

การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการฟอกเลือดแบบออนไลน์
ฮีโมไดอะลิซิสด้วยฟิลเตอร์ชั้นโดยการให้สารน้ำทดแทนแบบเติมกึ่งกลาง
ระหว่างตัวกรองและหลังตัวกรอง



นางสาวปวีณา สุสันฐิตพงษ์

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต


สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2550

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A COMPARISON OF EFFICACY BETWEEN MID-DILUTION
AND POST-DILUTION ON-LINE HEMODIAFILTRATION



Miss Paweena Susantitaphong

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science Program in Medicine

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic year 2007

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์ การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการฟอกเลือดแบบออนไลน์
ฮีมโตอะฟิลเตรชันโดยการให้สารน้ำทดแทนแบบเติมกึ่งกลางระหว่างตัว
กรอง และหลังตัวกรอง

โดย นางสาว ปวีณา สุลัดฐิตพงษ์

สาขาวิชา อายุรศาสตร์

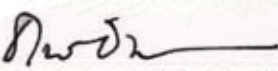
อาจารย์ที่ปรึกษา ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมชาย เขียมอ่อง

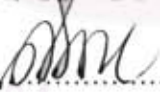
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม นายแพทย์ ขจร ตีรณธนากุล


คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้นับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต



..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ อติศร ภัทราดุลย์)

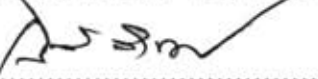
คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์


..... ประธานกรรมการ
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ ธานินทร์ อิศรกำรชัย)


..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมชาย เขียมอ่อง)


..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
(นายแพทย์ ขจร ตีรณธนากุล)


..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(พันตำรวจโท นายแพทย์ ธนิต จิรนนท์ธวัช)


..... กรรมการ
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ เกียรติ รัชษฐ์ธรรม)

ปวีณา สุสันฐิตพงษ์ : การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการฟอกเลือดแบบออนไลน์ฮีโมไดอะลิซิส
โดยการให้สารน้ำทดแทนแบบเติมกึ่งกลางระหว่างตัวกรอง และหลังตัวกรอง

อ.ที่ปรึกษา : ศ. นพ. สมชาย เอี่ยมอ่อง อ.ที่ปรึกษาร่วม นพ.ขจร ตีรณธนากุล , 93 หน้า

อัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายยังคงสูงอยู่ซึ่งเชื่อว่าส่วนหนึ่งเกิดจากการสะสมของ
ของเสียโมเลกุลใหญ่ในร่างกายที่ไม่สามารถขจัดได้ด้วยการฟอกเลือดแบบปกติ การฟอกเลือดแบบออนไลน์ฮีโมไดอะลิซิส
เตรชั่นซึ่งมีการเติมสารน้ำทั้งก่อนหรือหลังตัวกรอง เป็นการฟอกเลือดวิธีใหม่ที่เชื่อว่าสามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของ
ผู้ป่วยได้ แต่ถึงแม้ว่าการเติมสารน้ำหลังตัวกรองจะมีประสิทธิภาพในการขจัดของเสียที่ตกค้างการเติมสารน้ำก่อนเข้า
ตัวกรอง เนื่องจากเลือดจะไม่ถูกเจือจางด้วยสารน้ำ แต่ภาวะที่มีความเข้มข้นของเลือดที่มากขึ้นในระหว่างการฟอกเลือด
ยังเป็นข้อจำกัดที่สำคัญของการฟอกเลือดด้วยวิธีนี้ จึงมีการคิดค้นวิธีการฟอกเลือดวิธีใหม่ที่มีการเติมสารน้ำระหว่าง
ตัวกรอง เพื่อลดข้อจำกัดของการเติมสารน้ำหลังตัวกรอง และได้ทำการศึกษาขึ้น โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบการ
ขจัดสารเบต้าเบต้าทูโมโครโกลบูลินของการฟอกเลือดแบบออนไลน์ ฮีโมไดอะลิซิสเตรชั่นโดยการให้สารน้ำทดแทนแบบเติม
กึ่งกลางระหว่างตัวกรอง และหลังตัวกรอง

ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายจำนวน 12 รายซึ่งได้รับการฟอกเลือด 3 ครั้งต่อสัปดาห์จะได้รับการ
ฟอกเลือดด้วยวิธีดังกล่าวทั้งสองวิธีโดยสุ่มเลือกว่าจะฟอกเลือดด้วยวิธีใดก่อนตามลำดับการสุ่ม การฟอกเลือดทั้ง 2 วิธี
จะใช้อัตราการไหลของเลือด 400-450 มิลลิลิตรต่อนาที และเติมสารน้ำในปริมาณที่มากที่สุดที่แต่ละวิธีจะเติมได้ โดยเติม
สารน้ำ 300 มิลลิลิตรต่อนาทีระหว่างตัวกรอง และเติมสารน้ำ 120 มิลลิลิตรต่อนาทีหลังตัวกรอง

ผลการศึกษาพบว่าอัตราการฟอกเลือดแบบออนไลน์ฮีโมไดอะลิซิสเตรชั่นโดยการให้สารน้ำเติมสารน้ำหลังตัวกรอง
มีค่าการขจัดของสารเบต้าทูโมโครโกลบูลินโดยรวมเท่ากับ 156.5 ± 19.7 มิลลิลิตรต่อนาทีซึ่งไม่ต่างจากการเติมกึ่งกลาง
ระหว่างตัวกรอง 143.6 ± 17.4 มิลลิลิตรต่อนาที ส่วนการขจัดยูเรียของการเติมสารน้ำกึ่งกลางระหว่างตัวกรอง ไม่ต่างจาก
การเติมสารน้ำหลังตัวกรอง ($427.2 \pm 73.5 / 409.2 \pm 39.3$ มิลลิลิตรต่อนาที) ค่าการขจัดของครีเอตินินและฟอสเฟตไม่
แตกต่างกันในทั้งสองกลุ่ม ($319.5 \pm 41.6 / 324.4 \pm 36.8$, $384.5 \pm 10.7 / 413.4 \pm 10.5$) แต่ที่สำคัญพบว่าการสูญเสียโปรตีน
ในระหว่างที่ฟอกเลือดของการเติมสารน้ำหลังตัวกรองสูงกว่าการเติมสารน้ำระหว่างตัวกรองอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
(4.7 ± 1.7 เทียบกับ 3.1 ± 1.4 กรัม, $p = 0.04$)

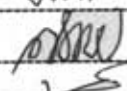
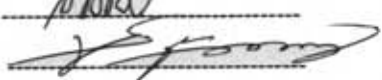
กล่าวโดยสรุปการฟอกเลือดแบบออนไลน์ฮีโมไดอะลิซิสเตรชั่นโดยการให้สารน้ำทดแทนแบบเติมกึ่งกลาง
ระหว่างตัวกรองมีอัตราการขจัดของสารเบต้าทูโมโครโกลบูลินดีเทียบเท่ากับการเติมสารน้ำหลังตัวกรอง แต่มีการสูญเสีย
โปรตีนที่น้อยกว่า ดังนั้นการฟอกเลือดแบบออนไลน์ฮีโมไดอะลิซิสเตรชั่นโดยการให้สารน้ำทดแทนแบบเติมกึ่งกลางระหว่าง
ตัวกรองน่าจะช่วยลดภาวะแทรกซ้อนระยะยาวของสารเบต้าทูโมโครโกลบูลินในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือด

ภาควิชา อายุรศาสตร์
สาขาวิชา อายุรศาสตร์
ปีการศึกษา 2550

ลายมือชื่อนิสิต

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

ปวีณา สุสันฐิตพงษ์



4974748030 : MAJOR MEDICINE

KEYWORD: MID-DILUTION,POST-DILUTION,ON-LINE HDF, BETA-2 MICROGLOBULIN

PAWEENA SUSANTITAPHONG : A COMPARISON OF EFFICACY BETWEEN MID-DILUTION,
AND POST-DILUTION ON-LINE HEMODIAFILTRATION.THESIS ADVISOR : PROF. SOMCHAI
EIAM-ONG, M.D. CO-ADVISOR : KHAJOHN TIRANATHANAGUL, M.D., 93 pp

Background: Large uremic toxins that could not be removed by current hemodialysis cause unsatisfied survival rate in ESRD patients. On-line hemodiafiltration(OL-HDF) with either pre or post-dilution reinfusion mode is a novel treatment that can improve survival. Indeed , post-dilution provide superior efficacy than pre-dilution, because it was not disturbed by high plasma dilution . However, hemoconcentration in the circuit is the major limitation of post-dilution technique. We invented mid-dilution OL-HDF that decreased limitation of hemoconcentration in post-dilution .This study was conducted to compare the efficacy among two OL-HDF modes.

Method: In a prospective cross-over study, 12 stable ESRD patients were dialysed with two different infusion modes of OL-HDF in a random sequence. Blood flow rate was set at 400-450 mL/min, substitution flow rate was set at the upper limit of each mode (300, and 120 mL/min during mid-dilution, and post-dilution).

Results: The large molecule removal represented by total plasma water β_2 microglobulin clearance in post-dilution was comparable with mid-dilution (156.5 ± 19.7 vs 143.6 ± 17.4 mL/min, NS),The urea clearance of mid-dilution HDF did not differ from post-dilution (427.2 ± 73.5 vs 409.2 ± 39.3 mL/min,NS). Creatinine clearance and phosphate clearance were did not differ between 2 modes. (319.5 ± 41.6 vs 324.4 ± 36.8 , 384.5 ± 10.7 vs 413.4 ± 10.5 ,NS). Interestingly, albumin loss in mid-dilution was significantly lower than post-dilution (4.7 ± 1.7 vs 3.1 ± 1.4 g, $p = 0.04$).

Conclusion: Mid-dilution OL-HDF appears to provide comparable high efficacy in large molecule removal with the post-dilution mode, but with a lesser albumin loss. Thus, the mid-dilution technique would offer a potential role in preventing or retarding dialysis-related long term complications in hemodialysis patients.

Department Medicine

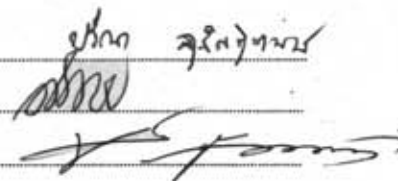
Student's signature

Field of study Medicine

Advisor's signature

Academic year 2007

Co-advisor's signature



กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จได้ด้วยดีจากความช่วยเหลืออย่างดียิ่งของบุคคลเหล่านี้ ได้แก่ ศาสตราจารย์นายแพทย์สมชาย เขียมอ่อน เป็นอาจารย์ที่ปรึกษา และ อาจารย์นายแพทย์ขจร ตีรณธนากุล เป็นอาจารย์ที่ปรึกษาร่วม เป็นผู้ให้คำแนะนำถึงรูปแบบและแนวทางในการวิจัยที่เหมาะสม ติดตามผล สอบถามถึงปัญหาและให้ความช่วยเหลือมาโดยตลอด ตลอดจนเป็นผู้ให้คำแนะนำและความรู้ด้านเทคนิคการฟอกเลือดและการวิจัย รวมถึงข้อแนะนำในการเขียนงานวิจัย และชี้ให้เห็นข้อบกพร่องต่างๆ ทำให้ขั้นตอนการวิจัยมีความสมบูรณ์มากขึ้น

นพ. นี้อต เตชะวิฒนวรรณ ซึ่งเป็นผู้ที่มีส่วนในการดัดแปลงคําค้นคิดเทคนิคการฟอกเลือดแบบการเติมสารน้ำระหว่างตัวกรองของออนไลน์ฮีโมไดอะลิซิส ถ่ายทอดความรู้รวมถึงเทคนิคการฟอกเลือดและการวิจัยอย่างครบถ้วน และเป็นผู้ให้คำแนะนำและช่วยเหลือในด้านการเก็บตัวอย่างและการวิเคราะห์ข้อมูล อ. อรวดี หาญวิวัฒน์วงศ์ และ นางอุทัยวรรณ หอมสิน ซึ่งได้ให้ความช่วยเหลือในการตรวจระดับสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินจำนวนมาก พยาบาลห้องไตเทียมและเจ้าหน้าที่ของไตเทียมทุกท่านที่ช่วยเหลือในการเก็บตัวอย่างงานวิจัย นายพงศ์ศักดิ์ พันธุ์สินและเจ้าหน้าที่หน่วยโรคไตทุกท่านซึ่งมีจิตใจเอื้อเฟื้อและได้ให้กำลังสนับสนุนการวิจัยโดยมิได้คำนึงถึงสิ่งตอบแทนจนงานวิจัยสำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

ในท้ายที่สุดและสำคัญที่สุด ขอขอบคุณผู้ปวยที่เข้าร่วมการวิจัยทุกท่านที่ยอมสละเวลาและให้ความร่วมมือจนส่งผลให้งานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	ง
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ญ
สารบัญแผนภูมิกราฟ.....	ฉ
สารบัญรูป.....	ฉ
บทที่	
1. บทนำ.....	1
ความสำคัญและที่มาของการวิจัย.....	1
คำถามของการวิจัย.....	4
วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	5
สมมติฐานของการวิจัย.....	5
ระเบียบวิธีวิจัย.....	5
แผนการดำเนินการวิจัย.....	5
ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	5
กรอบแนวความคิดในการวิจัย.....	6

บทที่

2. ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	7
Uremic toxins.....	9
ความพอเพียงในการฟอกเลือด.....	10
คุณสมบัติทางกายภาพและเภสัชจลศาสตร์ของสารเบต้าทูไมโคร โกลบูลิน.....	12
ความสำคัญทางคลินิกของสารเบต้าทูไมโคร โกลบูลิน.....	14
ลักษณะทางคลินิกของการเกิด โรคเบต้าทูอะมัยลอย โคซิส.....	15
กลไกการเกิด โรคเบต้าทูอะมัยลอย โคซิส.....	19
การป้องกันและการรักษา โรคเบต้าทูอะมัยลอย โคซิส.....	21
การจัดสารเบต้าทูอะมัยลอย โคซิสด้วยการล้าง ไตทางหน้าท้อง.....	22
การจัดสารเบต้าทูอะมัยลอย โคซิสด้วยการฟอกเลือดด้วยเครื่อง ไตเทียม.....	23
การจัดสารเบต้าทูอะมัยลอย โคซิสด้วยการฟอกเลือดแบบฮีโม ไดอะฟิลเตรชัน.....	27
การจัดสารเบต้าทูอะมัยลอย โคซิสด้วยการฟอกเลือด โดยเคมีสารน้ำระหว่างตัวกรอง.....	41
3. วิธีการวิจัย.....	48
ประชากรและตัวอย่าง.....	48
การคำนวณขนาดตัวอย่าง.....	48
การรวบรวมข้อมูล.....	49

บทที่	หน้า
การสังเกตและการวัด.....	50
การวิเคราะห์ข้อมูล.....	51
4. ผลการวิจัย.....	52
ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย.....	52
ข้อมูลเกี่ยวกับการฟอกเลือด.....	52
ผลการศึกษา.....	55
5. สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ.....	69
อภิปรายผลการวิจัย.....	69
สรุปผลการวิจัย.....	78
ข้อเสนอแนะ.....	78
รายการอ้างอิง.....	81
ภาคผนวก.....	89
ภาคผนวก ก. วิธีการคำนวณการจัดของสารเบต้าทูโม โคร โกลบูลิน.....	89
ภาคผนวก ข. หนังสือยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย.....	90
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	93

สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 แสดง uremic toxins ชนิดต่างๆแบ่งตามขนาดโมเลกุลและการจับกับ โปรตีน	9
ตารางที่ 2 แสดงถึงข้อดีในการฟอกเลือดและการใช้ยาที่นำมาใช้ในการรักษาผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง.....	11
ตารางที่ 3 สรุปลักษณะอาการทางคลินิกและวิธีการวินิจฉัยภาวะเบต้าทูอะมัลลอยโคซิส.....	18
ตารางที่ 4 สรุปกลไกการเกิดภาวะเบต้าทูอะมัลลอยโคซิสจากเบต้าทูไมโคร โกลบูลิน	21
ตารางที่ 5 สรุปแนวทางการป้องกันและรักษาภาวะเบต้าทูอะมัลลอยโคซิส	22
ตารางที่ 6 แสดงคุณสมบัติในการดูดซับของชนิดตัวกรองต่าง ๆ กัน	27
ตารางที่ 7 แสดงข้อดีและข้อเสียของการเติมสารน้ำในแต่ละวิธี	39
ตารางที่ 8 แสดงข้อมูลในห้องทดลองในการขจัดของเสียด้วยวิธีการฟอกเลือดแบบต่าง ๆ	43
ตารางที่ 9 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา	53
ตารางที่ 10 ข้อมูลเกี่ยวกับการฟอกเลือด	54
ตารางที่ 11 แสดงข้อมูลเกี่ยวกับการขจัดของเสียโมเลกุลเล็ก	55
ตารางที่ 12 แสดงการขจัดของเสียโมเลกุลขนาดกลาง	63

สารบัญรูป

หน้า

รูปที่ 1	แผนภูมิแสดงเทคนิคการฟอกเลือดแบบออนไลน์ฮีโมไดอะลิซิสโดย การให้สารน้ำทดแทนแบบเดิมกึ่งกลางระหว่างตัวกรอง	4
รูปที่ 2	แสดงถึงภาพรวมในการดูแลผู้ป่วยเพื่อให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีและลด อัตราการเจ็บป่วยหรือเสียชีวิต	11
รูปที่ 3	เปรียบเทียบรูปร่างจาก X-ray crystallography ระหว่างเบต้าทูไมโคร โกลบูลิน กับอัลบูมิน	12
รูปที่ 4	แสดงแบบจำลองการกระจายตัวของสารเบต้าทูไมโคร โกลบูลิน	13
รูปที่ 5	ความสัมพันธ์ระหว่างอายุที่เริ่มค้นฟอกเลือด กับระยะเวลาที่ได้รับการผ่าตัด CTS	14
รูปที่ 6	ความสัมพันธ์ระหว่างระยะเวลาที่ได้รับการฟอกเลือดและจำนวนผู้ป่วยที่เป็น CTS	15
รูปที่ 7	อัตราการขจัดสาร โมเลกุลขนาดต่างๆด้วยวิธี high-flux hemodialysis เปรียบเทียบกับ low-flux hemodialysis	24
รูปที่ 8	อัตราการขจัดสาร โมเลกุลขนาดต่างๆด้วยวิธี high-flux hemodialysis เปรียบเทียบกับ post dilution hemofiltration	25
รูปที่ 9	อัตราการขจัดสาร โมเลกุลขนาดต่างๆด้วยวิธี high-flux hemodialysis เปรียบเทียบกับ hemodiafiltration ที่ convection rate 80 มิลลิลิตรต่อนาที และ 120 มิลลิลิตรต่อนาที.....	25
รูปที่ 10	แสดงวิธีการฟอกเลือดแบบฮีโมไดอะลิซิส	28
รูปที่ 11	แผนภูมิแสดงการฟอกเลือดแบบออนไลน์ฮีโมไดอะลิซิส	30

รูปที่ 12 ความสัมพันธ์ระหว่างขนาดของ replacement fluid กับอัตราการลดลงของระดับ สารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน (reduction rate)	31
รูปที่ 13 ความสัมพันธ์ระหว่างขนาดของ replacement fluid กับอัตราการขจัดสาร เบต้าทูไมโครโกลบูลิน	31
รูปที่ 14 ระดับของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินก่อนการฟอกเลือดตามระยะเวลาของ การฟอกเลือดแบบ low-flux hemodialysis กับวิธี on-line hemodiafiltration	32
รูปที่ 15 การศึกษาของ Ward และคณะ ได้วัดระดับสารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน ที่ระยะเวลาต่าง ๆ กัน	33
รูปที่ 16 การศึกษาของ Ward และคณะ ได้วัดระดับสารคอมพลีเมนต์แฟกเตอร์ดี ที่ระยะเวลาต่าง ๆ กัน	34
รูปที่ 17 แสดงอัตราเสี่ยงในการเกิด dialysis related amyloidosis ของการฟอกเลือดวิธีต่างๆ	35
รูปที่ 18 กราฟแสดงผลของการศึกษาของ Hemo study ที่วิเคราะห์ผลแบ่งเป็น High & Low dose และ High & Low flux	37
รูปที่ 19 แสดงอัตราเสี่ยงของการเสียชีวิตในผู้ป่วยที่ฟอกเลือดด้วยวิธีต่าง ๆ ของ DOPP study	37
รูปที่ 20 แสดงอัตราเสี่ยงของการเสียชีวิตในผู้ป่วยที่ฟอกเลือดด้วยวิธีต่างๆของ Bosch JP	38
รูปที่ 21 แสดงค่าการขจัดของยูเรีย อินนูลิน เบต้าทูไมโครโกลบูลิน และอัลบูมินของวิธี การฟอกเลือดที่แตกต่างกันทั้ง 3 วิธี	40
รูปที่ 22 แสดงอัตราการขจัดของของเสียทั้ง โมเลกุลเล็ก โมเลกุลขนาดกลาง และ โมเลกุล ที่จับกับโปรตีนของการฟอกเลือดแบบ predilution เทียบกับ postdilution	41

รูปที่ 23	แสดงหลักการของวิธีการฟอกเลือดแบบ Mid-dilution	42
รูปที่ 24	แสดงลักษณะตัวกรอง OLpur MD 190 hemodiafilter	42
รูปที่ 25	แสดงค่าการขจัดของสารต่าง ๆ เทียบระหว่าง Mid-HDF กับ Post-HDF	44
รูปที่ 26	แสดงการลดลงของสารต่าง ๆ หลังการฟอกเลือดเทียบระหว่าง Mid-HDF กับ Post-HDF	44
รูปที่ 27	แสดงอัตราการขจัดของยูเรีย ครีอะตินิกิน ฟอสเฟตและ เบต้าทูไมโคร โกลบูลิน ของการฟอกเลือดแบบ Post-HDF ,Mixed-HDF และ Pre-HDF	45
รูปที่ 28	แสดงค่า TMP ของวิธีการฟอกเลือดด้วยวิธี pre-HDF, Mixed-HDF และ Post-HDF	46
รูปที่ 29	แสดงค่าการขจัดของเบต้าทูไมโคร โกลบูลินในการฟอกเลือดแต่ละวิธี	47
รูปที่ 30	แสดงค่า single-pool KtV ของการฟอกเลือดแต่ละวิธี	56
รูปที่ 31	แสดงค่า Urea Reduction Ratio (URR) ของการฟอกเลือดแต่ละวิธี	56
รูปที่ 32	แสดงค่า Total BUN removal ของการฟอกเลือดแต่ละวิธี	57
รูปที่ 33	แสดงค่า BUN clearance ของการฟอกเลือดแต่ละวิธี	58
รูปที่ 34	แสดงค่า creatinine reduction ratio ของการฟอกเลือดแต่ละวิธี	59
รูปที่ 35	แสดงค่า total creatinine removal ของการฟอกเลือดแต่ละวิธี	59
รูปที่ 36	แสดงค่า creatinine clearance ของการฟอกเลือดแต่ละวิธี	60
รูปที่ 37	แสดงเปอร์เซ็นต์การลดลงของฟอสเฟตในการฟอกเลือดแต่ละวิธี	61
รูปที่ 38	แสดงปริมาณของการขจัดฟอสเฟตในการฟอกเลือดแต่ละวิธี	61

รูปที่ 39	แสดงค่าการขจัดฟอสเฟตในการฟอกเลือดแต่ละวิธี	61
รูปที่ 40	แสดงอัตราการลดลงของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินในการฟอกเลือดแต่ละวิธี	64
รูปที่ 41	แสดงการขจัดสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินในการฟอกเลือดแต่ละวิธีแสดง ในรูปของอัตราการขจัดใน 10 นาทีแรก	65
รูปที่ 42	แสดงการขจัดสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินในการฟอกเลือดแต่ละวิธีโดยจำแนก เป็นการขจัดโดยการแพร่ร่วมกับการพา การดูดซับ และการขจัดรวม	66
รูปที่ 43	แสดงค่าการขจัดสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินในการฟอกเลือดแต่ละวิธีโดยจำแนก เป็นอัตราการขจัดโดยการแพร่ร่วมกับการพา การดูดซับและการขจัดรวม.....	67
รูปที่ 44	แสดงปริมาณโปรตีนที่สูญเสียในระหว่างฟอกเลือดด้วยวิธีต่าง ๆ	68
รูปที่ 45	แสดงปัจจัยที่มีผลต่อการขจัดสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินในการฟอกเลือด แบบฮีโมไดอะลิซิส	72
รูปที่ 46	แสดงปัจจัยที่มีผลต่อการขจัดสารยูเรียในการฟอกเลือดแบบฮีโมไดอะลิซิส	76

