(3), 463-467.
- Nolte J. Elsevier's Integrated Neuroscience. **Philadelphia: Mosby/Elsevier**, 2007, 201-205.
- Quera-Salva, M. A., Orluc, A., Goldenberg, F., & Guilleminault, C. (1991). Insomnia and Use of Hypnotics: Study of a French Population. *Sleep*, 14(5), 386–391
- Shaver JLF, & Zenk SN. (2000). Review: Sleep Disturbance in Menopause. *Journal of Women's Health & Gender-Based Medicine*, 9(2), 109–118
- Saper CB, et al. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. **Nature**, 2005, 10.1038
- Stepanski EJ. (2002). The Effect of Sleep Fragmentation on Daytime Function. *Sleep: Journal of Sleep and Sleep Disorders Research*, 25(3), 268-276
- Stepanski E1, Zorick F, Roehrs T, Roth T. (2000). Effects of sleep deprivation on daytime sleepiness in primary insomnia. *Sleep*, 23(2), 215-219.