บทที่ 1

บทนำ

ความสำคัญและที่มาของการวิจัย

ในปัจจุบันพบว่าภาระเจ็บป่วย (morbidity) และการเสียชีวิต (mortality) ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายยังคงสูงแม้ว่าจะมีการพัฒนาวิธีการบำบัดทดแทนไต (renal replacement therapy) ที่ดีขึ้นแล้ว โดยสาเหตุส่วนหนึ่งนั้นเกิดจากการคั่งของสารภายในร่างกาย ที่เรียกว่า uremic toxins แต่เดิมมีการใช้อัตราการขจัดสารยูเรียซึ่งเป็น uremic toxin ขนาดเล็กเป็นตัวบ่งบอกถึงความเพียงพอในการบำบัดทดแทนไต แต่ในระยะหลังพบว่ายังมีสารอื่น ๆ ที่มีความสำคัญในการเกิดโรคและความเจ็บป่วยในผู้ป่วยไตวายโดยเฉพาะสารโมเลกุลใหญ่เช่น สารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน ($\beta 2$ microglobulin) ซึ่งเป็นสาเหตุทำให้เกิดโรคเบต้าทูอะมัยลอยโดสิส ($\beta 2$ amyloidosis) นอกจากนี้พบว่ายังมี uremic toxin อื่นๆ อาทิ p-cresol, phosphate ซึ่งเชื่อว่ามีผลต่อการเกิดภาวะ atherosclerosis และมีผลต่ออัตราการเจ็บป่วยและเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular disease)

การฟอกเลือดด้วยวิธีมาตรฐาน (low flux hemodialysis) หรือแม้กระทั่งการฟอกเลือดที่ใช้ตัวกรองที่มีรูกรองขนาดใหญ่ (high flux hemodialysis) ก็ยังสามารถขจัดสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินออกจากร่างกายได้น้อย เนื่องจากเป็นสารที่มีขนาดโมเลกุลใหญ่ซึ่งต้องใช้กระบวนการพา (convection) ในการขจัด จึงจำเป็นต้องใช้วิธีการฟอกแบบประสิทธิภาพสูง อาทิเช่น การฟอกเลือดด้วยวิธี hemodiafiltration ซึ่งเป็นการฟอกเลือดที่ใช้กระบวนการแพร่ (diffusion) ซึ่งเป็นกลไกหลักในการขจัดของเสียโมเลกุลเล็ก เช่น สารยูเรีย ร่วมกับการพา (convection) เป็นกลไกหลัก ในการขจัดของเสียโมเลกุลใหญ่ เช่น สาร $\beta 2$ microglobulin ทำให้เพิ่มประสิทธิภาพในการขจัดของเสียทั้งโมเลกุลเล็กและโมเลกุลใหญ่ ส่วนการฟอกเลือด 2 วิธีแรกเป็นการฟอกเลือดที่ใช้กระบวนการแพร่ (diffusion) ในการขจัดของเสีย ทำให้ประสิทธิภาพในการขจัดของเสียโมเลกุลใหญ่ไม่ดี

Hemodiafiltration เป็นการฟอกเลือดที่มีการเติมสารน้ำในระหว่างที่มีการฟอกเลือด โดยสารน้ำที่ใช้เดิมเป็นน้ำบริสุทธิ์ที่ได้จากบริษัทที่มีการจำหน่ายออกมาในรูปของสารน้ำที่ให้ผู้ป่วยทางเส้นเลือด (ผลิตภัณฑ์เป็นลักษณะของขวดน้ำเกลือ) ทำให้ค่าใช้จ่ายในการฟอกเลือดด้วยวิธีนี้ค่อนข้างสูงมาก เมื่อเทียบกับการฟอกเลือดด้วยวิธีมาตรฐาน ต่อมาจึงมีการพัฒนาในด้านของเทคนิคที่ใช้จนทำให้สามารถปรับปรุงคุณภาพของน้ำยาที่ใช้ในการฟอกเลือด (dialysate fluid) มาเป็นน้ำที่

ใช้เติม (substitution fluid) ได้ด้วย จึงช่วยลดค่าใช้จ่ายในการฟอกเลือดด้วยวิธีนี้ได้ และเรียกรวิธีนี้ว่า on-line hemodiafiltration

เทคนิค on-line hemodiafiltration เป็นการพัฒนากการฟอกเลือดด้วยวิธี ฮีโมไดอะฟิเตรชั่น (hemodiafiltration) และถือได้ว่าเป็นการฟอกเลือดที่มีประสิทธิภาพสูงสุดในการกำจัดของเสีย (uremic toxins) ขนาดต่างๆ ทั้งนี้เนื่องจากอาศัยกระบวนการทั้งการแพร่ (diffusion) และการพา(convection) ซึ่งเป็นกลไกหลักในการกำจัดของเสียโมเลกุลเล็ก เช่น สารยูเรีย และ ของเสียโมเลกุลใหญ่ เช่น สาร β -2microglobulin , p-cresol , phosphate โดยมีหลักฐานจากการศึกษาต่าง ๆ พบว่าวิธีนี้สามารถช่วยการกำจัดของเสียขนาดโมเลกุลเล็ก และโมเลกุลใหญ่ได้ดี เทียบเท่าหรือดีกว่าวิธีมาตรฐานเดิมอาทิ conventional hemodialysis , high-flux hemodialysis และสามารถลดอัตราการเจ็บป่วยและเสียชีวิตของผู้ป่วยในระยะยาวได้ จึงทำให้ในปัจจุบันวิธีนี้เป็นที่นิยมเพิ่มมากขึ้นเรื่อย ๆ ในต่างประเทศ

หน่วยโรคไต โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ จึงได้เริ่มนำเอาเทคนิค on-line HDF มาใช้โดยมีการเติมสารน้ำทดแทนผ่าน substitute fluid pump แบบ predilution 170 cc/min เข้าสู่ผู้ป่วยโดยตรง ซึ่งเดิมเชื่อว่าเป็นวิธีที่สามารถกำจัดของเสียได้ดีที่สุด แต่ต่อมาเริ่มการศึกษามากขึ้นและพบว่าประสิทธิภาพในการกำจัดของเสีย โดยเฉพาะ β_2 -microglobulin จะมากขึ้น ถ้าเราสามารถเพิ่มอัตราการดึงน้ำออกจากตัวกรอง(ultrafiltration rate) ผ่านขบวนการพา (convection) แต่การทำวิธีนี้ก็ยังมีข้อจำกัด เนื่องจากการเพิ่มอัตราการดึงน้ำออกจากตัวกรองจะทำให้มีการเพิ่มแรงดันต่อตัวกรอง (transmembrane pressure ,TMP) มากขึ้น ซึ่งเป็นอันตรายต่อตัวกรองและอาจทำให้เกิดอันตรายต่อผู้ป่วยในด้านของการรั่วของตัวกรอง (blood leak) จึงทำให้มีแนวความคิดเกี่ยวกับการเติมสารน้ำทดแทนแบบ mid-dilution ซึ่งเป็นการเติมสารน้ำตรงกลางระหว่างตัวกรอง 2 ตัว โดยเปรียบเทียบได้ว่าเป็นการเติมสารน้ำทดแทนแบบ post-dilution ในตัวกรองตัวแรก และ แบบ pre-dilution ในตัวกรองตัวที่สอง ซึ่งเป็นการนำเอาข้อดีของการเติมสารน้ำทดแทนแบบ post-dilution ที่ทำให้สามารถกำจัดของเสียได้มาก ทั้งวิธี diffusion และ convection เนื่องจากความเข้มข้นของของเสียก่อนเข้าตัวกรองยังมากอยู่ และถ้าดึงสารน้ำออกมากขึ้นการกำจัดของเสียก็จะเพิ่มมากขึ้น แต่มีข้อจำกัดในด้านของความดันของตัวกรองที่เพิ่มมากขึ้นด้วย ส่วนการเติมสารน้ำแบบ pre-dilution จะช่วยลดความดันที่เกิดขึ้นได้ ซึ่งจะเห็นได้ว่า การใช้วิธี mid-dilution เป็นการรวมเอาข้อดีของ 2 วิธีเดิมมาใช้ร่วมกัน ทำให้การฟอกเลือดแบบ mid-dilution ได้รับความสนใจมากขึ้น และเนื่องจากการศึกษาของ mid-dilution นั้น ตัวกรองที่ใช้เป็นตัวกรองที่ได้ออกแบบเฉพาะมีชื่อว่า OLpur™ MD 190 (Nephros New York ,USA) ซึ่งไม่สามารถนำมาใช้ได้ทั่วไป

นพ. นี้อต เตชะวัฒน์นรรณมา และคณะ จึงได้มีการปรับเปลี่ยนเทคนิคการฟอกเลือดแบบ mid-dilution ขึ้น โดยนำตัวกรองชนิด high flux 2 ตัวมาต่อแบบอนุกรม และเติมสารน้ำตรงกลางระหว่างตัวกรองทั้งสอง และมีการศึกษาเป็น pilot study ในผู้ป่วย 3 ราย ที่ฟอกเลือดอย่างสม่ำเสมอ (chronic hemodialysis) ที่หน่วยโรคไต โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และพบว่า การฟอกเลือดด้วยวิธีดังกล่าวสามารถกำจัดของเสีย (uremic toxins) โดยเฉพาะการกำจัดสาร β_2 microglobulin เพิ่มมากกว่าการทำฟอกเลือดแบบเดิมทั้งแบบ pre-dilution และ post-dilution ซึ่งสอดคล้องกับทฤษฎีที่ว่า mid-dilution on-line hemodiafiltration เป็นเทคนิคการฟอกเลือดที่มีประสิทธิภาพสูง เนื่องจากมีการเพิ่มตัวกรองเลือด (hemodialyzer) จากปกติที่มีเพียงตัวเดียวไปเป็น 2 ตัว ร่วมกับการเพิ่มการกำจัดของเสียโดยขบวนการพา (convection) โดยมีการเติมสารน้ำทดแทน (substitute fluid) เข้าไประหว่างตัวกรองเลือดทั้งสองด้วยระบบ on-line ทำให้สามารถเติมสารน้ำในปริมาณที่สูงกว่าเทคนิค hemodiafiltration ทั่วไป และเพิ่มประสิทธิภาพในการกำจัดของเสีย ทั้งที่เป็นสารโมเลกุลเล็ก เช่น ยูเรีย และสารโมเลกุลใหญ่ เช่น β_2 -microglobulin และด้วยเหตุนี้ ทำให้เทคนิค mid-dilution on-line hemodiafiltration เป็นเทคนิคการฟอกเลือดที่มีคุณภาพสูง และส่งผลในการลดอัตราการเจ็บป่วย (morbidity) และ อัตราการตาย (mortality) ของผู้ป่วยในระยะยาว

และเนื่องจากเทคนิค on-line hemodiafiltration ในการศึกษาต่าง ๆ ยังมีความแตกต่างกัน ในเรื่องของสารน้ำทดแทน (substitute fluid) ด้วยวิธีที่แตกต่างกันทั้งวิธี pre-dilution ,mid-dilution และ post-dilution ซึ่งแต่ละวิธีก็มีข้อดีและข้อด้อยแตกต่างกัน

ในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการใช้เทคนิคทั้ง 3 แบบ โดยตรงในด้านการกำจัดของเสียทั้งชนิดโมเลกุลเล็กและโมเลกุลใหญ่ อาทิ การวัดค่าการกำจัดของ ยูเรีย , β_2 -microglobulin , phosphate เป็นต้น (head to head control study) และการศึกษาของ นพ. นี้อต เตชะวัฒน์นรรณมา และคณะ มีจำนวนผู้เข้าร่วมวิจัยค่อนข้างน้อย จึงทำให้ผู้วิจัยและคณะได้ริเริ่มทำงานวิจัยครั้งนี้ เพื่อให้สามารถหาข้อสรุปที่ดีที่สุดในด้านของการเติมสารน้ำ ด้วยวิธีต่าง ๆ ของการฟอกเลือดด้วยวิธี hemodiafiltration ให้มีความชัดเจนมากขึ้น

ซึ่งจะเห็นว่าการฟอกเลือดด้วยวิธีนี้จะทำได้ต้องอาศัยระบบน้ำบริสุทธิ์ที่มีคุณภาพสูง (ultrapure reverse osmosis water) และต้องใช้เครื่องมือที่ซับซ้อนมากกว่าการฟอกเลือดธรรมดาเพียงเล็กน้อย โดยตัวกรองเลือด (dialyzer) ที่ใช้ในการวิจัยคือ Diapes และได้ออกแบบจัดทำอุปกรณ์ที่ต้องใช้ในระบอบฯ ในส่วนที่เพิ่มเติมจากการฟอกเลือดวิธีปกติ ได้แก่

- 1) ท่อนำเลือดที่ต่อเชื่อมระหว่างตัวกรองเลือด พร้อมกับท่อนำสารน้ำทดแทน (substitute fluid)
 - 2) ท่อนำน้ำ dialysate ที่ต่อเชื่อมระหว่างตัวกรองเลือด
- ทั้งนี้ได้แสดงแผนภูมิเทคนิค mid-dilution On-line Hemodiafiltration ไว้ในรูปแบบที่ 1



รูปที่ 1 แผนภูมิเทคนิค Mid-Dilution On-line Hemodiafiltration

คำถามของการวิจัย

1. การขจัดสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินซึ่งเป็นตัวแทนของของเสียโมเลกุลใหญ่เมื่อใช้เทคนิคการฟอกเลือดแบบออนไลน์ฮีโมไดอะลิซิส โดยใช้สารน้ำทดแทนแบบ mid-dilution และ post-dilution แตกต่างกันหรือไม่
2. การขจัดสารยูเรียซึ่งเป็นตัวแทนของของเสียโมเลกุลเล็กเมื่อใช้เทคนิคการฟอกเลือดแบบออนไลน์ฮีโมไดอะลิซิส โดยใช้สารน้ำทดแทนแบบ mid-dilution และ post-dilution แตกต่างกันหรือไม่
3. ปริมาณการสูญเสียโปรตีนในการฟอกเลือดแบบออนไลน์ฮีโมไดอะลิซิสโดยใช้สารน้ำทดแทนแบบ mid-dilution และ post-dilution แตกต่างกันหรือไม่

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. เพื่อศึกษาถึงการขจัดสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินซึ่งเป็นตัวแทนของของเสียโมเลกุลใหญ่

เมื่อใช้เทคนิคการฟอกเลือดแบบออนไลน์ฮีโมไดอะลิซิส โดยให้สารทดแทนแบบ mid-dilution และ post-dilution

2. เพื่อศึกษาถึงการขจัดสารยูเรีย ซึ่งเป็นตัวแทนของของเสียโมเลกุลเล็ก เมื่อใช้เทคนิคการฟอกเลือดแบบออนไลน์ฮีโมไดอะลิซิส โดยให้สารทดแทนแบบ mid-dilution และ post-dilution

3. เพื่อศึกษาถึงปริมาณการสูญเสียโปรตีนในการฟอกเลือดแบบออนไลน์ฮีโมไดอะลิซิส โดยให้สารน้ำทดแทนแบบ mid-dilution และ post-dilution แตกต่างกันหรือไม่

สมมติฐานของการวิจัย

การขจัดสารเบต้าทูโมโครโกลบูลิน เมื่อใช้เทคนิคการฟอกเลือดแบบออนไลน์ฮีโมไดอะลิซิส โดยให้สารทดแทนแบบ mid-dilution ไม่แตกต่างจาก post-dilution

ระเบียบวิธีวิจัย และแผนการดำเนินการวิจัย

Study design : experimental cross over , cohort study

Sample size : 12 คน

จากการศึกษาของ นพ.อัญชนะ พานิช พบว่าอัตราการขจัดของสารเบต้าทูโมโครโกลบูลิน จากการฟอกเลือดแบบ on-line HDF, post-dilution เมื่อให้สารน้ำทดแทน 125 มิลลิลิตรต่ออนาที อัตราการขจัดโดยเฉลี่ย 124.53 ± 4.39 มิลลิลิตรต่ออนาที และการศึกษาของ นพ.น็อต เตชะวัฒน์วรณา พบว่าอัตราการขจัดของสารเบต้าทูโมโครโกลบูลิน จากการฟอกเลือดแบบ on-line HDF, mid-dilution เมื่อให้สารน้ำทดแทน 200 มิลลิลิตรต่ออนาที อัตราการขจัดโดยเฉลี่ยเท่ากับ 140.72 ± 6.07 มิลลิลิตรต่ออนาที เมื่อกำหนดให้ระดับความเชื่อมั่นที่ 95%

$$Z_{\alpha} = Z_{0.05/2} = 1.96 \text{ (two tail)}$$

$$Z_{\beta} = Z_{0.10} = 1.28$$

$$\text{สูตร } n \text{ pair} = \frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 SD_d^2}{\mu_d^2}$$

$$SD_d^2 = SD_{MID}^2 + SD_{POST}^2 - 2SD_{MID}SD_{POST}r$$

$$r = 0.5$$

$$SD_d^2 = 10.52^2 + 4.39^2 - 2(10.52)(4.39)(0.5)$$

$$= 83.76$$

$$\mu_d = 16.19$$

$$\text{เมื่อแทนค่า } n = \frac{(1.96 + 1.28)^2 \times 83.76}{(16.19)^2}$$

$$= 3.36$$

ในการศึกษานี้จะทำการศึกษาในประชากร 12 คน เพื่อเพิ่มความเชื่อถือของงานวิจัย

Material and method :

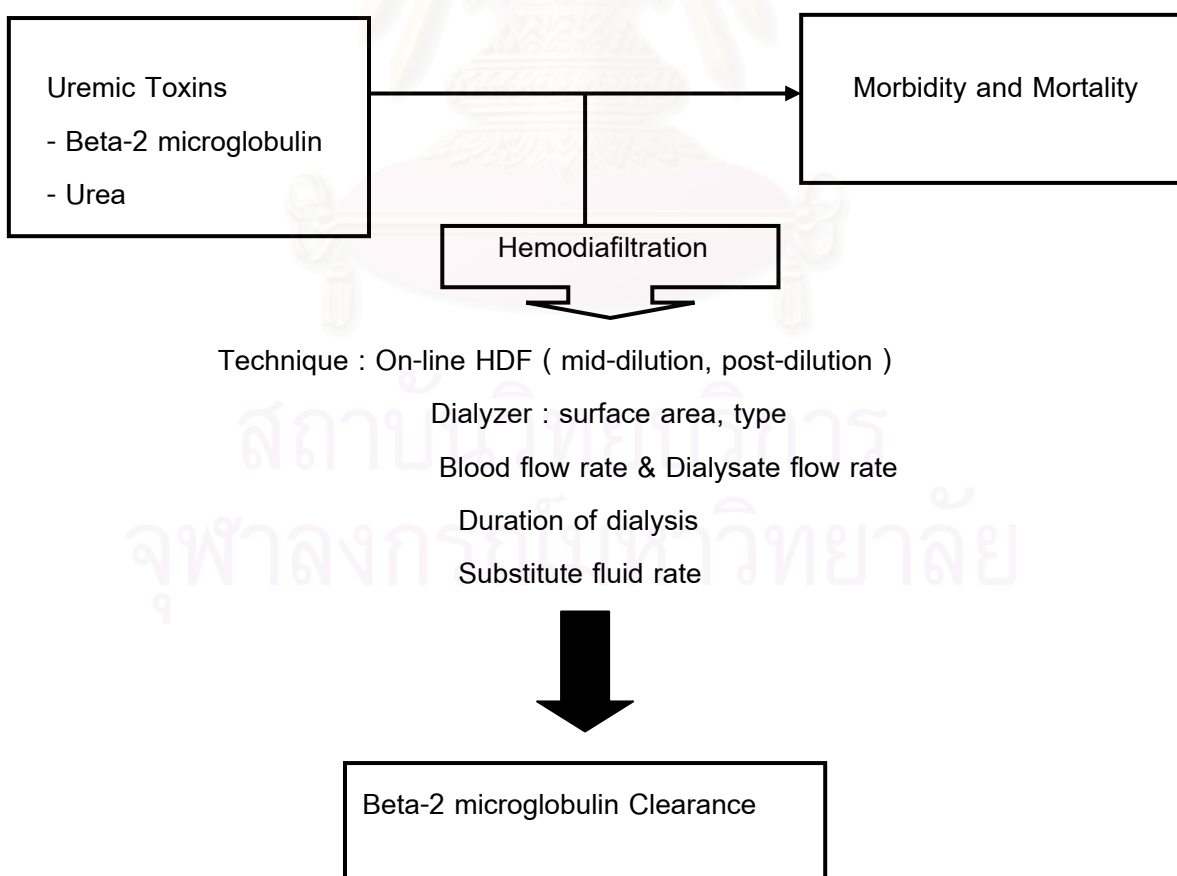
ประชากรเป้าหมาย (population) คือ ผู้ป่วยคนไทยที่ป่วยด้วยภาวะไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายและกำลังรักษาด้วยการฟอกเลือด

ประชากรตัวอย่าง (sample) คือ ผู้ป่วยคนไทยที่ป่วยด้วยภาวะไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายและกำลังรักษาด้วยการฟอกเลือดในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์แบบผู้ป่วยนอก

ผลที่คาดว่าจะได้รับการวิจัย

- 1) นำผลการศึกษาที่ได้มาประยุกต์ใช้จริงทางคลินิก เพื่อให้การฟอกเลือดที่มีแนวโน้มให้บริการในหน่วยโรคไต โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์มีประสิทธิภาพที่ดีที่สุด
- 2) สามารถทำการวิจัยต่อเนื่องในระยะยาวเพิ่มเติม เพื่อศึกษาหาความสัมพันธ์ถึงผลของการเพิ่มประสิทธิภาพในการฟอกเลือด โดยเฉพาะการขาดของเสียที่เป็นสารโมเลกุลใหญ่ต่อคุณภาพชีวิต, อัตราการเจ็บป่วย และ อัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย

กรอบแนวความคิดในการวิจัย



บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

ในการรักษาผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้าย (end stage renal disease) นั้นมีการนำวิธีการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม(chronic hemodialysis ,HD) มาใช้ครั้งแรกตั้งแต่ปี พศ. 2503^{1, 2} โดยการรักษาในสมัยนั้น มีวัตถุประสงค์หลักมุ่งเน้นไปที่การขจัดของเสียที่เกิดจากภาวะไตวาย และเป็นสาเหตุทำให้ผู้ป่วยเหล่านั้นมีอาการผิดปกติ (uremic symptoms) แต่พบว่าถึงแม้เราจะสามารถลดปริมาณของเสีย (uremic toxins) เหล่านั้นด้วยการฟอกเลือดแล้วก็ตาม แต่ก็ยังพบว่ายังไม่สามารถช่วยให้ผู้ป่วยอีกจำนวนมากมีชีวิตยืนยาว จากการศึกษาของ United States Renal Data System (USRD) พบว่าผู้ป่วยที่เริ่มฟอกเลือดที่มีอายุ 40-44 ปี จะมีอายุยืนยาวต่อไปได้อีก 7-11 ปี และจะเหลือเพียง 4-6 ปี ถ้าเริ่มฟอกเลือดเมื่ออายุ 60-64 ปี ซึ่งเป็นตัวเลขที่ดีกว่าผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งปอดเพียงเล็กน้อย และต่ำกว่าอย่างชัดเจนเมื่อเทียบกับคนปกติที่มีอายุ 40-44 ปีซึ่งจะมีอายุยืนยาวต่อไปอีกประมาณ 30-40 ปี และที่อายุ 60-64 ปีจะมีอายุยืนยาวต่อไปอีก 15-23 ปี³ จึงได้มีการพัฒนาวิธีการฟอกเลือดสำหรับผู้ป่วย ESRD เพื่อให้ผู้ป่วยสามารถมีคุณภาพชีวิตที่ดีและมีชีวิตที่ยืนยาว นำมาซึ่งการพัฒนาขั้นตอนต่าง ๆ มากมาย อาทิเช่น การปรับปรุงคุณภาพน้ำ (water treatment) การพัฒนาตัวกรองเลือด(dialyzer) การพัฒนาเครื่องฟอกเลือด (dialysis machine) และวิธีการฟอกเลือด (dialysis method) ซึ่งรวมไปถึงการพัฒนาวิธีการสังการรักษาด้วยการฟอกเลือด (hemodialysis prescription) นอกจากนี้ก็ยังมีพัฒนาฟอกเลือดวิธีการล้างไตทางช่องท้อง (peritoneal dialysis) เพิ่มมากขึ้นอีกด้วย

แต่แม้ว่าจะมีการพัฒนาวิธีการบำบัดทดแทนไต (renal replacement therapy) ที่ดีขึ้นแล้ว แต่ยังคงพบว่าในปัจจุบันอัตราการเจ็บป่วย (morbidity) และการเสียชีวิต (mortality) ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายยังคงสูงอยู่⁴ ซึ่งสาเหตุส่วนหนึ่งนั้นเกิดจากการคั่งของสาร uremic toxins ภายในร่างกาย โดยพบว่าในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังจะมีสารเหล่านี้สะสมอยู่มากกว่า 50 ชนิด โดยสารเหล่านี้มีทั้งที่พิสูจน์แล้วว่าทำให้มีอาการทางคลินิก (uremia) ที่แตกต่างกันไป แต่ส่งผลต่ออัตราการเจ็บป่วยและเสียชีวิตของผู้ป่วยเหมือนกัน และในบางชนิดยังไม่ได้มีการพิสูจน์ให้เห็นอย่างชัดเจนว่าจะทำให้มีลักษณะอาการทางคลินิกอย่างไร ทราบเพียงแต่ว่ามีระดับสูงขึ้นในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวาย

เรื้อรัง อาทิ Hydroquinone, Hypoxanthine , Myoinositol , Malondialdehyde, Methylguanidine เป็นต้น ซึ่งต้องรอข้อมูลมากขึ้น

สารเหล่านี้ได้ถูกแบ่งออกเป็น 3 ชนิด ตามขนาดโมเลกุลและคุณสมบัติการถูกขจัดออกจากร่างกายผ่าน cellulose membrane

(ดังรายละเอียดในตารางที่ 1)⁵ ได้แก่

- 1) ชนิดโมเลกุลเล็กที่ละลายน้ำ (Small water soluble solutes)
- 2) ชนิดที่จับกับโปรตีน (Protein-bound solutes)
- 3) ชนิดโมเลกุลใหญ่ (Middle molecules)

ในอดีตสารยูเรียเป็น uremic toxin ที่ได้รับความสนใจมากที่สุด เนื่องจากเกี่ยวข้องกับอัตราการเจ็บป่วย (morbidity) และการเสียชีวิต (mortality) ของผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย จึงได้มีการใช้อัตราการขจัดของสารยูเรีย เป็นตัวกำหนดค่าความเพียงพอของการบำบัดทดแทนไต (adequacy of hemodialysis)

ความสำคัญของการกำหนด hemodialysis prescription อยู่ที่ว่าจะต้องกำหนดอย่างไร เพื่อให้จะได้จุดที่เหมาะสมซึ่งเรียกว่าความพอเพียงในการฟอกเลือด (adequacy of hemodialysis) เนื่องจากการกำหนด prescription ที่มากเกินไป (overprescription) นอกจากไม่มีความจำเป็นแล้ว อาจทำให้เกิดผลเสียแก่ผู้ป่วยได้ อาทิเช่น มีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการทำการฟอกเลือดสูงขึ้น เสียเวลาในการทำงานและเสียค่าใช้จ่ายมากเกินไปจนความจำเป็นในการทำงานเดียวกันการฟอกเลือดที่น้อยเกินไป (underprescription) หรือ inadequate dialysis อาจทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะแทรกซ้อนจาก uremic symptoms ไม่สามารถควบคุมความดันโลหิตให้อยู่ในเกณฑ์ที่เหมาะสม มีภาวะทุพโภชนา และทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตในเวลาอันรวดเร็วได้ ทั้งจากภาวะหัวใจและหลอดเลือด รวมถึงการติดเชื้อ ซึ่งเป็นสาเหตุการเสียชีวิตในอันดับต้นๆของผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง (ESRD)

ดังนั้นความพอเพียงในการฟอกเลือด (adequacy of hemodialysis) จึงมีความสัมพันธ์อย่างใกล้ชิด และเป็นส่วนหนึ่งของการควบคุมคุณภาพของการฟอกเลือด (quality care control)⁶ และยังพบว่าเป็นปัจจัยที่สัมพันธ์กับการอยู่รอด (patient survival) ของผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง นอกเหนือจากปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ อาทิ ภาวะความดันโลหิตสูง เบาหวาน ไชมันในเลือดสูง ภาวะซีด ระดับฟอสเฟต และระดับพาราไธรอยด์ฮอร์โมนในเลือดสูง กล้ามเนื้อหัวใจโต กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด และภาวะทุพโภชนาการ

ตารางที่ 1 แสดง uremic toxins ชนิดต่างๆแบ่งตามขนาดโมเลกุลและการจับกับโปรตีน

Small water soluble solutes	Protein-bound solutes	Middle molecules
Asymmetric dimethylarginine	3-Deoxyglucosone	Adrenomedullin
Benzylalcohol	CMPF	Atrial natriuretic peptide
β -Guanidinopropionic acid	Fructoselysine	β2-Microglobulin
β -Lipotropin	Glyoxal	β -Endorphin
Creatinine	Hippuric acid	Cholecystokinin
Cytidine	Homocysteine	Clara cell protein
Guanidine	Hydroquinone	Complement factor D
Guanidinoacetic acid	Indole-3-acetic acid	Cystatin C
Guanidinosuccinic acid	Indoxyl sulfate	Degranulation inhibiting protein I
Hypoxanthine	Kinurenine	Delta-sleep-inducing peptide
Malondialdehyde	Kynurenic acid	Endothelin
Methylguanidine	Methylglyoxal	Hyaluronic acid
Myoinositol	N-carboxymethyllysine	Interleukin 1
Orotic acid	P-cresol	Interleukin 6
Orotidine	Pentosidine	Kappa-Ig light chain
Oxalate	Phenol	Lambda-Ig light chain
Pseudouridine	P-OH hippuric acid	Leptin
Symmetric dimethylarginine	Quinolinic acid	Methionine-enkephalin
Urea	Spermidine	Neuropeptide Y
Uric acid	Spermine	Parathyroid hormone
Xanthine		Retinol binding protein
		Tumor necrosis factor alpha

นอกจากการฟอกเลือดที่เพียงพอแล้วนั้นจะมีวัตถุประสงค์ในการป้องกันไม่ให้เกิดภาวะ

แทรกซ้อนฉุกเฉิน (acute complications) แล้วยังต้องพิจารณาถึงปัจจัยอื่น ๆ อีก อาทิ

1. ผู้ป่วยสามารถมีชีวิตที่ยืนยาวและมีคุณภาพชีวิตใกล้เคียงปกติให้มากที่สุด
2. ป้องกันไม่ให้เกิดภาวะทุพโภชนาทั้งการขาดโปรตีนและพลังงาน (protein energy malnutrition)
3. ปราศจากอาการของ uremia ต่าง ๆ เช่น อาการทางระบบทางเดินอาหาร (เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน) อาการทางระบบประสาท (ชีม) ระบบผิวหนัง (คัน)
4. ผลเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติหรือใกล้เคียงปกติ เช่น BUN ,Cr , $\beta 2$ microglobulin ($\beta 2m$), potassium ,calcium , phosphate ,uric acid และ albumin
5. สามารถควบคุมสมดุลกรด-ด่างให้อยู่ในเกณฑ์ที่เหมาะสม
6. ไม่มีภาวะความผิดปกติของกระดูก (renal osteodystrophy) ที่เกิดจากภาวะไตวายเรื้อรัง
7. ไม่มีภาวะแทรกซ้อนในระหว่างการฟอกเลือด เช่น ตะคริว ความดันโลหิตต่ำ หรือสูง
8. ป้องกันไม่ให้เกิดภาวะ secondary หรือ tertiary hyperparathyroidism
9. ควบคุมอาการที่เกิดจากภาวะซีด(anemic symptoms) จากภาวะไตวายเรื้อรัง
10. สามารถควบคุมน้ำหนักให้ใกล้เคียงกับภาวะปกติ (normal body weight) ไม่เกิดภาวะบวม ไม่มีการเพิ่มขึ้นของน้ำหนักระหว่างการฟอกเลือดแต่ละครั้ง (interdialytic weight gain) มากเกินไป
11. ต้องมีการวัด adequacy of hemodialysis อย่างต่อเนื่อง เพื่อควบคุมและติดตามผล (monitoring)

ในปัจจุบัน พบว่า uremic toxin ชนิดโมเลกุลใหญ่ได้มีบทบาทและความสำคัญมากขึ้น เนื่องจากพบว่ามีความสัมพันธ์กับอัตราการเจ็บป่วยและเสียชีวิต เช่นเดียวกัน โดยเฉพาะสารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน ($\beta 2$ microglobulin) ซึ่งเป็นสารในกลุ่ม middle molecules ที่ได้รับความสนใจและศึกษากันมากที่สุดในขณะนี้ เนื่องจากพบว่านอกจากจะมีการคั่งของสารนี้เมื่อไตทำงานลดลงแล้ว สารนี้ยังสามารถสะสมในเนื้อเยื่อ ทำให้เกิดโรคที่เรียกว่า เบต้าทูอะมัยลอยโดซิส ($\beta 2$ amyloidosis)⁷ โดยจะได้กล่าวถึงสารนี้อย่างละเอียด ในข้อหัวของเบต้าทูไมโครโกลบูลิน ($\beta 2$ microglobulin)

นอกจากการกำหนด hemodialysis prescription แล้วการที่จะบรรลุวัตถุประสงค์ทั้งหมดได้นั้นต้องอาศัยการใช้ยาต่างๆรวมถึงการส่งเสริมและดูแลทางด้านโภชนาการร่วมด้วย (ตารางที่ 2) เพื่อให้ผู้ป่วยได้ประโยชน์สูงสุดในการดูแลรักษา ทั้งในด้านของคุณภาพชีวิตที่ดี ลดอัตราการเจ็บป่วยและเสียชีวิต ได้แสดงภาพรวมในการดูแลผู้ป่วยในรูปแบบที่ 2

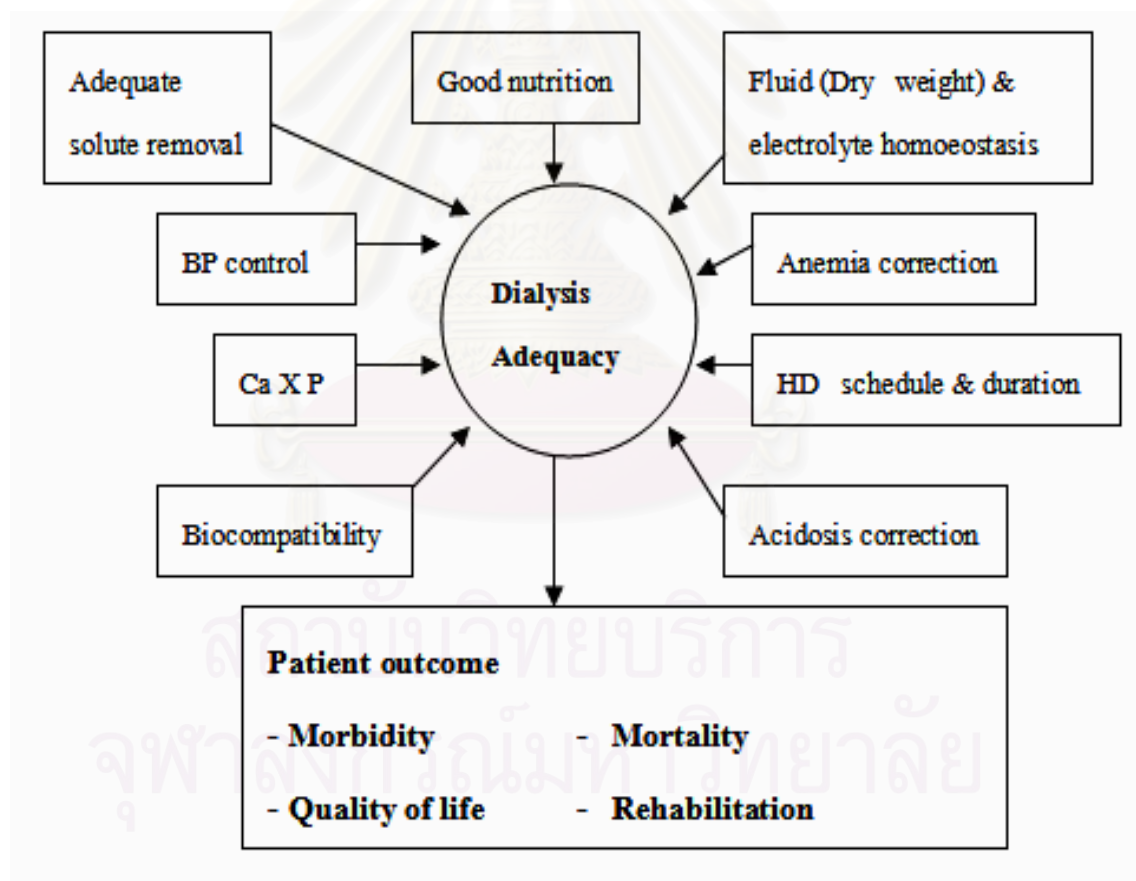
ตารางที่ 2 แสดงถึงข้อดีในการฟอกเลือดและการใช้ยาที่นำมาใช้ในการรักษาผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง⁸

A : Functions of normal kidney that can be imitated by HD

- Salt and water control
- Acid base control
- Ca-P (PTH) control
- Middle molecules removal
- Small molecules removal (Kt)

B : Functions that can be controlled by medications and dialysis

- Anemia
- Malnutrition
- Inflammation
- Hyperhomocystenemia
- Blood sugar control (in diabetics)
- Cardiovascular mortality

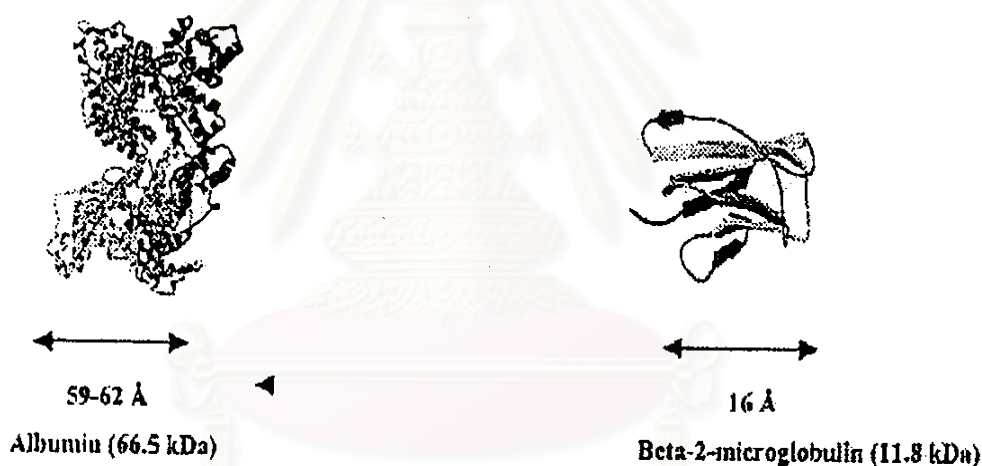


รูปที่ 2 แสดงถึงภาพรวม (overview) ในการดูแลผู้ป่วย เพื่อให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดี และเพื่อลดอัตราการเจ็บป่วยหรือเสียชีวิต⁹

1. เบต้าทูไมโครโกลบูลิน (β_2 microglobulin)

1.1 คุณสมบัติและจลศาสตร์ของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน (β_2 microglobulin)

สารเบต้าทูไมโครโกลบูลินเป็นสารประกอบโปรตีน ประกอบด้วยกรดอะมิโนประมาณ 100 ตัว มีน้ำหนักโมเลกุล 11,800 ดาลตัน เป็นส่วนประกอบสำคัญของสายเบต้าใน human leukocyte antigen (HLA) class 1 ซึ่งจะพบอยู่บริเวณผิวเซลล์ของเซลล์ที่มีนิวเคลียสทุกชนิด นอกจากนี้ยังพบได้ในสารคัดหลั่งเช่น น้ำไขข้อ ปัสสาวะ โดยในเลือดจะอยู่ในรูปสารโมเลกุลเดี่ยว (unbound monomer) ในคนปกติมีระดับของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินในซีรัมประมาณ 1.5-3 มิลลิกรัมต่อลิตร โดยมีปริมาตรการกระจาย (volume of distribution) 2-3 ลิตร (ร้อยละ 6 ของน้ำหนักตัว) มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 2.5 ชั่วโมง เมื่อถูกนำออกจากร่างกายและปั่นแยกเป็นซีรัมจะสามารถเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 0-4 องศาเซลเซียสได้นาน 1 สัปดาห์และ -70 องศาเซลเซียสได้นาน 1 ปี

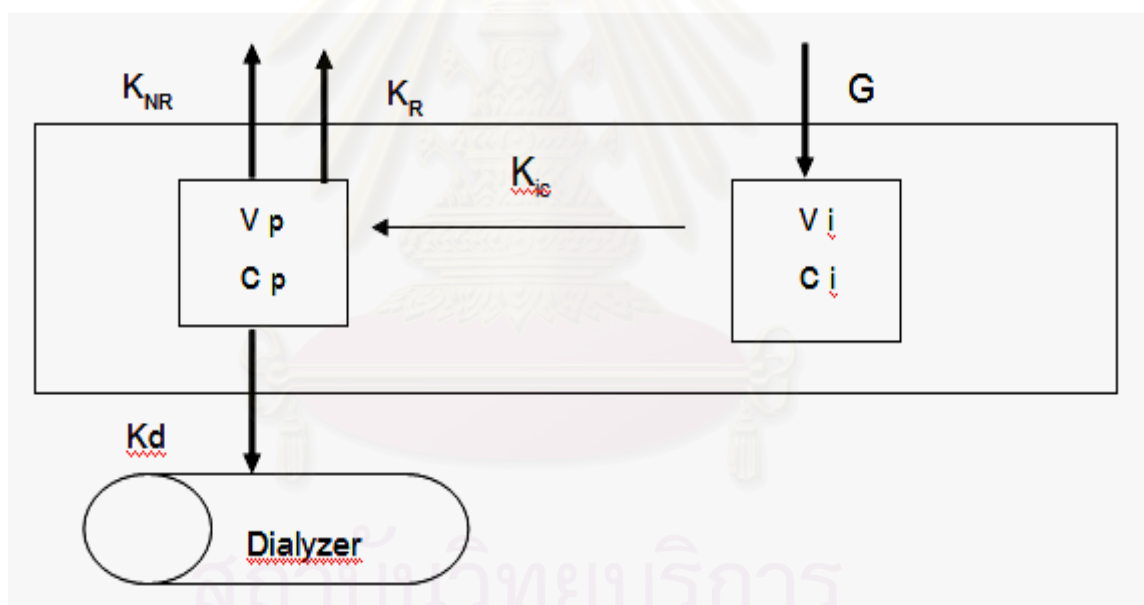


รูปที่ 3 เปรียบเทียบรูปร่างจาก X-ray crystallography ระหว่างเบต้าทูไมโครโกลบูลิน กับอัลบูมิน

ในคนปกติจะมีอัตราการสร้างประมาณ 2-4 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อวัน ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังนั้นพบว่ามีอัตราการสร้างมากกว่าเล็กน้อย จากการศึกษาโดยใช้สารรังสีติดฉลาก β_2 microglobulin (radiolabeled β_2 microglobulin) พบว่ามีอัตราการสร้าง 4.49 ± 2.6 เมื่อเทียบกับ 3.68 ± 1.43 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อวันในคนปกติ โดยปัจจัยที่มีผลเพิ่มการสร้างได้แก่ ภาวะการอักเสบเรื้อรัง, ภาวะเลือดเป็นกรด, การฟอกเลือดด้วยตัวกรองชนิด cuprophane เป็นต้น^{10,11,12} ส่วนการขจัดนั้นจะถูกขจัดออกจากร่างกายทางไตเป็นหลัก (มากกว่าร้อยละ 95) โดยหลังจากผ่านการกรองที่ โกรเมอรูลัส (glomerulus) แล้วจะถูกดูดกลับและทำลาย (catabolism) ที่ท่อไตส่วนต้น

ดังนั้นผู้ป่วยไตวายเรื้อรังจึงมีการคั่งของสาร $\beta 2$ microglobulin โดยมีระดับของสารในซีรัมสูงกว่าคนปกติ 60 เท่าคือประมาณ 12.5-92 มิลลิกรัมต่อลิตร

มีความพยายามที่จะสร้างแบบจำลองขึ้นมาเพื่ออธิบายจลศาสตร์ของสาร $\beta 2$ microglobulin ในร่างกาย ซึ่งพบว่า two-compartment model สามารถอธิบายปรากฏการณ์การเปลี่ยนแปลงของระดับสาร $\beta 2$ microglobulin ในเลือดขณะที่ฟอกเลือดได้แสดงในรูปที่ 4¹³ ซึ่งพบว่าระดับของสาร $\beta 2$ microglobulin ในพลาสมาขึ้นอยู่กับอัตราการสร้าง (G) อัตราการขจัดทั้งที่ไต (K_R) ส่วนอื่นๆ (K_{NR}) และตัวกรอง (K_d) และยังต้องอาศัยการแลกเปลี่ยนของ $\beta 2$ microglobulin ระหว่างในพลาสมากับเนื้อเยื่อ (interstitial) ผ่าน intercompartment mass transfer coefficient or clearance (K_{ic}) ซึ่งคล้ายกับ two-model UKM ของสารยูเรีย ปรากฏการณ์ดังกล่าวทำให้เกิดภาวะ $\beta 2$ microglobulin rebound ได้เช่นเดียวกับยูเรีย



รูปที่ 4 แสดง two-compartment model ของ extracellular compartment ซึ่งประกอบด้วย V_p (plasma volume) , V_i (interstitial volume) และ C_p (plasma concentration of $\beta 2$ microglobulin) , C_i (interstitial concentration of $\beta 2$ microglobulin) และต้องอาศัย intercompartment mass transfer coefficient or clearance (K_{ic}) ส่วน G คือ $\beta 2$ microglobulin generation into interstitial compartment และ clearance by renal (K_R) , nonrenal (K_{NR}) and dialyzer clearance (K_d)

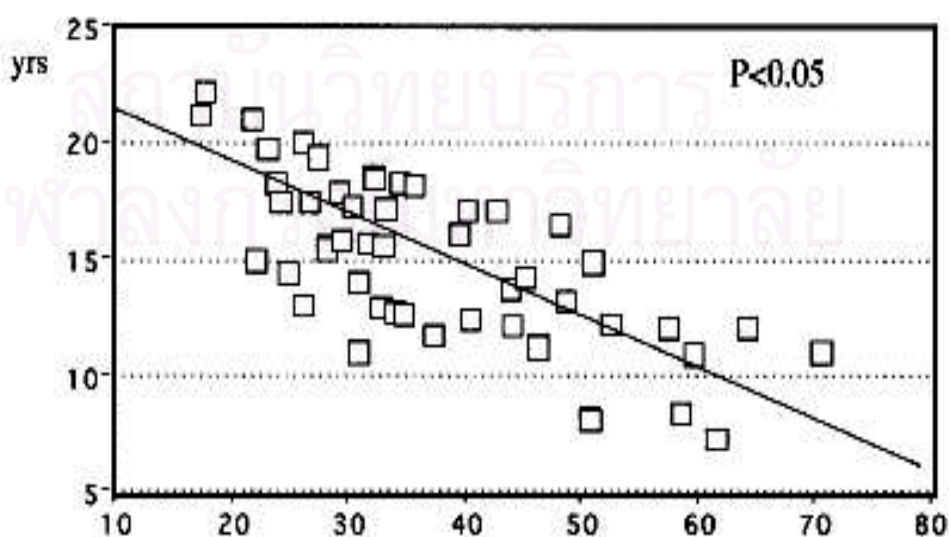
1.2 ความสำคัญทางคลินิกของสาร $\beta 2$ microglobulin

ในปี พ.ศ.2518 Warren และ Otieno ¹⁴ พบว่าอุบัติการณ์ของ carpal tunnel syndrome (CTS) เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่ทำการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม โดยในระยะแรกเชื่อว่าเกิดจากการทำเส้นเลือดเทียม (vascular access placement)

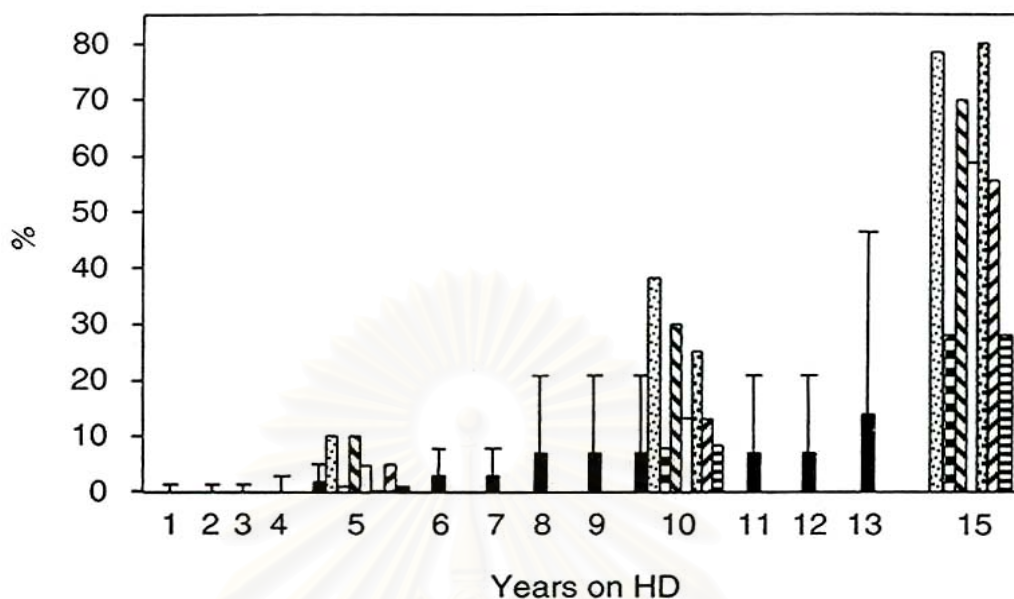
ในปี พ.ศ.2521 Kenzora ¹⁵ รายงานว่าสามารถพบสารอะมัยลอยด์ (amyloid) ในเนื้อเยื่อ carpal tunnel เป็นครั้งแรก ในระยะต่อมาสามารถทำให้มีอาการทางปวดข้อส่วนปลาย (erosive arthropathy of peripheral joints) ได้ด้วย โดยมีรายงานมากขึ้นเรื่อย ๆ ในผู้ป่วยที่รักษาด้วยการฟอกเลือด

ในปี พ.ศ.2528 Gejyo ¹⁶ และคณะ ค้นพบว่าการเกิดภาวะ amyloidosis นั้นเกิดจากสาร $\beta 2$ microglobulin โดยในระยะแรกเชื่อว่าเกิดเฉพาะผู้ป่วยที่ทำการฟอกเลือดเรื้อรังเท่านั้น จึงมีชื่อเรียกว่า “dialysis associated amyloidosis” (DRA) แต่ต่อมาพบว่าพบได้ในผู้ป่วยที่ล้างไตทางหน้าท้อง (Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis, CAPD) หรือแม้กระทั่งผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ยังไม่ทำการฟอกเลือด

ปัจจุบันจึงมีผู้เสนอชื่อ $\beta 2$ microglobulin-derived amyloidosis หรือ $A\beta 2$ -m amyloidosis หรือ AB-amyloidosis แทน โดยภาวะนี้เกิดจากการสะสมของสารอะมัยลอยด์ (amyloid fibrils) ที่มีส่วนประกอบเป็นสาร $\beta 2$ microglobulin ทำให้เกิดการทำลายกระดูกและข้อ พบได้บ่อยในข้อ sternoclavicular และข้อเข่า อาการทางคลินิกและเอ็กซเรย์ มักไม่เกิดภายใน 5 ปีแรกของการฟอกเลือด ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญ ได้แก่ อายุเริ่มต้นที่ทำการฟอกเลือด และระยะเวลาตั้งแต่เริ่มทำการฟอกเลือด (ดังแสดงในรูปที่ 5 และ 6) ^{17,18,19}



รูปที่ 5 ความสัมพันธ์ระหว่างอายุที่เริ่มต้นฟอกเลือด กับระยะเวลาที่ได้รับการฟอกไต CTS



รูปที่ 6 ความสัมพันธ์ระหว่างระยะเวลาที่ได้รับการฟอกเลือด และจำนวนผู้ป่วยที่เป็น CTS

1.2.1 ลักษณะทางคลินิก¹⁹⁻²⁴

1. Carpal tunnel syndrome เป็นอาการที่เกิดจากเส้นประสาท median ถูกกด ทำให้ผู้ป่วยจะมีอาการชาที่นิ้วหัวแม่มือ นิ้วชี้ นิ้วกลาง และนิ้วนางด้านใน ในบางรายที่เป็นรุนแรง อาจมีอาการของกล้ามเนื้ออ่อนแรงของ thenar muscle ทำให้มีการสูญเสีย thenar eminence และมีการอ่อนแรงของ thumb และ forefinger ร่วมด้วย อาการเป็นมากขึ้นเวลากลางคืนและเมื่ออยู่ในท่าของข้อมือ อาการดังกล่าวจะเริ่มเกิดขึ้นภายหลังการฟอกเลือดมากกว่า 5 ปี โดยพบร้อยละ 9-73 ตรวจร่างกายโดยใช้ tinel และ phalen test อาการจะเป็นมากขึ้น โดย test ดังกล่าวมี sensitivity และ specificity ร้อยละ 50-70 และ 40-70 ตามลำดับ x-ray สามารถพบ focal nodular asymmetric pattern of swelling ($\beta 2$ microglobulin amyloid deposition), bone defect predominant at carpal bones , radioulnar end ,proximal end of the metacarpal bones , cyst-like bone defect at juxtra-articular bone , multiple bone cyst โดยมีขนาดของ cyst มากกว่า 5 มิลลิเมตร

MRI พบ cyst ที่มีลักษณะเป็น low signal intensity ของทั้ง T1 และ T2-weighted images ซึ่งสามารถช่วยแยกลักษณะของสาร amyloid deposit กับภาวะ inflammatory masses , chronic synovitis , brown tumors of hyperparathyroidism , true carpal cysts เนื่องจากภาวะดังกล่าวทั้งหมดนี้ MRI จะพบลักษณะ bright signal T2-weighted images

การรักษาเป็นในลักษณะประคับประคอง คือให้ยาแก้ปวด โดยเฉพาะกลุ่ม NSAIDs , การใส่ splints ที่ข้อมือ ถ้าอาการไม่ดีขึ้นอาจจะต้องผ่าตัดเพื่อลดการกดทับเส้นประสาท median แต่อาจมีอาการเป็นซ้ำได้อีก

2. Chronic arthropathy มีอาการปวดข้อเรื้อรัง มักเป็นทั้งสองข้าง โดยเริ่มเป็นที่ข้อใหญ่ก่อน ข้ออื่นที่พบได้แก่ ข้อเข่า ข้อมือ ข้อนิ้วมือ นอกจากนี้ อาจพบมี tenosynovitis ของ flexor tendon ของนิ้วมือได้ โดยในระยะแรกจะมีการสะสมที่กระดูกอ่อนก่อน ทำให้มีการอักเสบของ synovial tissue และมีน้ำในข้อ โดยลักษณะของน้ำที่พบจะเป็นสีใส ๆ (serous) แต่ในบางครั้งอาจเป็นสีของเลือดได้ ถ้าส่งตรวจจะพบว่าเม็ดเลือดขาวเฉลี่ย 80-1100 ตัวต่อมิลลิตรกำและตรวจพบ amyloid deposits ใน synovial fragments (congo red positive) พบว่าผู้ป่วยอาจมาด้วยอาการ chronic joint swelling , x-ray พบว่ามี erosion of surfaces of joint capsule , articular narrowing ตำแหน่งที่พบ erosive changes ได้บ่อยคือ metacarpophalangeal joints

ถ้าทำ MRI shoulder ซึ่งเป็นตำแหน่งที่ผู้ป่วยมักจะมีอาการก่อนตำแหน่งอื่น จะพบ thickening of rotator tendons , synovitis , subacromial bursitis ทำให้เกิด chronic impingement of acromioclavicular arch

การรักษาเช่นเดียวกับ carpal tunnel syndrome คือ ให้รับประทานยาแก้ปวด แต่ถ้าเป็นมากให้พิจารณาเรื่องการผ่าตัด

3. Bone cysts and pathologic fractures โดยเกิดที่ตำแหน่ง subchondral bone ก่อนต่อมาจะเกิดเป็น multiple cyst มักพบที่ตำแหน่ง long bone เช่น tibia , radius , acetabulum และ femoral head ซึ่งต้องแยกจาก brown tumors ของ secondary hyperparathyroidism ซึ่งมักจะเป็นที่ตำแหน่ง metaphysis หรือ diaphysis ของ tubular bones เช่น jaws, ribs , iliac wings ในรายที่เป็นรุนแรงอาจทำให้เกิด pathological fracture โดยเฉพาะถ้าเป็นที่ femoral head อาจต้องพิจารณาเรื่องการผ่าตัดเพื่อให้สามารถเดินได้ ลด morbidity จากภาวะ immobilization

4. Destructive spondyloarthropathy Kuntz และคณะ²⁵ รายงานครั้งแรก ในปี พศ. 2527 ว่าสามารถพบความผิดปกติดังกล่าวในผู้ป่วยที่ฟอกเลือดจำนวน 10 ราย และได้ให้คำจำกัดความว่า destructive spondyloarthropathy เป็นครั้งแรก โดยพบว่าโอกาสจะพบความผิดปกติดังกล่าวสัมพันธ์กับระยะเวลาที่ฟอกเลือด กล่าวคือยิ่งฟอกเลือดนาน โอกาสจะพบความผิดปกติจะมากขึ้น ซึ่งสามารถพบได้ถึงร้อยละ 40 ในผู้ป่วยที่ฟอกเลือดมากกว่า 10 ปี เกิดบริเวณ cervical spine มากที่สุด (C4-C6) รองลงมาคือ lumbar spine ในรายที่เป็นน้อยอาจไม่มีอาการ หรือมีอาการปวดตึงบริเวณกระดูกสันหลังแต่ในรายที่เป็นรุนแรง อาจจะกดเบียดไขสันหลังหรือรากประสาทได้ (myelopathy

and radiculopathy), x-ray พบ discovertebral destruction, disc space narrowing , vertebral end plate cyst ภาวะแทรกซ้อนที่พบได้คือ subluxation หรือ lithesis วินิจฉัยแยกโรคจาก vertebral osteomyelitis ดังนั้นในบางรายอาจต้องทำ MRI spine , bone scan และ needle biopsy เพื่อยืนยันการวินิจฉัย โดยลักษณะ MRI จะพบ มีการลดลงของ signal intensity in disc on T2-weighted image และมีรายงานพบว่าถ้าฟอกเลือดมากกว่า 7 ปี จะพบความผิดปกติบริเวณ cervico-occipital ได้บ่อย ซึ่งในบางรายอาจไม่มีอาการ แต่จะเป็นอันตรายถึงชีวิตได้ถ้าไม่ระมัดระวัง เนื่องจากเป็นตำแหน่งที่สำคัญ โดยเฉพาะในรายที่ต้องทำหัตถการบริเวณ cervical region ทำให้มีการแนะนำให้ทำการตรวจ screening ก่อน ถึงแม้จะไม่มีอาการ โดยเฉพาะในรายที่ต้องทำหัตถการ

5. การสะสมอวัยวะภายใน (visceral $\beta 2$ amyloidosis) พบได้น้อย เนื่องจากเชื่อว่าเป็นในระยะหลัง ๆ มักเกิดในผู้ป่วยที่ฟอกเลือดมานานกว่า 10 ปี และโดยส่วนใหญ่จะไม่มีอาการ อวัยวะที่พบได้บ่อยที่สุด คือ หัวใจ รองลงมาคือ ระบบทางเดินอาหาร ซึ่งแบ่งลักษณะการสะสมเป็น 2 แบบ คือ vascular และ interstitial deposits โดยถ้าเป็น osteoarticular มักจะสะสมในส่วน of interstitial มากกว่า แต่ใน visceral มักสะสมใน vascular โดยพบเป็น subendothelial nodules ขึ้นมาใน lumen ของ vessels ในรายที่เป็นรุนแรงอาจทำให้มีการทะลุได้ ลักษณะทางคลินิกผู้ป่วยจะมาด้วย congestive heart failure ถ้ามีการสะสมใน left ventricular myocardium และ interventricular septum หรือมาด้วย right ventricular failure , pulmonary hypertension ถ้ามีการสะสมใน mitral valve ทำให้เกิด mitral valve insufficiency ส่วนอาการของระบบทางเดินอาหาร ถ้ามีการสะสมในชั้น subepithelial จะมีอาการตั้งแต่ nodular enlargement ของลิ้น ทำให้มีอาการกลืนลำบาก (dysphagia) พูดลำบาก (dysphonia) การรับรู้รสผิดปกติ (dysguesia) ถ้าสะสมในชั้น submucosal จะมีอาการ macroglossia , odynophagia , gastric ulcers , hemorrhage, small bowel obstruction , small bowel perforation

ตารางที่ 3 สรุปลักษณะอาการทางคลินิกและวิธีการวินิจฉัยภาวะ $\beta 2$ amyloidosis ²⁰
<p>อาการแสดงทางคลินิก (Clinical features)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Chronic arthralgias (usually starting in shoulder) 2. Decreased joint mobility 3. Periarticular soft-tissue swelling 4. Carpal tunnel syndrome 5. Pathological fractures (especially in hip region) 6. Subcutaneous amyloid mass (rare)
<p>Electromyography</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Carpal tunnel syndrome
<p>Ultrasonographic findings</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Capsulosynovial thickening (shoulder rotator cuff , supraspinatus tendon ,biceps tendon ,femoral neck capsule) 2. Popliteal amyloid cysts
<p>X-ray findings</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Subchondral bone erosions and cysts 2. Bone fractures 3. Destructive arthropathy and spondyloarthropathy
<p>CT-scan and MRI</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Subchondral bone erosions with disruption of bone cortex 2. Precise extension of erosive and cystic lesions 3. Localization and extension of infiltrative amyloid masses 4. Visualization of the occipito-cervical junction
<p>Isotopic procedures</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Bone scan : increased focal uptake of tracer (^{99m}Tc-labelled diphosphonate , ¹²³I - labelled P component , ¹³¹I - labelled $\beta 2$ M) 2. Plasma kinetics of ¹²⁵I - labelled serum amyloid P component (¹²⁵I -SAP) as a tool for the evaluation of disease activity

1.3 กลไกการเกิดโรค²⁰

ใน β 2-m amyloid fibrils พบว่ามีส่วนประกอบที่สำคัญคือ

1. สาร β 2 microglobulin
2. Amyloid P component
3. Proteoglycan

ในปัจจุบันเรายังไม่ทราบกลไกที่ชัดเจนในการเกิด amyloid fibrils แต่ได้มีการศึกษาของ Connors และคณะ²⁶ ซึ่งได้ทำการศึกษาขบวนการเกิด amyloid fibrils ในห้องทดลอง (in vitro) และพบว่าการมีระดับ β 2-M protein ที่สูงมาก ทำให้เกิด amyloid fibrils ได้

ต่อมา Campistol และคณะ²⁷ ประสบความสำเร็จในการทำให้มีการสร้าง amyloid fibrils ใน supernatant of peripheral blood mononuclear cells และยังพบว่า spontaneous fibrils generation สามารถเกิดในเซลล์ที่ได้มาจากผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง แต่ไม่พบในคนปกติ

Ono และ Uchino²⁸ ได้ทำการศึกษาเกี่ยวกับการสร้าง amyloid-like substance ในห้องทดลอง (in vitro) พบว่าสามารถเกิด amyloid-like substance โดยใช้ human urine-derived β 2-M กับสาร serum amyloid P component (SAP) โดยไม่ต้องใช้เม็ดเลือดขาว แต่ถ้าใช้ SAP component หรือ glycosaminoglycans อย่างเดียวไม่สามารถทำให้เกิด amyloid-like substances ได้ ซึ่งแสดงว่า β 2-M น่าจะถูกเปลี่ยนแปลงสภาพโดยภาวะ uremia (หรือสาร SAP) จึงจะสามารถเกิด amyloid fibrils ได้ โดยเชื่อว่า Amyloid P component ทำให้ amyloid fibrils ทนต่อการสลายในร่างกาย

นอกจากนี้ยังพบว่าสาร AGE (advanced glycation end products) สามารถรวมกับ β 2-M และจับกับ RACE (AGE receptor)²⁹ และกระตุ้น monocyte ทำให้มีการหลั่ง cytokine interleukin-1 , tumor necrosis factor (TNF) - α เกิดการอักเสบ และ AGE ทำให้เกิด tranformation ของ local collagen ซึ่งสามารถจับกับ β 2-M ได้ดีขึ้น^{30,31,32}

Witko-Sarsat และคณะ³³ พบว่าสาร advanced oxidation protein products (AOPP) ที่มีสัมพันธ์กับภาวะ uremia ซึ่งมักมีภาวะ inflammation ค่อนข้างสูงนั้น ทำให้เกิด β 2-M associated arthropathy ได้ง่าย

ไม่ว่าการเกิด DRA จะเป็นจากกลไกใด จะต้องมี การเพิ่มขึ้นของระดับ β 2 microglobulin ในพลาสมา ก่อนเสมอ และจากการศึกษาของ Al Tae IK และคณะ²¹ พบว่า ระดับ β 2 microglobulin ในพลาสมา และปัสสาวะ สัมพันธ์กับระยะเวลาฟอกเลือดและโอกาสการเกิด β 2 M derived amyloidosis

อย่างไรก็ตามพบว่าระดับสาร $\beta 2$ microglobulin ในพลาสมา นั้น ไม่มีความแตกต่างระหว่างผู้ที่เป็นและไม่เป็นโรค โดยมีการศึกษาติดตามผู้ป่วยในระยะยาว พบว่า ผู้ป่วยที่ทำการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมเป็นเวลานานกว่า 7-9 ปี จะมีการสะสมของสาร $\beta 2$ microglobulin เกือบทุกคน นอกจากนี้แล้วระดับสาร $\beta 2$ microglobulin เฉพาะที่ เช่น ในน้ำไขข้อ (synovial fluid) ก็ไม่ได้มีค่าสูงกว่าในพลาสมา ดังนั้นการที่มีการตกตะกอน (precipitation) ของสาร $\beta 2$ microglobulin เพียงอย่างเดียวไม่น่าทำให้เกิดโรค

ดังนั้นในปัจจุบันเชื่อว่ามีปัจจัยอื่น ๆ (ตารางที่ 4) ที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติทางชีวเคมีของสาร $\beta 2$ microglobulin และเกิดการสะสมในรูปของ amyloid fibrils ในเนื้อเยื่อได้ โดยปัจจัยเหล่านี้ได้แก่

ปัจจัยทางร่างกาย (systemic factors)

1. กระบวนการย่อยสลายบางส่วน (proteolysis) ของสาร $\beta 2$ microglobulin
2. การปรับเปลี่ยนโครงสร้าง 3 มิติของสาร $\beta 2$ microglobulin
3. การสร้าง Advanced glycation end products (AGEs)
4. ภาวะการอักเสบเรื้อรังจากภาวะ uremia หรือ จากการฟอกเลือด ซึ่งรวมไปถึง ชนิดของตัวกรองที่มีคุณสมบัติต่างกัน (dialysis membrane) คุณภาพและการปนเปื้อนของ endotoxin ของน้ำยา dialysate ซึ่งอาจก่อให้เกิดภาวะ bioincompatibility และมีการหลั่งของสาร cytokines และ oxygen free radicals ต่าง ๆ

ปัจจัยเฉพาะที่ (local factors)

1. การสร้างหรือการทำลายเฉพาะที่ของสาร $\beta 2$ microglobulin , สาร AGE
2. การสะสมหรือการเปลี่ยนแปลงของสาร Amyloid P component
3. Globin chains, immunoglobulin light chains
4. Glycosaminoglycans (heparan sulfate), inactive proteinases, proteinase inhibitors
5. Ubiquitin

นอกจากภาวะ $\beta 2$ microglobulin-derived amyloidosis แล้ว ในปัจจุบันยังพบว่าสาร $\beta 2$ microglobulin ยังสัมพันธ์ กับภาวะการอักเสบ (inflammation) และการเกิดภาวะ atherosclerosis ด้วย ซึ่งมีผลต่ออัตราการเจ็บป่วย (Morbidity) อัตราการเสียชีวิต (Mortality) ของผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง (ESRD)

ตารางที่ 4 สรุปกลไกการเกิด $\beta 2$ microglobulin-derived amyloidosis ²⁰
<p>Systemic factors</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. High precursor ($\beta 2$ M) concentration in the circulation 2. Proteolytic changes in $\beta 2$ M 3. Complex formation of circulation $\beta 2$ M 4. Modification of $\beta 2$ M by AGE or AOPP 5. Induction of inflammatory state by uremic state or dialysis technique (dialysis membrane ,endotoxin transfer ,complement activation ,cytokines ,oxygen radicals) 6. Secondary hyperparathyroidism ?
<p>Local factors</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Local generation and/or degradation of normal or modified $\beta 2$ M (AGE , AOPP) 2. Deposition and/or modification of P component 3. Crystal deposits (Al , Fe , calcium apatite ,calcium oxalate) ? 4. Local micro-inflammatory state (role of AGE- $\beta 2$ M , AGE-collagen ?) 5. Globin chains , immunoglobulin light chains 6. Glucosaminoglycans (heparan sulfate) , inactive proteinases , proteinase inhibitors (α_2- macrogloblin) 7. Ubiquitin

1.4 การป้องกันและการรักษา $\beta 2$ amyloidosis

ได้สรุปแนวทางการป้องกันและรักษาในตารางที่ 5 ซึ่งในปัจจุบันได้ให้ความสัมพันธ์กับการพัฒนาวิธีการฟอกเลือดใหม่ ๆ เพื่อให้สามารถขจัดสาร $\beta 2$ microglobulin ให้ได้มากที่สุด เนื่องจากมีการศึกษาต่าง ๆ ที่แสดงให้เห็นว่าการพัฒนาวิธีการฟอกเลือดต่าง ๆ สามารถทั้งป้องกันและรักษาการเกิดภาวะ $\beta 2$ amyloidosis ได้ชัดเจน

ส่วนวิธีอื่น ๆ เป็นแค่รักษาเพื่อบรรเทาอาการเท่านั้น และการเปลี่ยนไตนั้นยังไม่สามารถทำได้แพร่หลาย และทำได้ในจำนวนจำกัด เนื่องจากยังมีผู้บริจาคไตค่อนข้างน้อย ดังนั้นหากมีวิธีการฟอกเลือดที่ดีที่ช่วยขจัดสาร $\beta 2$ microglobulin ได้ดีจะสามารถช่วยให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดี ลดอัตราการเจ็บป่วย (morbidity) และ อัตราการเสียชีวิต (mortality)

ตารางที่ 5 สรุปแนวทางการป้องกันและรักษา $\beta 2$ amyloidosis ²²
Surgical <ol style="list-style-type: none"> 1. Surgical decompression of the carpal tunnel 2. Microscopic synovectomy
Physiotherapy
Medical <ol style="list-style-type: none"> 1. NSAIDs 2. Antioxidants (Vitamin E) 3. Low-dose prednisolone
Dialysis <ol style="list-style-type: none"> 1. Use of high flux , biocompatoble membrane 2. Modification of dialysis technique 3. On-line hemofiltration / hemodiafiltration 4. Push/pull hemodiafiltration 5. Use of $\beta 2$ -M adsorption column
Renal transplantation

2. การขจัดสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินด้วยการล้างไต

2.1 การล้างไตทางหน้าท้อง (CAPD)

ในระยะแรกมีข้อสันนิษฐานของการที่ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือดมีอัตราการเกิด carpal tunnel syndrome สูงขึ้นว่าซึ่งอาจเกี่ยวข้องกับปัจจัยด้านการฟอกเลือดเช่น vascular access, การเพิ่มขึ้นของ venous pressure, การสะสมของสาร $\beta 2$ microglobulin

ในปี พ.ศ.2531 Benz และคณะ ³⁴ จึงได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบการเกิด carpal tunnel syndrome ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายจำนวน 140 คน ที่ทำการล้างไตทางหน้าท้องจำนวน 57 คน กับการฟอกเลือดด้วยวิธี low-flux hemodialysis ด้วยตัวกรอง cuprophane จำนวน 83 คน มีระยะเวลาเฉลี่ยที่เริ่มทำการรักษาเท่ากับ 33.8 และ 51.6 เดือนตามลำดับ พบว่าอัตราการเกิด carpal tunnel syndrome ทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันคือ 8 ใน 57 คน (ร้อยละ 14) ในกลุ่มที่ล้างไตทางหน้าท้อง เทียบกับ 15 ใน 83 คน (ร้อยละ 18) ในกลุ่มฟอกเลือด

ดังนั้นปัจจัยด้านการฟอกเลือดเช่น vascular access, การเพิ่มขึ้นของ venous pressure ไม่น่ามีผลต่อการเกิดโรค นอกจากนั้นหากสาเหตุเป็นจากการสะสมของสาร $\beta 2$ microglobulin แล้วการล้างไตทั้งสองวิธีนี้ก็น่าจะมีการขจัดของสารนี้ไม่แตกต่างกัน

ต่อมา Blumberg และคณะ³⁵ ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ฟอกเลือดด้วยวิธี low-flux hemodialysis ด้วยตัวกรอง cuprophane จำนวน 52 คนและทำการล้างไตทางหน้าท้องจำนวน 20 คน พบว่าระดับของสาร $\beta 2$ microglobulin ในซีรัมไม่แตกต่างกันคือ 37.9 ± 1.4 mg/L และ 31.6 ± 2.3 มิลลิกรัมต่อลิตร การฟอกเลือดด้วยตัวกรอง cuprophane พบว่ามี การเพิ่มขึ้นของระดับของสาร $\beta 2$ microglobulin หลังการฟอกเลือด ในขณะที่ผู้ป่วยจำนวน 5 ราย ซึ่งเปลี่ยนมาฟอกเลือดแบบ hemodiafiltration ด้วยตัวกรอง polysulfone นาน 70 วัน สามารถลดระดับสาร $\beta 2$ microglobulin ก่อนการฟอกเลือดจาก 39.8 ± 0.7 เหลือ 29.7 ± 1.0 มิลลิกรัมต่อลิตร คิดเป็นค่าการขจัดได้ 100 มิลลิกรัมต่อวัน

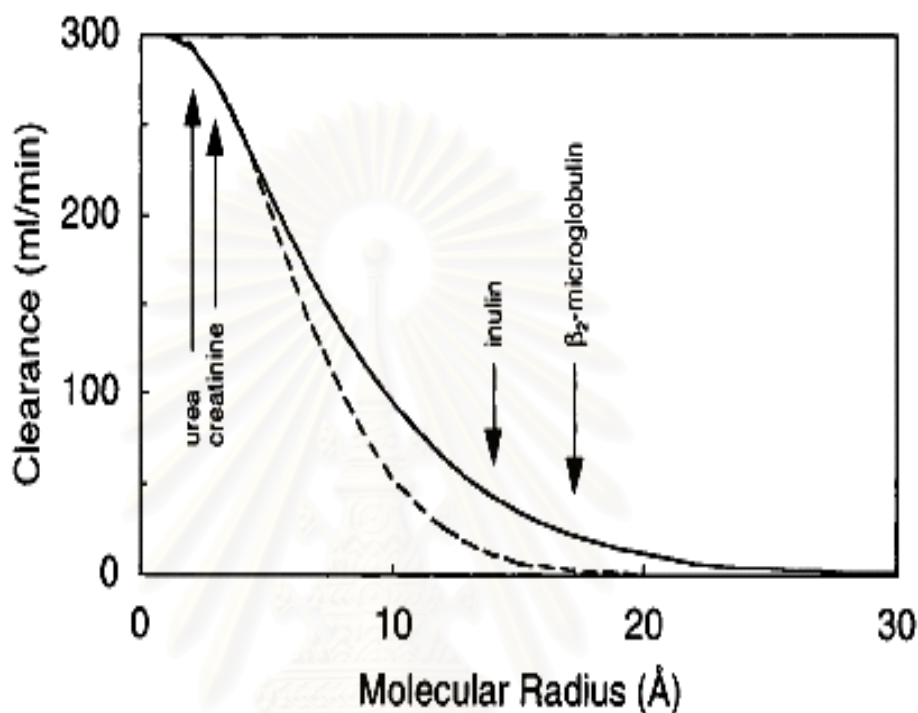
ส่วนการล้างไตทางหน้าท้องพบว่าสามารถขจัดสาร $\beta 2$ microglobulin ได้ 33.6 ± 3.1 มิลลิกรัมต่อวัน เมื่อเทียบกับไตปกติขจัดได้ 150 มิลลิกรัมต่อวัน ดังนั้นวิธีการล้างไตทางหน้าท้องจึงเป็นวิธีการบำบัดทดแทนไตที่ไม่สามารถขจัดสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินได้มากนักเมื่อเทียบกับการฟอกเลือดด้วยวิธี hemodiafiltration

2.2 การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (Hemodialysis)³⁶

การขจัด uremic toxin ชนิดโมเลกุลเล็กที่ละลายน้ำจะใช้กระบวนการแพร่ (diffusion) เป็นหลัก ส่วนการขจัด uremic toxin ชนิดโมเลกุลใหญ่จะใช้กระบวนการพา (convection) เป็นหลัก ในอดีตการฟอกเลือดแบบ conventional low-flux hemodialysis โดยใช้ตัวกรองแบบ cellulose ซึ่งใช้กระบวนการแพร่เป็นหลักนั้น สามารถขจัดของเสียได้เฉพาะชนิดโมเลกุลเล็ก โดยมีค่าการขจัดของสาร urea (urea clearance) ไม่เกิน 200 มิลลิลิตรต่อนาที ถ้ามีอัตราการไหลของเลือด 300 มิลลิลิตรต่อนาที และมีค่าสัมประสิทธิ์การยอมให้น้ำผ่านของตัวกรอง (KUF) ไม่เกิน 10 มิลลิลิตรต่อชั่วโมงต่อ มิลลิเมตรปรอท

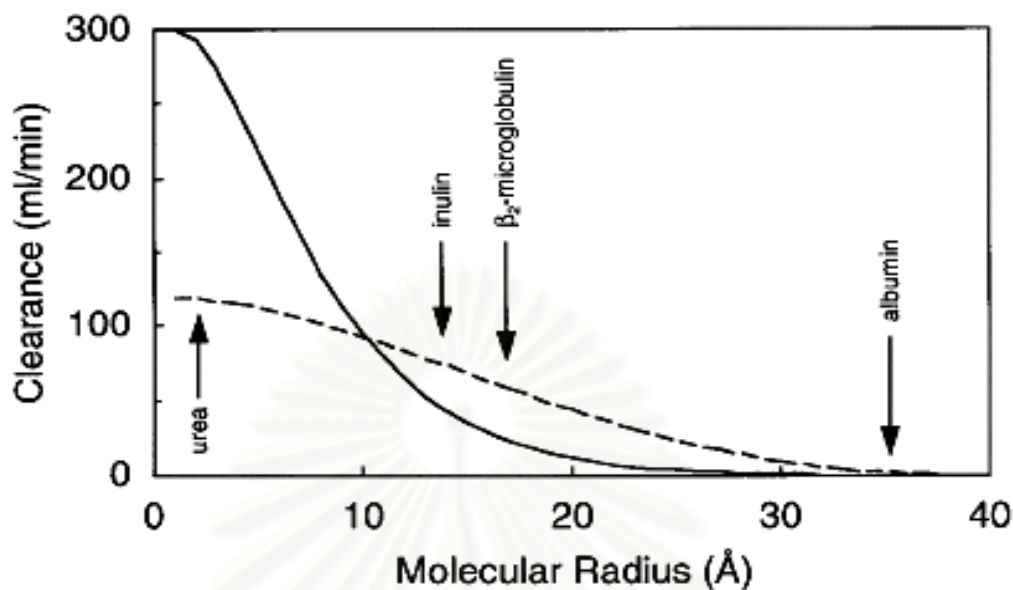
ในปัจจุบันพบความสำคัญของ uremic toxin ชนิดโมเลกุลใหญ่มากขึ้นโดยเชื่อว่ามีผลต่อการเจ็บป่วยเช่นเดียวกัน จึงมีการพัฒนาเป็นการฟอกเลือดประสิทธิภาพสูงที่เรียกว่า high-flux hemodialysis (HFHD) โดยใช้ตัวกรองแบบ synthetic/semisynthetic ซึ่งมีรูกรองขนาดใหญ่ขึ้น KUF มากกว่า 20 มิลลิลิตรต่อชั่วโมงต่อมิลลิเมตรปรอท ทำให้เพิ่มการขจัดสารโดยวิธีการพา และยังทำให้สามารถขจัดของเสียชนิดโมเลกุลเล็กได้มากขึ้นอีกด้วย โดยมีค่า urea clearance มากกว่า 250 มิลลิลิตรต่อนาที ที่อัตราการไหลของเลือด 400 มิลลิลิตรต่อนาที

แต่ก็ยังมีข้อจำกัดในการขจัดสารชนิดโมเลกุลใหญ่ดังรูปที่ 7 ซึ่งจะเห็นว่าสาร β_2 microglobulin และ inulin ก็ยังถูกขจัดได้ไม่ดีนัก



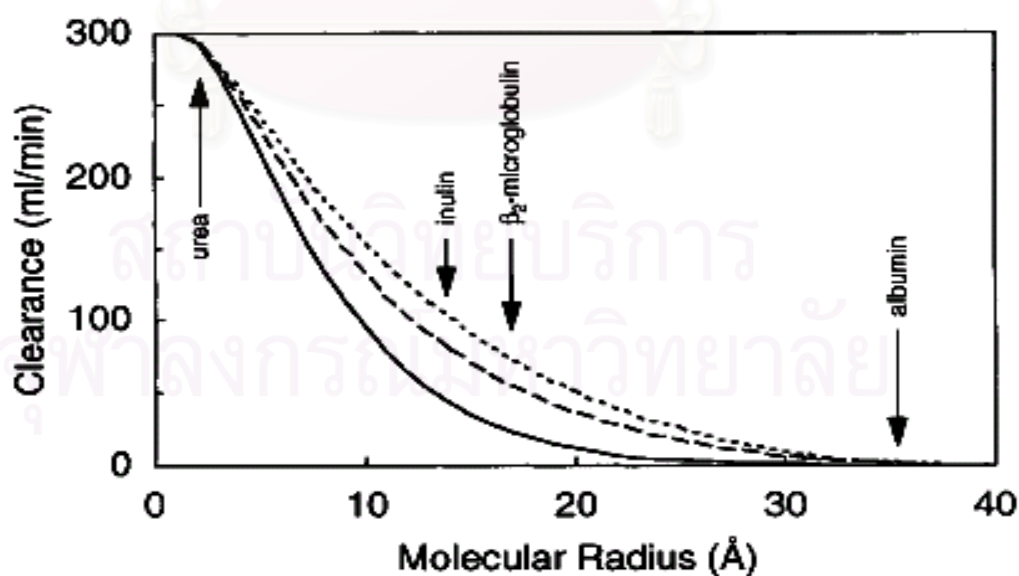
รูปที่ 7 อัตราการขจัดสารโมเลกุลขนาดต่างๆด้วยวิธี high-flux hemodialysis (เส้นทึบ)
เปรียบเทียบกับ low-flux hemodialysis (เส้นประ)

ต่อมาจึงได้พัฒนาการฟอกเลือดด้วยวิธี hemofiltration ซึ่งเป็นการขจัดสารด้วยวิธีการพา (convection) เพียงอย่างเดียว โดยการดึงน้ำ 20-30 ลิตรออกจากผู้ป่วย และมีการเติมสารน้ำ sterile fluid กลับเข้าสู่ตัวผู้ป่วยโดยอาจให้ก่อนผ่านตัวกรอง (pre-dilution) ตรงกลางระหว่างตัวกรอง (mid-dilution) หรือ หลังตัวกรอง (post-dilution) ซึ่งมีข้อดีในการขจัดสารโมเลกุลใหญ่ แต่มีข้อจำกัดในการขจัดสารโมเลกุลเล็ก เช่น urea ที่จะมีค่าการขจัดลดลงอย่างชัดเจน ดังแสดงในรูปที่ 8



รูปที่ 8 อัตราการขจัดสารโมเลกุลขนาดต่างๆด้วยวิธี high-flux hemodialysis (เส้นทึบ) เปรียบเทียบกับ post dilution hemofiltration (เส้นประ)

จึงมีการพัฒนาไปสู่การฟอกเลือดที่เรียกว่า hemodiafiltration (HDF) ซึ่งมีการขจัดสารทั้งการแพร่และการพา ทำให้สามารถขจัดสารชนิดโมเลกุลใหญ่ได้เพิ่มมากขึ้น โดยยังคงความสามารถในการขจัดสารโมเลกุลเล็กไม่แตกต่างจากวิธี high-flux hemodialysis เดิม ดังแสดงในรูปที่ 9



รูปที่ 9 อัตราการขจัดสารโมเลกุลขนาดต่างๆด้วยวิธี high-flux hemodialysis (เส้นทึบ) เปรียบเทียบกับ hemodiafiltration ที่ convection rate 80 cc./min (เส้นประ) และ 120 cc./min (เส้นจุด)

2.2.1 การฟอกเลือดแบบ low-flux และ high-flux HD กับการขจัดสาร $\beta 2$ microglobulin

เนื่องจากสาร $\beta 2$ microglobulin มีขนาดโมเลกุลใหญ่กว่ารูของตัวกรองชนิด cellulose เช่น cuprophan , hemophan ซึ่งใช้ในการฟอกเลือดแบบ low-flux ดังนั้นการฟอกเลือดด้วยวิธีนี้จึงไม่สามารถขจัดสาร $\beta 2$ microglobulin ได้ ดังจะเห็นได้ในหลายการศึกษาเช่น การศึกษาของ Zingraf ในปี พ.ศ.2531³⁷ และการศึกษาของ Floege ในปี พ.ศ.2532³⁸ พบว่าระดับของสาร $\beta 2$ microglobulin นั้นกลับมีค่าสูงขึ้นหลังจากการฟอกเลือด ทั้งนี้เป็นผลจากการดึงน้ำ (ultrafiltrate) ออกจากร่างกายทำให้ค่าความเข้มข้นของสารสูงขึ้น นอกจากนี้ระดับของสาร $\beta 2$ microglobulin ก่อนการฟอกเลือดของผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังสูงกว่ากลุ่มที่ฟอกเลือดด้วยตัวกรองสังเคราะห์ (synthetic membrane) เช่น polyacrylonitrile , AN 69 , polysulfone

ในปี พ.ศ.2539 Kuchle และคณะ³⁹ ได้ทำการศึกษาผู้ป่วย 20 คนที่ฟอกเลือดด้วยวิธี low-flux โดยใช้ตัวกรองชนิด cuprophan ให้เปลี่ยนวิธีฟอกเลือดเป็น high-flux ใช้ตัวกรองชนิด polysulfone จำนวน 10 คน ส่วนที่เหลือให้ฟอกด้วยวิธีเดิม หลังติดตามผู้ป่วยไป 6 ปีพบว่าในกลุ่มที่ฟอกด้วยวิธีเดิมเกิด carpal tunnel syndrome หรืออาการทางกระดูกและข้อ 8 ใน 10 ราย ในขณะที่ในกลุ่มที่เปลี่ยนมาฟอกด้วยวิธี high-flux ไม่พบภาวะนี้เลย ซึ่งตรงกับการศึกษาของ Koda และคณะ ในปี พ.ศ.2540⁴⁰ ที่พบว่าผู้ป่วย 248 ใน 819 คนที่เปลี่ยนจากการฟอกเลือดแบบ conventional มาเป็น high-flux hemodialysis หรือฟอกแบบ high-flux hemodialysis ตั้งแต่แรก พบว่าสามารถลดอัตราเสี่ยงต่อการเกิด carpal tunnel syndrome และอัตราตายได้อย่างมีนัยสำคัญ (RR=0.503 และ 0.613; p<0.05)

ในปี พ.ศ.2539 Locatelli และคณะ⁴¹ ได้ศึกษาแบบ multicenter prospective randomized เพื่อศึกษาเปรียบเทียบตัวกรองชนิด polysulfone กับ cuprophan และเปรียบเทียบวิธีการฟอกเลือดแบบ high-flux hemodialysis และ hemodiafiltration กับวิธีการฟอกเลือดแบบ conventional hemodialysis พบว่าตัวกรองชนิด polysulfone กับ cuprophan ไม่มีผลต่อระดับสาร $\beta 2$ microglobulin ที่ 24 เดือน แต่ระดับของสาร $\beta 2$ microglobulin ก่อนการฟอกเลือดจะมีค่าลดลงตั้งแต่ 6 เดือนของการฟอกเลือดด้วยวิธี high-flux hemodialysis และ hemodiafiltration เมื่อเทียบกับ baseline (จาก 39.9 ± 13.7 มิลลิกรัมต่อลิตร เป็น 28.8 ± 14.2 มิลลิกรัมต่อลิตร และ จาก 36 ± 13.7 มิลลิกรัมต่อลิตร เป็น 32.2 ± 14.2 มิลลิกรัมต่อลิตร)

จากการศึกษาข้างต้นจะเห็นได้ว่าประสิทธิภาพในการขจัดสาร $\beta 2$ microglobulin โดยการฟอกเลือดขึ้นกับการขจัดสารโดยการพา (convection) เป็นสำคัญ นอกจากนี้การทดลองในห้องปฏิบัติการ (in vitro) พบว่ายังมีการขจัดของสารโดยการดูดซับของตัวกรองได้อีกด้วยซึ่งความสามารถในการดูดซับขึ้นกับชนิดของตัวกรองนั้น ๆ ดังตารางที่ 6⁵

ตารางที่ 6 แสดงคุณสมบัติในการดูดซับของชนิดตัวกรองต่าง ๆ กัน

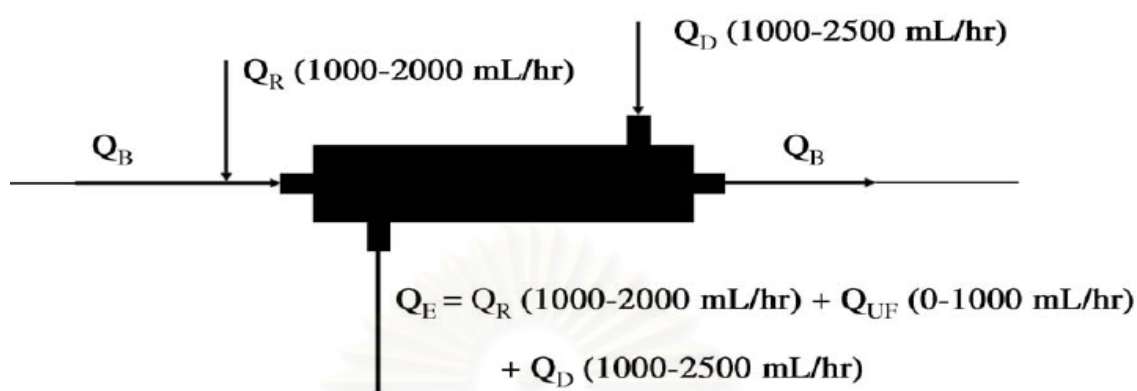
Membrane	Sieving Coefficient	Adsorption	Beta-2 removal (%)
Cuprophane	0	0	0
Cellulose acetate	0.02-0.35	+	20-40
Acrylonitrile	0.30-0.60	+++	30-80
Polysulfone	0.50-0.65	+	35-70
PMMA	0	++++	35-60

2.2.2 ผลทางคลินิกของการขจัดสารของการฟอกเลือดแบบ low-flux , high-flux HD

การศึกษาของ Koda และคณะ⁴⁰ พบว่าการฟอกเลือดด้วย high-flux membrane สามารถลดอัตราเสี่ยง (relative risk) ในการเกิด carpal tunnel syndrome และการตายเป็น 0.503 และ 0.613 ($p < 0.05$) เมื่อเทียบกับการฟอกเลือดด้วย conventional membrane

2.3 การฟอกเลือดแบบ hemodiafiltration^{42, 43, 44, 45, 46}

ในปัจจุบันการฟอกเลือดแบบฮีโมไดอะลิซิส (hemodiafiltration) ได้รับความสนใจมากขึ้นเนื่องจากมีข้อดีในการเพิ่มการขจัดของเสียโดยกระบวนการพา (convection) ซึ่งผ่านการดึง ultrafiltration (Q_{UF}) และ อัตราของสารน้ำทั้งหมดที่ถูกขจัดในระหว่างฟอกเลือด (Q_E) แทนที่จะเป็นการขจัดผ่านกระบวนการแพร่(diffusion) แต่เพียงอย่างเดียวโดยผ่านอัตราการไหลของน้ำยา dialysate (Q_D) (แสดงในรูปที่ 19) ซึ่งจัดว่าเป็นกระบวนการที่ใกล้เคียงกับไตธรรมชาติของมนุษย์ ในการกำจัดของเสียมากที่สุด แต่ในระยะแรกมีข้อจำกัดคือ การให้สารน้ำทดแทนซึ่งเป็น sterile fluid ปริมาณมากนั้นทำได้โดยวิธีการบรรจุลงสำเร็จรูปเท่านั้น ทำให้มีราคาแพงและสิ้นเปลืองแรงงานมาก นอกจากนี้ยังทำให้ความสามารถในการขจัดของเสียมีขีดจำกัดตามปริมาณสารน้ำที่สามารถให้ได้



รูปที่ 10 แสดงวิธีการฟอกเลือดแบบ HDF (Q_B = blood flow rate , Q_R = replacement fluid
 Q_{UF} = ultrafiltration rate , Q_D = dialysate flow rate , Q_E = total fluid excretion rate)

ต่อมาได้มีการพัฒนาระบบ on-line HDF ขึ้นโดยพัฒนาระบบน้ำในห้องไตเทียมให้มีประสิทธิภาพใกล้เคียง sterile fluid จึงสามารถใช้เป็นทั้ง dialysate fluid และ สารน้ำทดแทน (replacement fluid) ทำให้ค่าใช้จ่ายถูกลงและมีระบบที่ไม่ซับซ้อน ที่สำคัญคือทำให้สามารถให้สารน้ำทดแทนในอัตราที่สูงได้

ก) เทคนิค on-line hemodiafiltration ^{41, 42, 45}

เป็นการฟอกเลือดแบบ hemodiafiltration ที่ให้สารน้ำทดแทนเข้าสู่ผู้ป่วยโดยตรง โดยไม่ต้องผ่านตัวกรองที่ใช้ฟอกเลือด (external infusion) โดยอาจให้ก่อน ตรงกลางหรือหลังผ่านตัวกรองก็ได้ (pre/ mid / post dilution HDF) ระบบ on-line HDF ต้องอาศัยเครื่อง HDF เฉพาะ ซึ่งมีอุปกรณ์พื้นฐานเช่นเดียวกับเครื่อง HD ทั่วไป แต่มีอุปกรณ์เพิ่ม ได้แก่ substitute fluid pump เพื่อ pump replacement fluid จากน้ำในระบบเข้าสู่ตัวผู้ป่วยและระบบ filter ซึ่งเป็นปราการด่านสุดท้ายในการดักการปนเปื้อนของแบคทีเรียและ endotoxin

filter ในระบบ on-line HDF จะมีขนาดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 0.2 ไมครอนซึ่งเป็นขนาดที่สามารถกรอง endotoxin ได้ โดยทั่วไปจะต้องใช้ filter 2 ตัว โดยให้น้ำจากระบบผ่านตัว filter ก่อนเข้า dialysate compartment (dialysate port) และน้ำ dialysate ไหลผ่าน filter ตัวที่ 2 ก่อนที่จะเข้าสู่ตัวผู้ป่วยทาง substitute line ดังรูปที่ 11

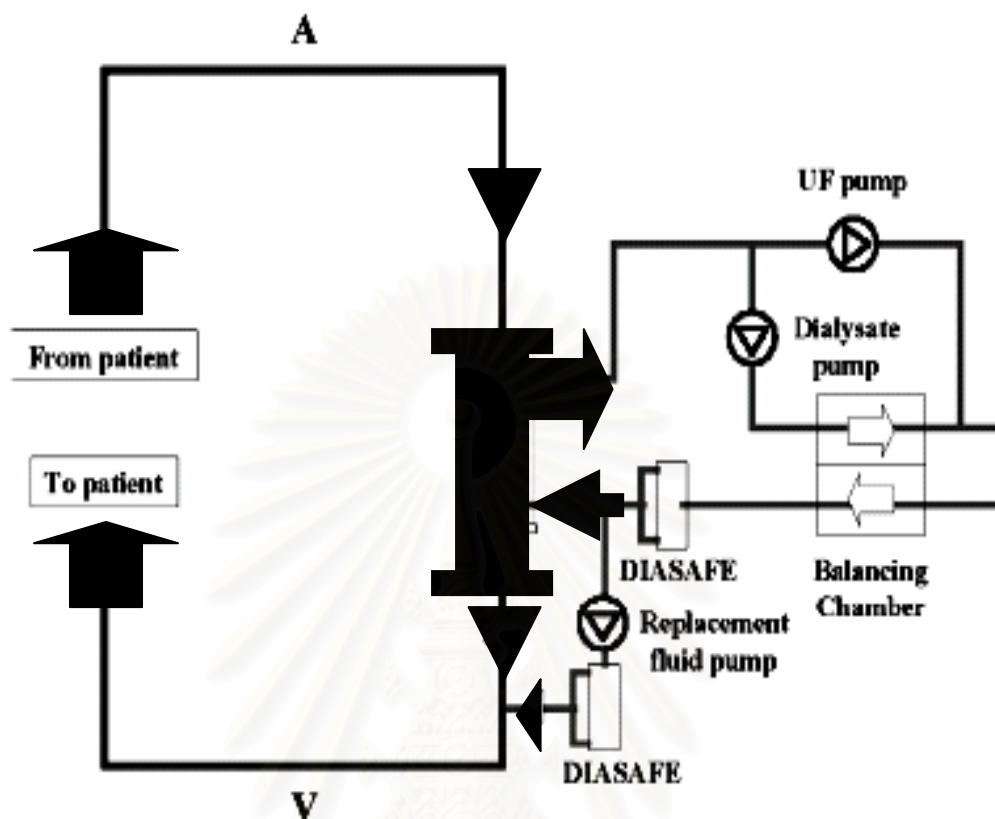
ข) ระบบน้ำและความปลอดภัย

น้ำที่ใช้ในการทำ HDF ควรมีคุณสมบัติ “ultra pure” ตามข้อกำหนดของ European Pharmacopocia กำหนดคุณสมบัติ ultra pure เน้นที่การปนเปื้อนของแบคทีเรียน้อยกว่า 0.1 CFU ต่อซีซี และปริมาณ endotoxin ไม่เกิน 0.03 EU ต่อซีซี เนื่องจาก การทำ on-line HDF จะมีการให้สารน้ำทดแทนจำนวนมาก หากระบบน้ำมีการปนเปื้อนของแบคทีเรียมากก็เท่ากับเป็นการ transfuse แบคทีเรียเข้ากระแสเลือดโดยตรง ทำให้นอกจากการดูแลเรื่องคุณภาพน้ำแล้ว ระบบของ HDF ยังประกอบด้วย ultrafilter 2 ตัว ตัวแรกจะกรองน้ำยา dialysis เพื่อให้ได้เกณฑ์มาตรฐาน ultrafilter ตัวที่ 2 จะเป็นตัว safety ในกรณีที่ตัวกรองตัวแรกมีการแตก

Pizzarelli และคณะ⁴⁷ ทำการศึกษาในเรื่องของคุณภาพของ on-line substitute fluid พบว่าหลังจากน้ำผ่าน dialysate filters แล้ว เมื่อนำไปเพาะเชื้อไม่พบว่ามีจุลินทรีย์เติบโตขึ้นของเชื้อแบคทีเรียและเชื้อรา และวัดค่า endotoxin ได้น้อยกว่า 0.01 EU ต่อซีซี และเมื่อนำน้ำจาก on-line HDF ไป incubate กับ monocyte พบว่ามีการกระตุ้นการสร้าง cytokine ไม่แตกต่างจาก sterile fluid จากถุงบรรจุสำเร็จรูป และเมื่อติดตามผู้ป่วยจำนวน 13 รายที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยวิธี on-line HDF นานเฉลี่ย 26 เดือน ได้รับ on-line replacement fluid มากกว่า 100,000 ลิตร ไม่มีผู้ป่วยที่เกิดปฏิกิริยาไข้เฉียบพลัน (pyrogenic reaction) จึงสรุปได้ว่าการฟอกเลือดแบบ on-line HDF มีความปลอดภัยเทียบเท่ากับ sterile fluid จากถุงบรรจุสำเร็จรูป

ค) ขนาดของสารน้ำทดแทน (replacement fluid rate)

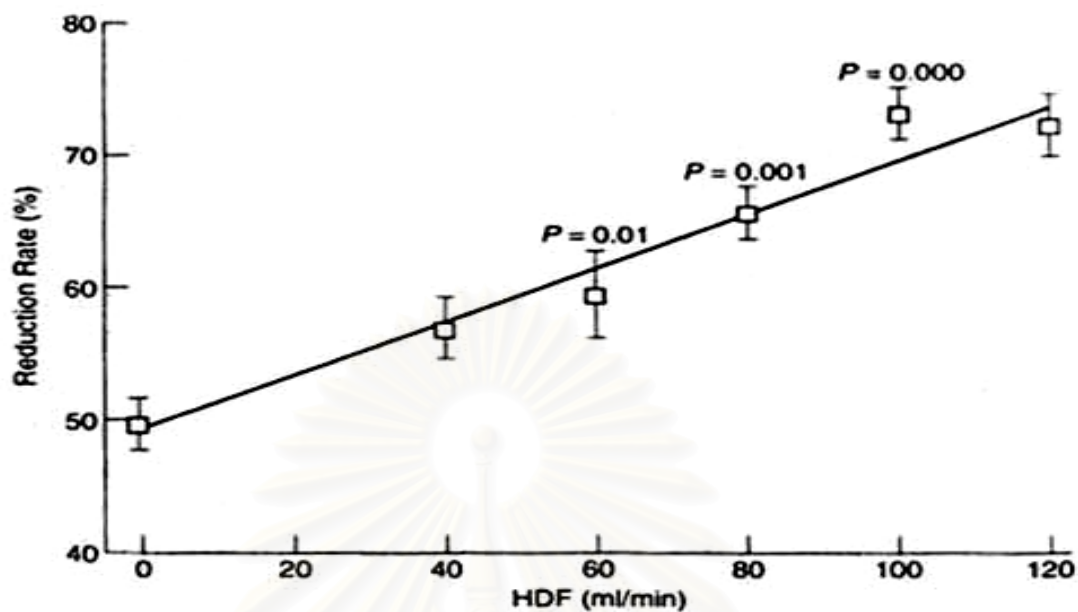
ในปี พ.ศ.2544 Lornoy และคณะ⁴⁸ ได้ศึกษาผลของการให้สารน้ำทดแทนในขนาดต่างๆ กัน ในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดแบบมาตรฐาน (conventional hemodialysis) จำนวน 8 ราย โดยให้ผู้ป่วยฟอกเลือดแบบ HFHD (high flux hemodialysis) และ HDF (hemodiafiltration) ขนาด 40, 60, 80, 100 และ 120 มิลลิลิตรต่อนาทีแบบหลังตัวกรอง พบว่าการให้สารน้ำในขนาดที่สูงขึ้น จะมีค่าของอัตราการลดลงของสาร β_2 microglobulin (β_2 microglobulin reduction rate) เพิ่มขึ้นเป็นเส้นตรง (รูปที่ 12) โดยมีค่าตั้งแต่ ร้อยละ 49.7 ในผู้ที่ฟอกเลือดแบบ HFHD ไปจนถึงร้อยละ 72.7 ในผู้ที่ฟอกเลือดแบบ HDF ขนาด 100 มิลลิลิตรต่อนาที ถ้าใช้การวัดเป็นอัตราการขจัดสารออกจากร่างกาย (β_2 microglobulin clearance) พบว่ามีการเพิ่มขึ้นจาก 63.8 มิลลิลิตรต่อนาที เป็น 116.8 มิลลิลิตรต่อนาทีตามลำดับ โดยมีค่าแตกต่างกันระหว่าง HFHD กับการฟอกเลือดแบบ HDF ที่มี convection rate ตั้งแต่ 60 ขึ้นไป



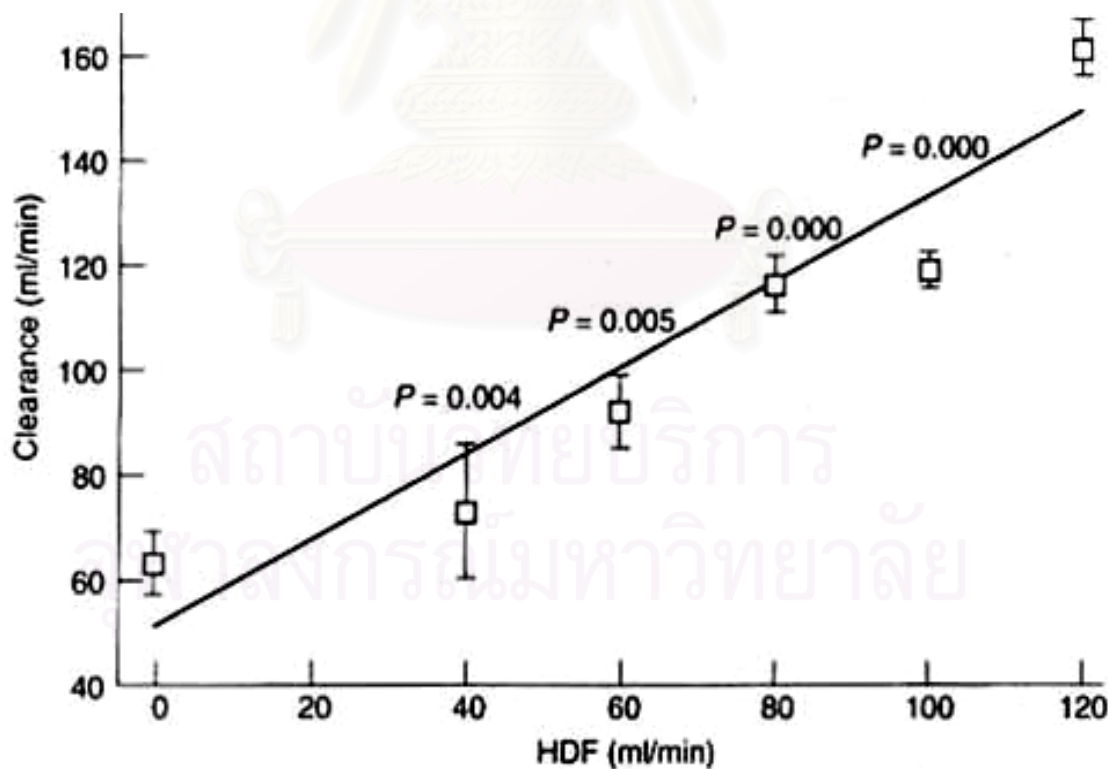
รูปที่ 11 แผนภูมิแสดงการฟอกเลือดแบบ on-line hemodiafiltration

ดังนั้นการฟอกเลือดแบบ HDF ให้ได้ประโยชน์เพิ่มขึ้นจึงควรใช้สารน้ำทดแทนมากกว่า 10 ลิตรในการฟอกเลือดแต่ละครั้ง ส่วนการขจัดสารตัวเล็กอื่น ๆ พบว่า HDF ขนาด 100 มิลลิลิตรต่อนาที่มีการขจัดครีเอตินินและฟอสเฟตได้มากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ แต่การขจัด urea ไม่มีความแตกต่างกัน ส่วนการฟอกเลือดแบบ HDF ขนาด 100 กับ 120 มิลลิลิตรต่อนาที่มีความแตกต่างกัน เฉพาะ β_2 microglobulin clearance เท่านั้น

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 12 ความสัมพันธ์ระหว่างขนาดของ replacement fluid กับอัตราการลดลงของระดับสาร $\beta 2$ microglobulin (reduction rate) ⁴⁹

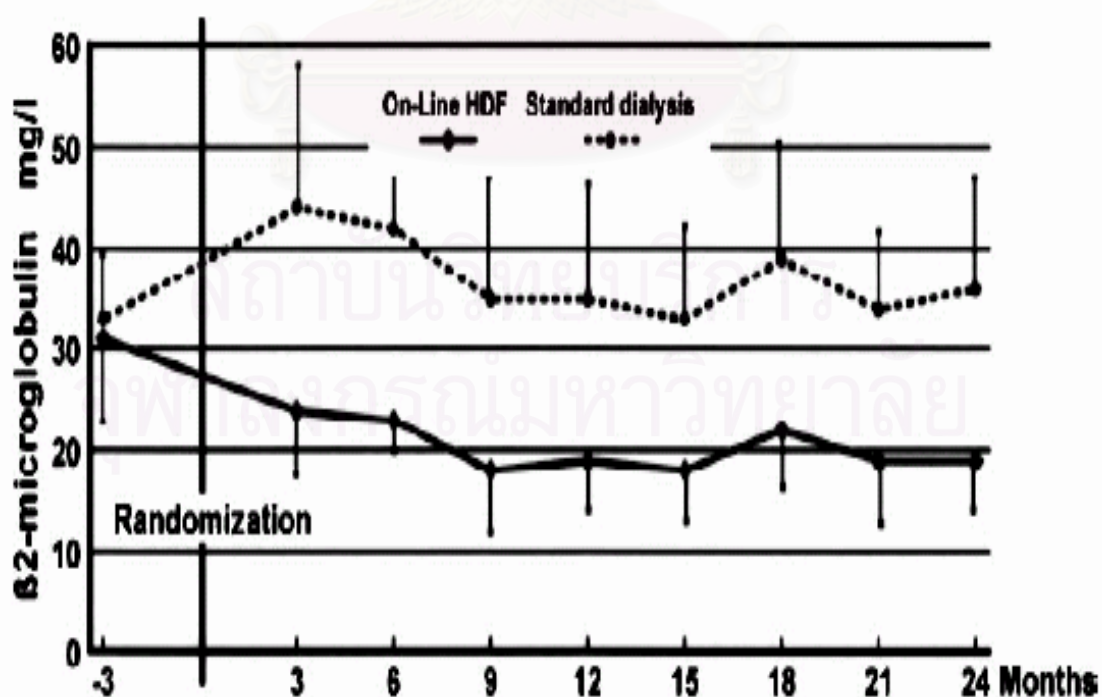


รูปที่ 13 ความสัมพันธ์ระหว่างขนาดของ replacement fluid กับอัตราการกำจัดสาร $\beta 2$ microglobulin ⁴⁹

ง) การฟอกเลือดแบบ Hemodiafiltration กับการกำจัดสาร β_2 microglobulin

ในปี พ.ศ.2544 Lornoy และคณะ⁴⁸ ได้ศึกษาต่อในเรื่องของอัตราการเกิด carpal tunnel syndrome ในผู้ป่วยจำนวน 16 รายที่ฟอกเลือดมานานกว่า 10 ปี โดยผู้ป่วย 12 ราย เปลี่ยนมาฟอกเลือดแบบ on-line HDF พบว่าสามารถลดอัตราการเกิด carpal tunnel syndrome ลงเหลือแค่ร้อยละ 12.5 ซึ่งถ้าเทียบกับการศึกษาของ Harris และคณะ⁵⁰ ที่พบถึงร้อยละ 50 ในผู้ป่วยที่ฟอกเลือดมานานกว่า 10 ปี

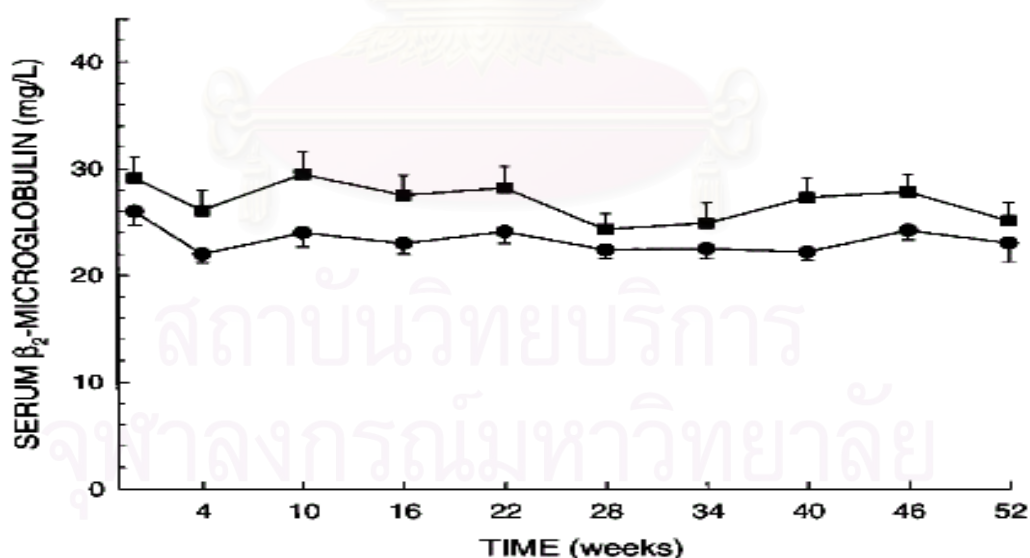
Wizermann และคณะ⁵¹ ได้มีการศึกษาเปรียบเทียบ low-flux hemodialysis กับวิธี on-line hemodiafiltration ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายจำนวน 44 ราย เป็นเวลานาน 2 ปี (HD = 21 ราย, HDF = 23 ราย) โดยมีการปรับอัตราการกำจัดสารโมเลกุลเล็กให้เท่าๆกัน เพื่อลดปัจจัยกวน (confounding factors) โดยมีค่าอัตราการกำจัดสาร urea (Kt/V) = 1.8 ไม่พบมีการลดลงของ β_2 microglobulin ในกลุ่มที่ทำการฟอกเลือดด้วยวิธี low-flux hemodialysis โดยมีค่าตั้งแต่ 32-43 มิลลิกรัมต่อลิตร ในขณะที่ on-line hemodiafiltration มีค่าลดลงจากเดิมเหลือประมาณ 18 มิลลิกรัมต่อลิตร ($p < 0.01$) โดยใช้เวลาประมาณ 6 เดือนหลังจากเริ่มฟอกเลือด และมีระดับคงที่นาน 18 เดือน (รูปที่ 14) แต่ถึงกระนั้นก็ยังไม่มีความแตกต่างทางคลินิกในแง่ของอัตราการตาย ความเจ็บป่วย, การควบคุมความดันโลหิต, ความเข้มข้นของเลือดและภาวะทางโภชนาการ ทั้งนี้ผู้ทำการวิจัยให้เหตุผลว่ายังใช้เวลาในการติดตามผลสั้นเกินไป



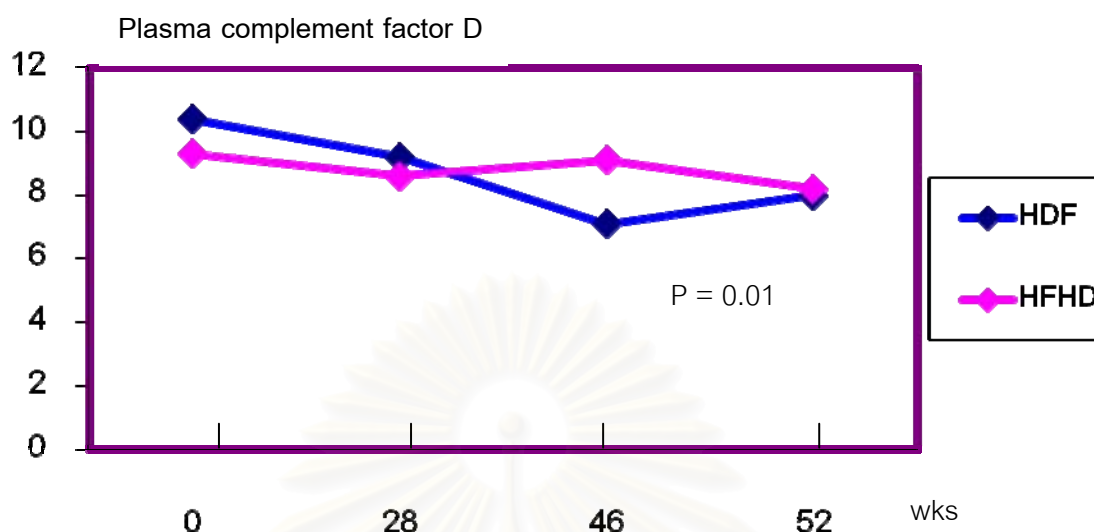
รูปที่ 14 ระดับของสาร β_2 microglobulin ก่อนการฟอกเลือดตามระยะเวลา

ในปี พ.ศ. 2543 Ward และคณะ⁵² ได้ศึกษาเปรียบเทียบระหว่าง HFHD กับ on-line HDF (ให้สารน้ำแบบหลังตัวกรองในขนาดเฉลี่ย 21 ± 1 ลิตรต่อครั้ง) ในผู้ป่วยจำนวน 44 ราย โดยใช้เวลาติดตามนานถึง 12 เดือน พบว่าค่าความพอเพียงในการฟอกเลือด (single-pool Kt/V urea) ในกลุ่ม on-line hemodiafiltration สูงกว่า high-flux hemodialysis คือ 1.52 ± 0.09 กับ 1.39 ± 0.09 , $p=0.023$ ส่วนอัตราการลดลงของสาร β_2 microglobulin (β_2 microglobulin reduction ratio) มีค่าเป็นร้อยละ 58 ในผู้ป่วยที่ทำ HFHD และร้อยละ 73 ในผู้ป่วยที่ทำ on-line HDF ส่วนการกำจัดสาร β_2 microglobulin (β_2 microglobulin clearance) เพิ่มขึ้นจาก 38 ± 1 มิลลิลิตรต่อนาทีเป็น 61 ± 2 มิลลิลิตรต่อนาที ($p < 0.001$)

อย่างไรก็ตามทั้งสองกลุ่มมีการลดลงของระดับสาร β_2 microglobulin ก่อนการฟอกเลือดโดยกลุ่ม on-line HDF มีการลดลงมากกว่าเล็กน้อย (รูปที่ 15) ส่วนระดับของคอมพลีเมนต์แฟคเตอร์ดี (complement factor D) ซึ่งมีขนาด 24 กิโลดาลตันพบว่าในกลุ่ม on-line HDF มีอัตราการลดลงมากกว่ากลุ่ม HFHD อย่างมีนัยสำคัญคือ ร้อยละ 21 เทียบกับร้อยละ 13 ($p=0.01$) (รูปที่ 16)



รูปที่ 15 การศึกษาของ Ward และคณะ ได้วัดระดับสาร β_2 microglobulin ที่ระยะเวลาต่าง ๆ กัน



รูปที่16 การศึกษาของ Ward และคณะได้วัดระดับสาร complement factor D ที่ระยะเวลาต่าง ๆ กัน

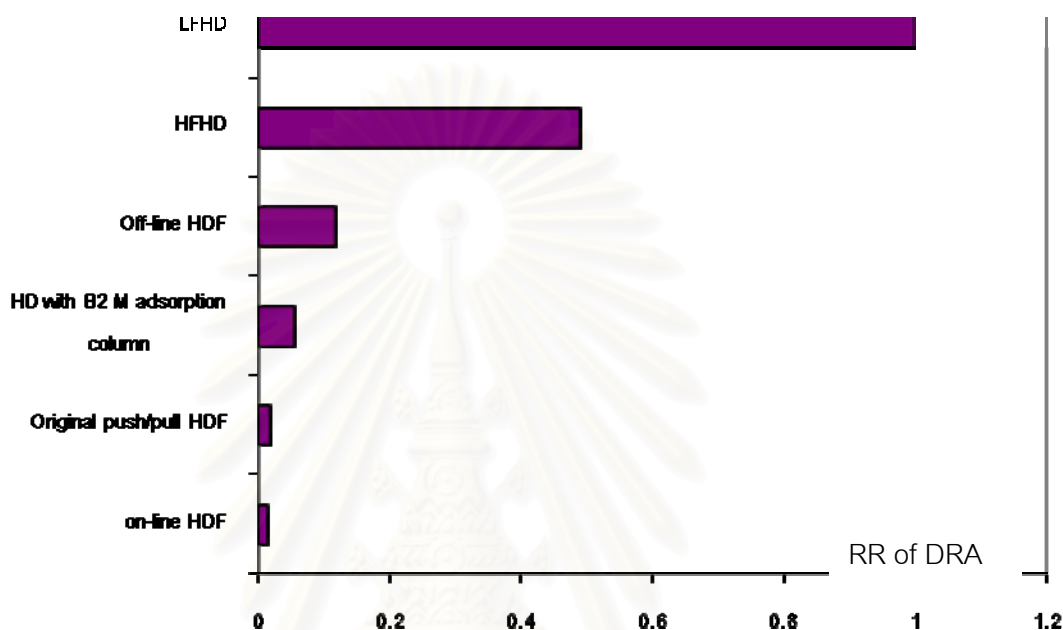
นพ.อัญชนะ และคณะ⁵³ ได้ศึกษาเปรียบเทียบการฟอกเลือดแบบ post-dilution on-line HDF เทียบกับ high-flux HD พบว่า on-line HDF ที่เติมสารน้ำ 125 มิลลิลิตรต่อนาที มีอัตราการกำจัด $\beta 2$ microglobulin ($\beta 2$ microglobulin clearance) เท่ากับ 124.5 ± 4.4 มิลลิลิตรต่อนาที ซึ่งมากกว่า high flux HD อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.01$)

จ) ผลทางคลินิกของการกำจัดสารของการฟอกเลือดแบบ hemodiafiltration

ปี พ.ศ.2542 Locatelli และคณะ⁵⁴ ได้ศึกษาอุบัติการณ์การเกิด DRA และอัตราการตายในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ฟอกเลือดด้วยวิธี hemofiltration, hemodiafiltration และ hemodialysis จำนวน 6,444 ราย พบว่ากลุ่มที่ฟอกเลือดด้วยวิธี hemofiltration และ hemodiafiltration ซึ่งมีกลไกหลักในการกำจัดของเสียเป็น convection มีอุบัติการณ์ของการผ่าตัด carpal tunnel syndrome ลดลงร้อยละ 42 เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ฟอกเลือดด้วยวิธี hemodialysis (RR = 0.58, $p = 0.03$) โดยมีอัตราการตายลดลงร้อยละ 10 แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (RR = 0.90, $p = NS$)

ในปี พ.ศ.2544 Shigeru และคณะ⁵⁵ ทำการศึกษาผู้ป่วยที่อยู่ใน Japanese Society for Dialysis Therapy จำนวน 1,191 ราย โดยให้การตอบแบบสอบถามเพื่อประเมินผลของวิธีการฟอกเลือดแบบต่างๆ ถึงอัตราความเสี่ยง (relative risk, RR) ในการเกิด DRA โดยให้การฟอกเลือดแบบธรรมดา มี RR = 1 พบว่าการฟอกเลือดแบบ high-flux มี RR = 0.489 , hemodialysis โดยใช้

β_2 microglobulin adsorption column มี RR = 0.054, การฟอกเลือดแบบ off-line HD มี RR = 0.117, แบบ push/pull HDF มี RR = 0.017 และแบบ on-line HDF มี RR เพียง 0.013 อย่างไรก็ตามการศึกษานี้มีข้อจำกัดคือใช้การประเมินแบบ subjective (รูปที่ 17)



รูปที่ 17 แสดงอัตราเสี่ยงในการเกิด dialysis related amyloidosis ของการฟอกเลือดวิธีต่างๆ

และยังพบว่ามีการศึกษาอื่น ๆ อีกมากมายที่แสดงให้เห็นว่านอกจาก HDF จะลดอัตราการเกิด β_2 amyloidosis แล้ว ยังพบว่าสามารถลดอุบัติการณ์การเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำระหว่างการฟอกเลือด เมื่อใช้วิธีการฟอกเลือดแบบ HDF⁵⁶ โดยเชื่อว่าอาจเป็นผลจากการลด core temperature⁵⁷, การลดการสูญเสีย thermal energy, ผลจากการได้รับไซโตไคน์มากขึ้นจากสารน้ำทดแทน, การขจัดสาร nitric oxide synthase inhibitor และพบว่าภาวะซีด และปริมาณการใช้ erythropoietin มีแนวโน้มลดลง ควบคุมความดันโลหิตได้ดีกว่าและการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันดีขึ้น

ในปี พ.ศ.2544 Leypoldt และคณะ⁵⁸ ทำการศึกษาข้อมูลผู้ป่วยจำนวน 7,000 ราย จากฐานข้อมูล USRDS ที่ทำการฟอกเลือดด้วยตัวกรองชนิดต่างๆ กัน 19 ชนิดอย่างน้อย 1 ปี พบว่าความสามารถในการขจัดสารโมเลกุลใหญ่ (โดยอ้างอิงข้อมูลของคุณสมบัติในการวัดการขจัดวิตามินบี 12 ที่วัดได้จากห้องทดลองของตัวกรองนั้นๆ เป็นเกณฑ์) พบว่าความสามารถในการขจัดวิตามินบี 12 ที่ต่างกันของชนิดตัวกรองนั้นก็มีความสัมพันธ์กับอัตราเสียชีวิตของผู้ป่วย โดยพบว่าความสามารถในการขจัดวิตามินบี 12 ที่เพิ่มขึ้นร้อยละ 10 จะมีอัตราเสี่ยงในการเสียชีวิตเป็น (relative risk) เป็น 0.953 ($p < 0.0001$)

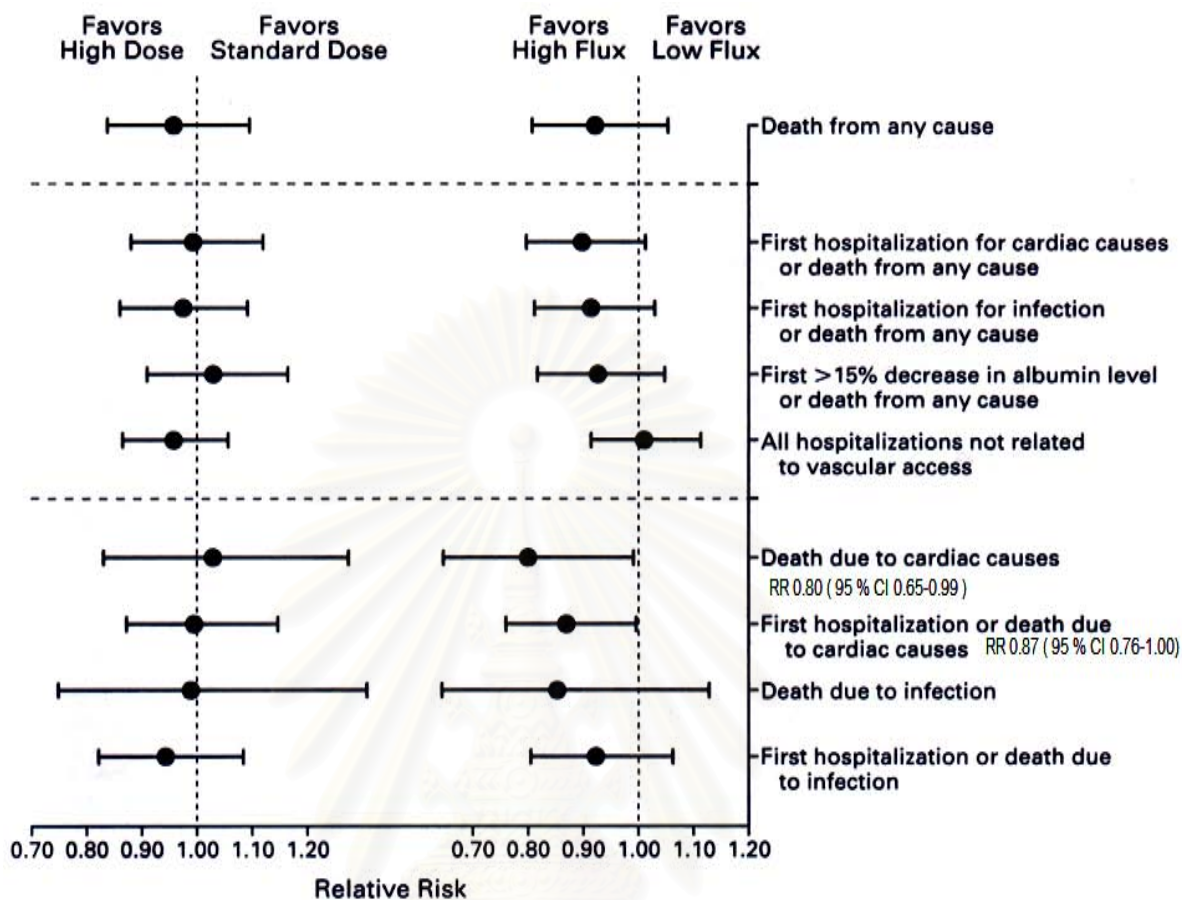
ซึ่งจะเห็นว่า นอกจากการฟอกเลือดด้วยวิธี HDF แล้วชนิดของตัวกรอง ก็มีความสำคัญเช่นกัน Walter และคณะ⁵⁹ ได้ทำการศึกษาโดยใช้ตัวกรอง 3 ชนิด ได้แก่ polyamide Diapes (polyethersulfone-based membrane) และ polysulfone ในผู้ป่วย 10 ราย โดยฟอกเลือดด้วยวิธี post-dilution HDF พบว่า Diapes และ polysulfone มีระดับ $\beta 2$ microglobulin ในพลาสมาลดลงร้อยละ 77 ซึ่งดีกว่า polyamide ที่มีการลดลงเพียงร้อยละ 71 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) และปริมาณ $\beta 2$ microglobulin ที่ถูกขจัดของ Diapes มีค่ามากที่สุด คือ 230 ± 14 มิลลิกรัม มากกว่า polysulfone และ polyamide อย่างมีนัยสำคัญ (186 ± 13 มิลลิกรัมสำหรับ polysulfone และ 147 ± 13 มิลลิกรัม สำหรับ polyamide)

ในปี พ.ศ.2545 มีการศึกษาที่ชื่อว่า HEMO study⁶⁰ ทำในผู้ป่วยที่ฟอกเลือดจำนวน 1,846 ราย เพื่อศึกษาผลของการเพิ่ม dialysis dose และ ผลของการใช้ตัวกรอง high-flux ต่ออัตราการเจ็บป่วยและอัตราการตาย พบว่าในกลุ่มที่ใช้ตัวกรอง high-flux (ค่าเฉลี่ยของการขจัดสาร $\beta 2$ microglobulin 33.8 มิลลิลิตรต่อนาที) มีอัตราการตายจากโรคทางหัวใจและการนอนหลับด้วยสาเหตุจากโรคหัวใจลดลงเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ใช้ตัวกรอง low-flux (ค่าเฉลี่ยของการขจัดสาร $\beta 2$ microglobulin 3.4 มิลลิลิตรต่อนาที) จากการศึกษาี้แสดงให้เห็นถึงแนวโน้มของผลดีที่เกิดจากขจัดสารโมเลกุลใหญ่ต่อโรคหัวใจและหลอดเลือด ถึงแม้ว่าอัตราการตายโดยรวมจะไม่แตกต่างกันก็ตาม (ดังแสดงในรูปที่ 18)

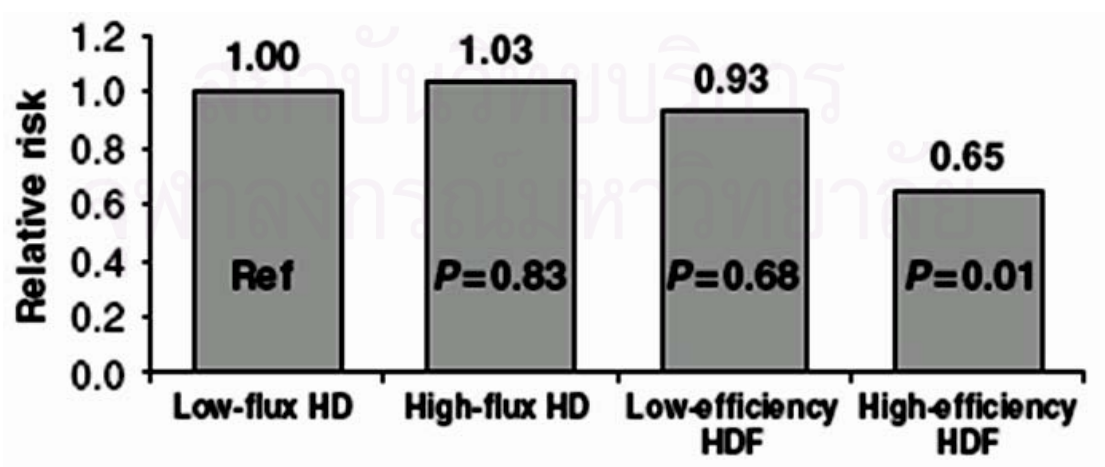
จากผลการศึกษาที่ได้กล่าวมาแล้วพบว่า การขจัดสาร $\beta 2$ microglobulin ที่เพิ่มขึ้นมีหลักฐานชัดเจนว่าสามารถลดอัตราการความเจ็บป่วยจาก DRA ลงได้ แต่ยังไม่สามารถแสดงให้เห็นว่าจะช่วยยืดอายุของผู้ป่วยไตวายเรื้อรังให้ยืนยาวขึ้นได้หรือไม่ ทั้งนี้อาจมีสาเหตุ เนื่องจากผู้ป่วยในกลุ่มนี้ส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยสูงอายุ และมักมีปัจจัยอื่นที่มีผลต่ออัตราการตาย อาทิ โรคประจำตัวเดิม เช่น เบาหวาน ความดันโลหิตสูง โดยเฉพาะอย่างยิ่ง โรคหัวใจและหลอดเลือด ซึ่งมีผลกระทบโดยตรงต่ออัตราการเสียชีวิตมากกว่าค่าความสามารถในการขจัดของเสียในการฟอกเลือด

แต่ในปัจจุบันเริ่มมีการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่า HDF สามารถลดอัตราการเสียชีวิต อาทิ เช่นใน DOPP study⁶¹⁻⁶⁴ ศึกษาผู้ป่วย 4504 ราย พบว่า high efficiency HDF สามารถลดอัตราการเสียชีวิตได้ร้อยละ 35 โดยมี relative risk = 0.65, $p = 0.01$ เมื่อเทียบกับ low-flux HD (รูปที่ 19)

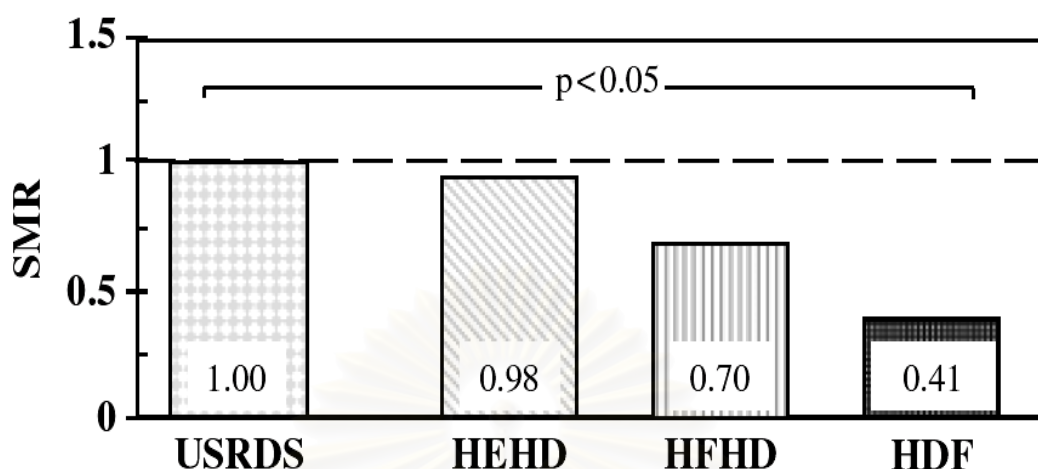
Bosch JP และคณะ⁶⁵ พบว่า standardized mortality ratio ของการฟอกเลือดด้วยวิธี HDF เมื่อเปรียบเทียบกับข้อมูลของผู้ป่วยของ USRDS มีอัตราเสี่ยงมีค่าลดลงเท่ากับ 0.41 $p < 0.05$ (รูปที่ 20)



รูปที่ 18 กราฟแสดงผลของการศึกษาของ Hemo study ที่วิเคราะห์ผลแบ่งเป็น High & Low dose และ High & Low flux



รูปที่ 19 แสดงอัตราเสี่ยงของการเสียชีวิตในผู้ป่วยที่ฟอกเลือดด้วยวิธีต่าง ๆ ของ DOPP study



รูปที่ 20 แสดงอัตราเสี่ยงของการเสียชีวิตในผู้ป่วยที่ฟอกเลือดด้วยวิธีต่างๆของ Bosch JP และคณะ

ข้อมูลของ EUCLID ซึ่งเป็นข้อมูลจาก Fresenius Medical Care พบว่าการฟอกเลือดด้วยวิธี HDF สามารถลดอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยได้ และจากการทำ systematic review 18 การศึกษา ผู้ป่วย 588 ราย พบว่าการฟอกเลือดด้วยวิธี HDF สามารถลดอัตราการเสียชีวิตลงได้ 3.52 เท่าเมื่อเทียบกับการฟอกเลือดแบบ low flux HD ($p = 0.01$)⁶⁶

แต่จาก Cochrane Database Systematic Review ปี คศ. 2006⁶⁷ วิเคราะห์ข้อมูลจาก 20 การศึกษา ผู้ป่วย 657 ราย พบว่า convective modalities ซึ่งได้แก่ HF ,HDF , Acetate – free biofiltration (AFB) มีอัตราการเสียชีวิตไม่แตกต่างจาก HD

ทำให้ต้องรอการศึกษาใน CONTRAST study⁶⁸ ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ multi-center randomised controlled trial ของ Dutch เปรียบเทียบระหว่าง On-line HDF กับ low-flux HD โดยจะทำการศึกษาในผู้ป่วยทั้งสิ้น 800 ราย ติดตามผลที่ 3 ปี มีวัตถุประสงค์หลักคือศึกษาถึงอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย (all cause mortality) วัตถุประสงค์รองคือศึกษาอัตราการเสียชีวิตและอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือด (fatal & non-fatal cardiovascular events) ซึ่งขณะนี้ อยู่ในระหว่างทำการวิจัย

4. การฟอกเลือดแบบ HDF ด้วยวิธีการเติมน้ำที่ต่างกัน

HDF มีการเติมน้ำด้วยวิธีที่แตกต่างกัน ซึ่งแบ่งออกเป็น 3 วิธี ได้แก่

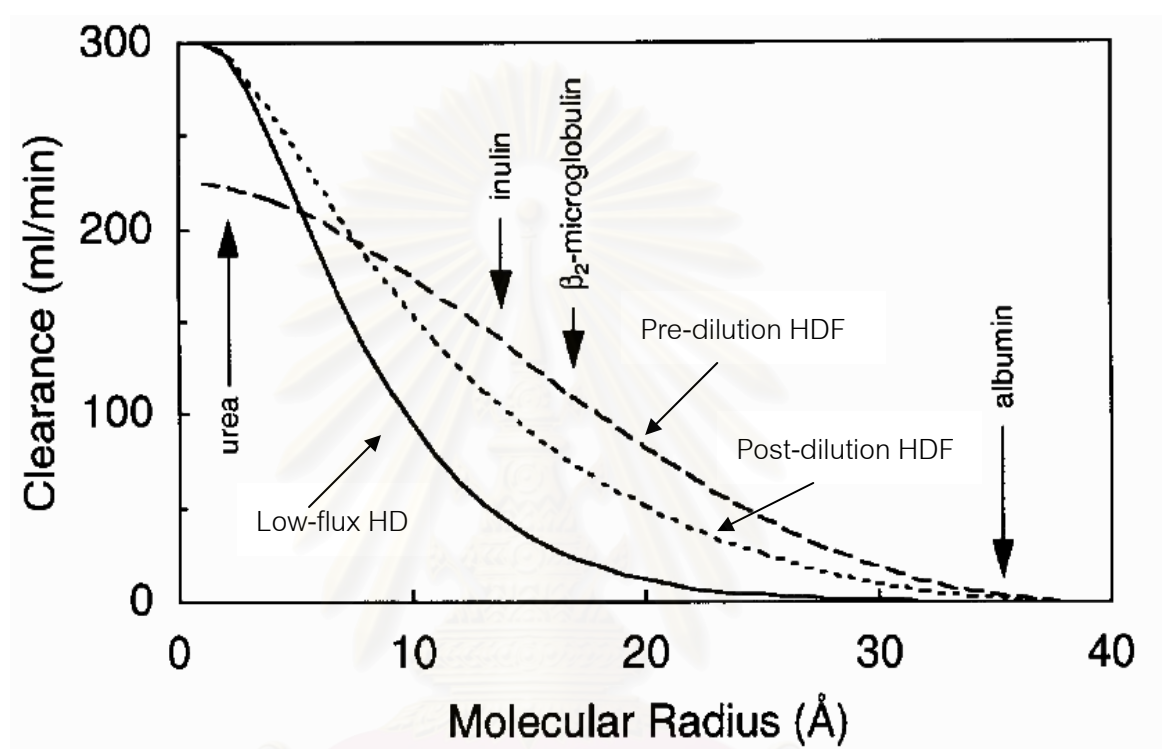
1. Pre-dilution การเติมสารน้ำก่อนเข้าสู่ตัวกรอง ทำให้เติมสารน้ำได้มาก อัตรา ultrafiltration จะสูง ประสิทธิภาพของ convection ดี แต่เลือดถูกเจือจาง ทำให้ประสิทธิภาพของ diffusion จะลดลง
2. Mid-dilution หรือ Mixed-dilution การเติมสารน้ำระหว่างตัวกรอง เหมือนกัน ต่างกันตรงที่ Mixed dilution จะต้องใช้ substitution pump ที่แยกเป็น pre-dilution และ post-dilution ในสัดส่วนที่แน่นอน เนื่องจากใช้ pump ควบคุมโดยตรง ในขณะที่ mid-dilution การเติมสารน้ำเป็นการเติมโดยรวมไม่ได้มีการกำหนดปริมาณของสารน้ำที่จะเติมในส่วนของ pre-dilution และ post-dilution สัดส่วนที่ได้ไม่เท่ากันตลอดการฟอกเลือด ขึ้นอยู่กับความดันของตัวกรอง ทั้ง 2 ตัว
3. Post-dilution การเติมสารน้ำหลังตัวกรอง เลือดไม่ถูกเจือจางด้วยสารน้ำ ประสิทธิภาพของการกรองจะดีกว่า แต่มีข้อจำกัดในเรื่องของความเข้มข้นของเลือดที่มาก ซึ่งอาจทำให้ตัวกรองเกิดการอุดตัน หรือ แตกจากความดันตัวกรองที่สูง

โดยแต่ละวิธีก็มีข้อดีและข้อเสียแตกต่างกัน ดังแสดงในตารางที่ 7

ตารางที่ 7 แสดงข้อดีและข้อเสียของแต่ละวิธี ⁶⁹

	Advantage	Disadvantage
Pre-dilution	low risk of albumin leakage	Clearance loss of small molecular substances
Mid-dilution	Avoid the drawbacks of both methods	
Post-dilution	Good solute removal & LMWP removal	Hemoconcentration <ul style="list-style-type: none"> - Ultrafiltration failure - Fiber clotting - Dangerous transmembrane pressure - Albumin leakage

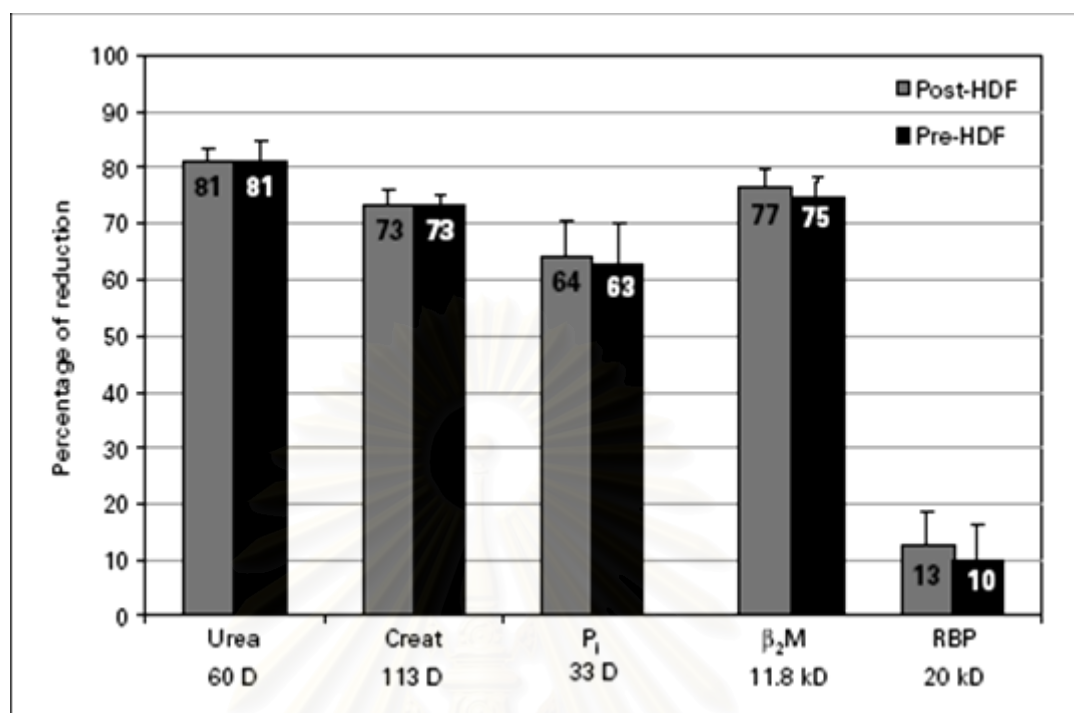
การศึกษาของ Leypoldt และคณะ³⁶ พบว่า การฟอกเลือดแบบ pre-dilution ที่เติมสารน้ำ 450 มิลลิลิตรต่อนาที มีค่าการขจัดของ β_2 microglobulin มากกว่า post-dilution ที่เติมสารน้ำ 120 มิลลิลิตรต่อนาที ดังแสดงในรูปที่ 21



รูปที่ 21 แสดงค่าการขจัดของ urea , inulin , β_2 microglobulin และ albumin ของวิธีการฟอกเลือดที่แตกต่างกันทั้ง 3 วิธี

การศึกษาของ Canaud และคณะ⁷⁰ พบว่า predilution HDF ที่เติมสารน้ำ 200 มิลลิลิตรต่อนาที เทียบกับ postdilution HDF ที่เติมสารน้ำ 100 มิลลิลิตรต่อนาที พบว่าการลดลงของ urea , creatinine , phosphate , β_2 microglobulin และ retinol-binding protein (RBP) ไม่แตกต่างกัน ดังแสดงในรูปที่ 22

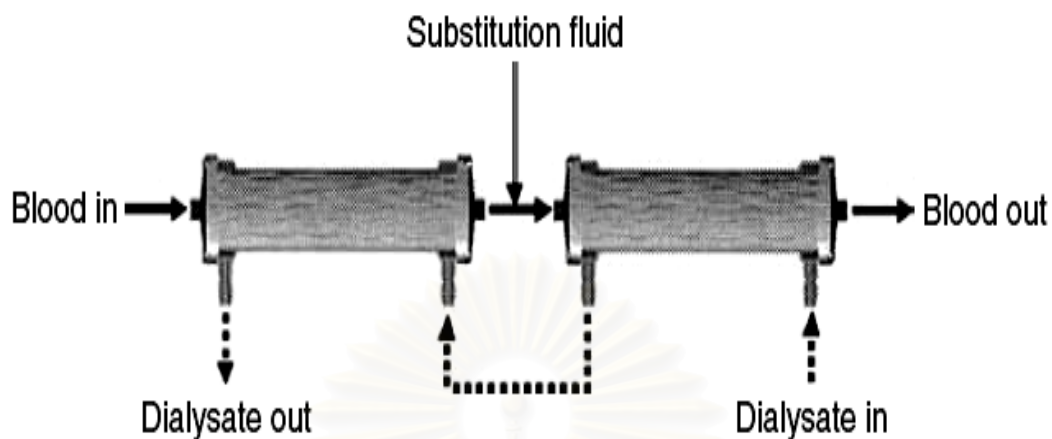
นอกจากนี้ยังมีการศึกษาต่างๆ^{69, 71} อีกที่แสดงให้เห็นว่าการฟอกเลือดแบบ predilution ถ้ามีการเติมสารน้ำเพิ่มขึ้นเป็น 2 เท่าของ postdilution แล้ว ค่าการขจัดของของเสียไม่แตกต่างกัน ส่วนจะเลือกวิธีใด คงต้องขึ้นอยู่กับลักษณะของผู้ป่วยในแต่ละราย และความชำนาญของบุคลากรในแต่ละที่ที่ให้บริการผู้ป่วย



รูปที่ 22 แสดงอัตราการกำจัดของของเสียทั้งโมเลกุลเล็ก (urea ,creatinine ,phosphate) โมเลกุลขนาดกลาง (β₂ microglobulin) และโมเลกุลที่จับกับโปรตีน (RBP) ของการฟอกเลือดแบบ predilution เทียบกับ postdilution ⁷⁰

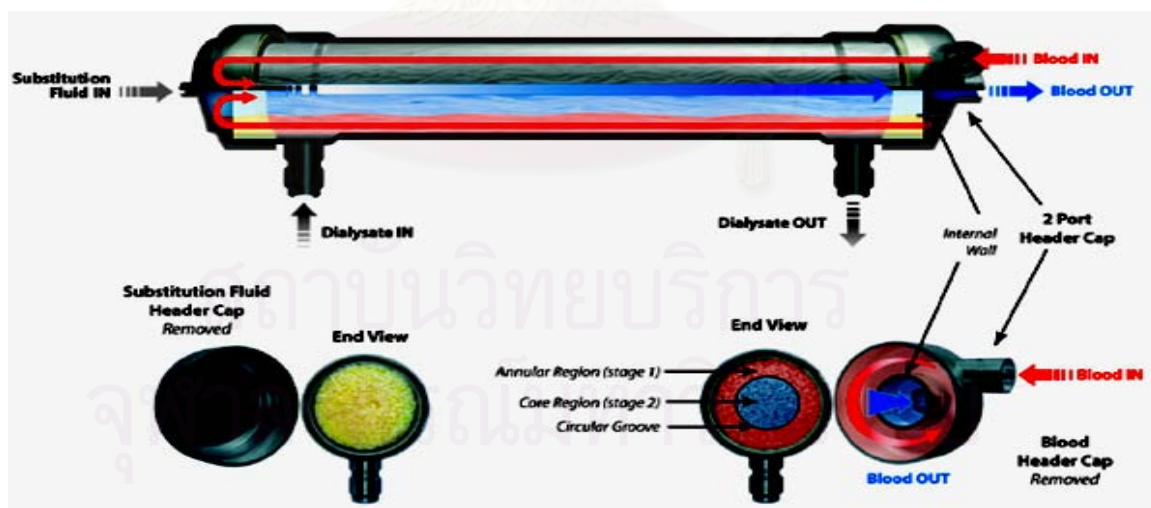
3.1 การฟอกเลือดแบบ Mid-dilution

การฟอกเลือดแบบ mid-dilution เป็นการฟอกเลือดที่ได้เอาข้อดีของการฟอกเลือดแบบ pre-dilution และ post-dilution มารวมกัน เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการกำจัดของเสียทั้งโมเลกุลเล็กและโมเลกุลใหญ่ โดยอาศัยหลักของทั้ง diffusion และ convection ซึ่งประสิทธิภาพในการกำจัดจะดียิ่งขึ้น ถ้าสามารถเพิ่มขึ้นปริมาณ ultrafiltration และ substitute fluid ให้มากขึ้น จึงได้มีแนวความคิดในการเติมสารน้ำตรงกลางระหว่างตัวกรอง (Mid-dilution) ซึ่งการเติมสารน้ำในตำแหน่งนี้เท่ากับเป็นการเติมสารน้ำแบบ post-dilution ให้กับตัวกรองตัวแรก และเป็นการเติมแบบ pre-dilution ให้กับตัวกรองตัวหลัง ดังแสดงในรูปที่ 23



รูปที่ 23 แสดงหลักการของวิธีการฟอกเลือดแบบ Mid-dilution

แต่เนื่องจากต้องใช้ตัวกรอง 2 ตัวในการฟอกเลือด ทำให้ ได้คิดค้นตัวกรองแบบใหม่ที่ทำหน้าที่เสมือนเป็นตัวกรอง 2 ตัว ซึ่งมีชื่อว่า OLpur MD 190 hemodiafilter เพื่อให้สามารถเติมสารน้ำแบบ mid-dilution โดยใช้ตัวกรองเพียงตัวเดียว (รูปที่ 24)



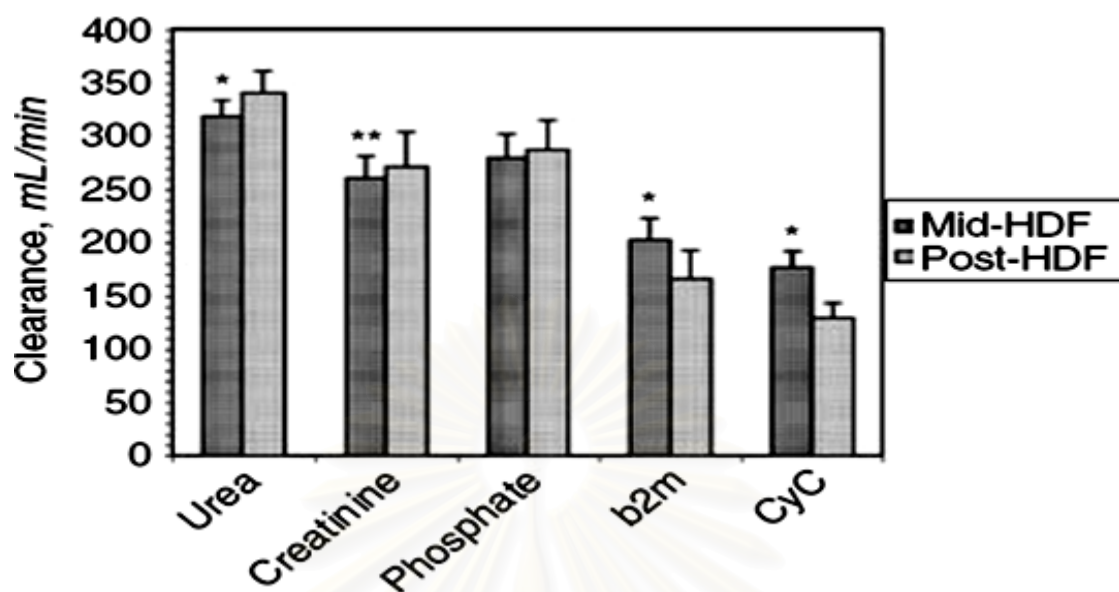
รูปที่ 24 แสดงลักษณะตัวกรอง OLpur MD 190 hemodiafilter

Santoro A ⁷² และคณะได้ศึกษาเปรียบเทียบ mid-dilution กับ high-flux HD พบว่า β_2 microglobulin clearance ดีกว่าในกลุ่ม mid-dilution อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (249 ± 27 cc/min vs 100 ± 24 cc/min)

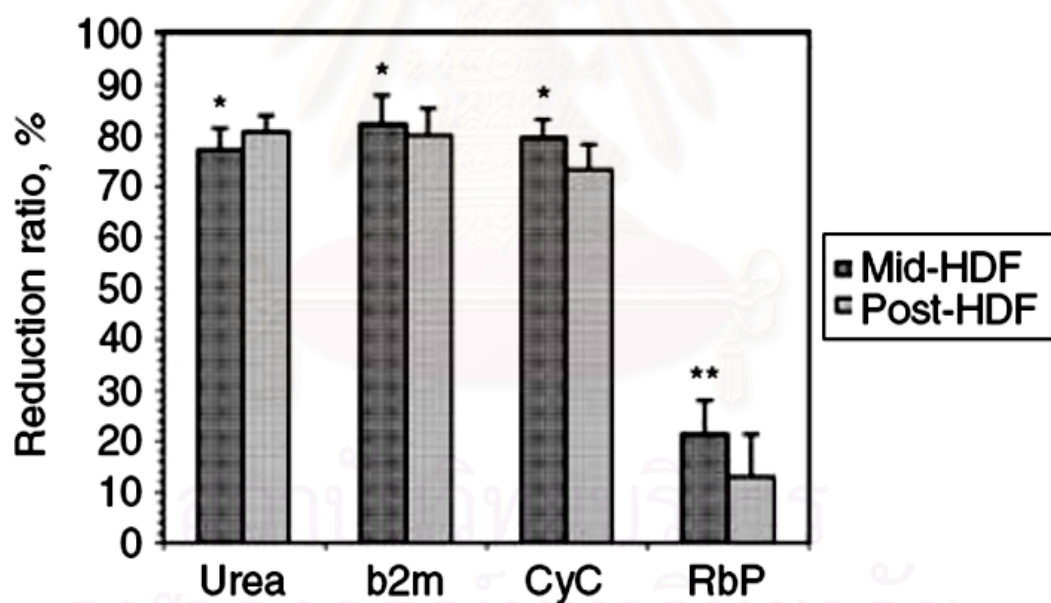
Detlef H และคณะ ^{73,74} ได้ศึกษาเปรียบเทียบในการกำจัด β_2 microglobulin ของ post-dilution และ mid-dilution โดยปรับปริมาณ substitution fluid ในปริมาณที่แตกต่างกัน พบว่าการเติม substitution fluid 200 cc ใน mid-dilution มีค่า β_2 microglobulin clearance in vitro มากกว่า การเติม substitution fluid 100 cc ใน post-dilution (204.9 ± 4.0 cc/min / 158.0 ± 10.3 cc/min) (ตารางที่ 8) และได้นำมาใช้ในผู้ป่วย 10 ราย พบว่า β_2 microglobulin clearance และ cystatin C clearance ในกลุ่ม mid-dilution ดีกว่า กลุ่ม post-dilution (201.9 ± 20.63 cc/min / 165.8 ± 26.59 cc/min) และ reduction ratio ของ β_2 microglobulin ในกลุ่ม mid-dilution เท่ากับ 82.2 ± 5.7 % ซึ่งมากกว่าในกลุ่ม post-dilution 80.0 ± 5.4 % อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งนี้รวมไปถึงการกำจัด retinol-binding protein และ cystatin C ด้วย นอกจากนี้ระดับ β_2 microglobulin หลังการฟอกเลือดในกลุ่ม mid-dilution น้อยกว่า post-dilution อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (28.8 ± 7.8 to 23.4 ± 5.2 mg/L vs 28.7 ± 7.9 to 25.6 ± 6.5 mg/L)

ตารางที่ 8 แสดงข้อมูลในห้องทดลอง (in vitro) ในการกำจัดของเสียด้วยวิธีการฟอกเลือดแบบต่าง ๆ

Test device	Control dialyser (polyethersulfone)		OLpür MD 190	
	Haemodialysis	Post-dilution HDF	Mid-dilution HDF	
Mode	$Q_S = 0,$ $Q_D = 500$ (ml/min)	$Q_S = 60,$ $Q_D = 500$ (ml/min)	$Q_S = 100,$ $Q_D = 800$ (ml/min)	$Q_S = 200,$ $Q_D = 800$ (ml/min)
Test conditions				
Urea clearance (ml/min)	278.6 ± 17.2	310.8 ± 10.2	323.6 ± 11.2	321.6 ± 4.1
β_2 m clearance (ml/min)	94.0 ± 7.6	123.0 ± 6.5	158.0 ± 10.3	204.9 ± 4.1
Albumin clearance ^a (ml/min)	-	-	0.54 ± 0.09	0.81 ± 0.36
Estimated albumin loss (g/4h)	-	-	4.5	6.8

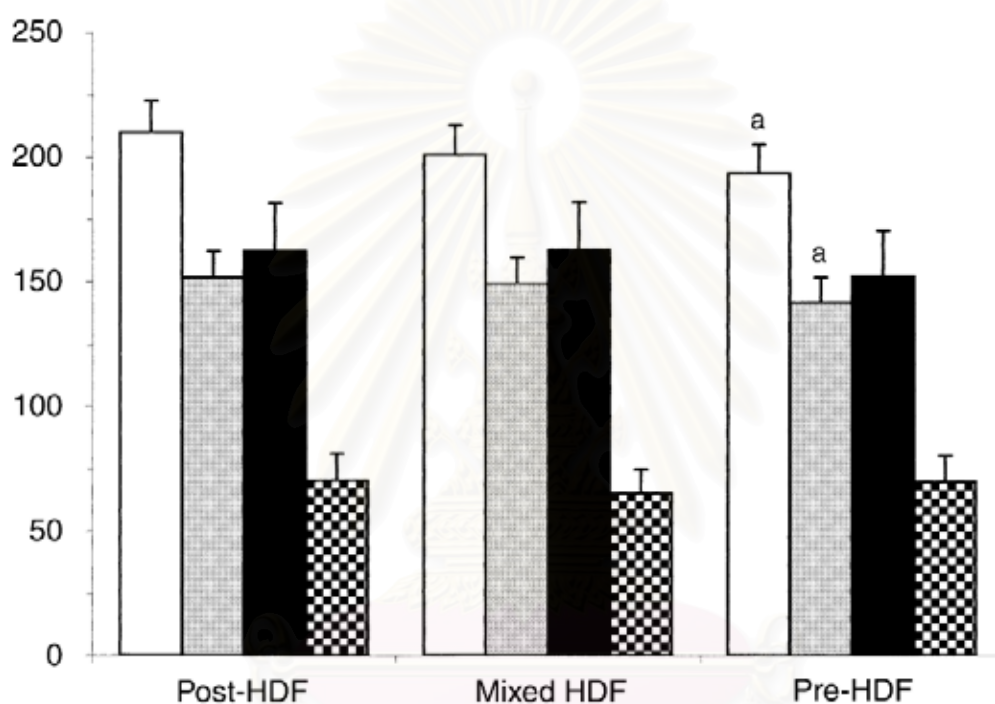


รูปที่ 25 แสดงค่าการขจัดของสารต่าง ๆ เทียบระหว่าง Mid-HDF กับ Post-HDF (* $p < 0.05$)



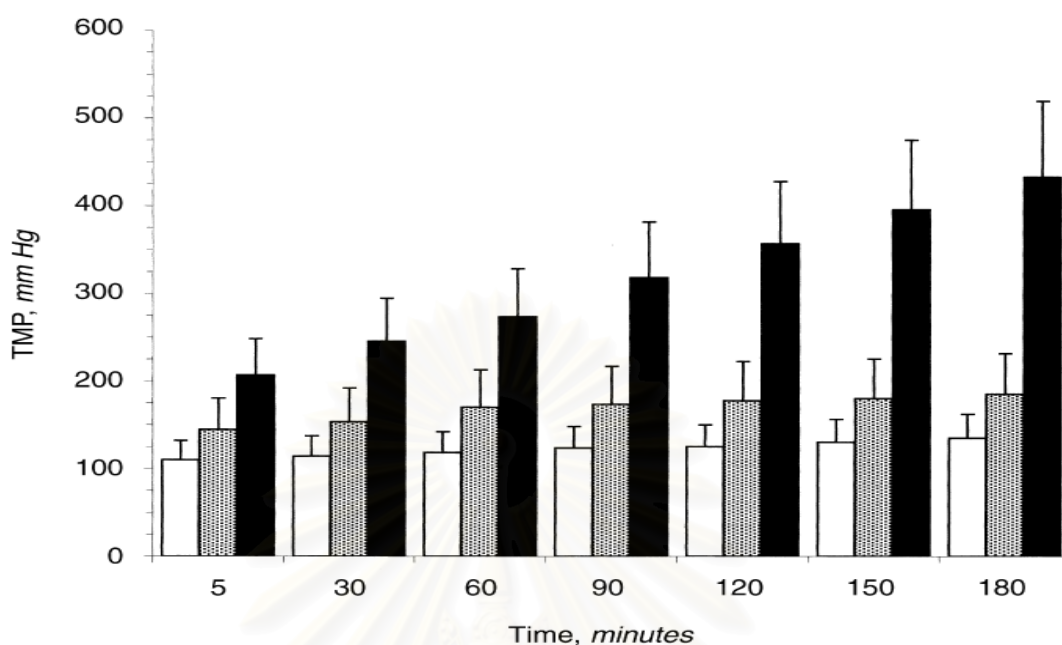
รูปที่ 26 แสดงการลดลงของสารต่าง ๆ หลังการฟอกเลือดเทียบระหว่าง Mid-HDF กับ Post-HDF (* $p < 0.05$)

ต่อมา Luciano A และคณะ⁷⁵ ได้ศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการกำจัดของเสียของวิธี pre-dilution , post-dilution และ mix-dilution ในผู้ป่วย 6 ราย โดยเติมสารน้ำ 120 cc ใน pre-dilution และ post-dilution ส่วนใน mix-dilution 60+60 cc พบว่าในด้านการกำจัด urea และ creatinine พบว่า post-dilution มีประสิทธิภาพดีกว่า pre-dilution แต่เท่ากับ mix-dilution และ การกำจัด $\beta 2$ microglobulin ไม่แตกต่างกัน



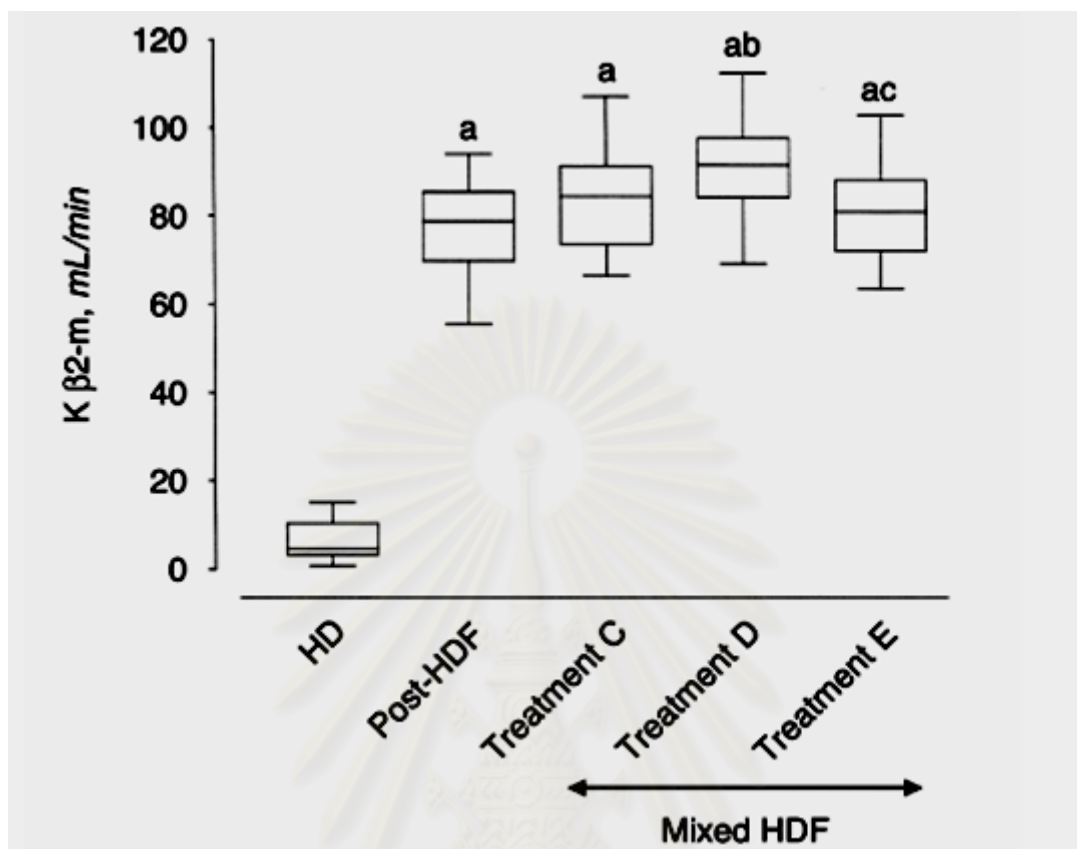
รูปที่ 27 แสดงอัตราการกำจัดของ BUN , Cr , phosphate และ $\beta 2$ microglobulin ซึ่งเรียงตามลำดับในกราฟแท่งที่ได้แสดงของการฟอกเลือดแบบ Post-HDF ,Mixed-HDF และ Pre-HDF (a : pre/post = $p < 0.05$)

แต่จะเห็นว่า Post-HDF มีค่า TMP ค่อนข้างสูงกว่าวิธีอื่น อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังได้แสดงในรูปที่ 28 ทำให้เชื่อว่าการฟอกเลือดแบบ Mixed HDF น่าจะเป็นการฟอกเลือดที่ดีที่สุดที่สามารถกำจัดของเสียได้มากที่สุด โดยไม่ทำให้ค่า TMP สูงมากเกินไปจนอาจเป็นอันตรายต่อตัวกรอง



รูปที่ 28 แสดงค่า TMP ของวิธีการฟอกเลือดด้วยวิธี pre-HDF , Mixed-HDF และ Post-HDF ตามลำดับ

ต่อมา Luciano A และคณะ⁷⁶ จึงได้ศึกษาเพิ่มเติมในด้านปริมาณ substitute fluid ที่แตกต่างกันของ Mixed-HDF ในผู้ป่วย 20 ราย ทำการศึกษาโดยแบ่งออกเป็น 5 กลุ่ม A คือ low-flux HD , B คือ Post-dilution HDF มีค่าเฉลี่ยสารน้ำที่เติมเท่ากับ 134 มิลลิลิตรต่ออนาที (30.5 ± 5.6 L) เทียบสารน้ำที่เติมในปริมาณที่เท่ากับ 0.75 เท่าของ plasma water flow rate ในกลุ่ม C (42.5 ± 8.7 L) , 1 เท่าของ plasma water flow ในกลุ่ม D (56.8 ± 10.2 L) และ 1.25 เท่าของ plasma water flow ในกลุ่ม E (70 ± 11.6 L) และเทียบกับ post-dilution (30.5 ± 5.6 L group B) พบว่าในด้าน total β_2 microglobulin removal พบว่า กลุ่ม D สามารถขจัดได้ดีที่สุด โดยที่ทั้งกลุ่ม B,C,D,E สามารถขจัดได้ดีกว่ากลุ่ม A อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และในกลุ่ม D ซึ่งมีค่าการขจัดเท่ากับ 237 ± 83 mg ซึ่งมากกว่ากลุ่ม B ที่มีค่าการขจัดเท่ากับ 197 ± 62 mg อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ β_2 microglobulin clearance ในกลุ่ม D ขจัดได้ดีกว่ากลุ่ม B อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (90.2 ± 10.9 cc/min , 77.5 ± 11.2 cc/min , $p=0.015$) และดีกว่ากลุ่ม E อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน (80.9 ± 10.9 cc/min , $p=0.039$) ส่วนกลุ่ม C มีค่าการขจัดเท่ากับ 83.9 ± 12.2 cc/min ซึ่งสูงกว่า B แต่น้อยกว่ากลุ่ม D⁽²¹⁾ เล็กน้อย ดังแสดงในรูปที่ 29



รูปที่ 29 แสดงค่าการขจัดของ β_2 microglobulin ในการฟอกเลือดแต่ละวิธี

บทที่ 3

วิธีการวิจัย

ประชากรและตัวอย่าง

ประชากรเป้าหมาย (population) คือ ผู้ป่วยคนไทยที่ป่วยด้วยภาวะไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายและกำลังรักษาด้วยการฟอกเลือด

ประชากรตัวอย่าง (sample) คือ ผู้ป่วยคนไทยที่ป่วยด้วยภาวะไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายและกำลังรักษาด้วยการฟอกเลือดในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์แบบผู้ป่วยนอก

กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษา (Inclusion Criteria)

1. ผู้ป่วยที่ยินยอมให้ความร่วมมือในการศึกษา
2. ผู้ป่วยที่มีเส้นเลือด (vascular access) สามารถเปิดความเร็วได้เกิน 400 มิลลิลิตรต่อนาที

กฎเกณฑ์ในการตัดออกจากการศึกษา (Exclusion Criteria)

1. มีโรคของหัวใจและหลอดเลือดที่มีอาการ
2. มีประวัติภาวะแทรกซ้อนขณะทำการฟอกเลือดที่ทำให้ต้องปรับเปลี่ยนการรักษา เช่น ภาวะความดันโลหิตต่ำขณะฟอกเลือด, ตะคริวอย่างรุนแรง
3. มีความเข้มข้นเลือด (Hematocrit) มากกว่า 40%
4. มีข้อห้ามในการใช้ สารป้องกันการแข็งตัวของเลือด (Heparin)

การคำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample Size Determination)

จากการศึกษาของ นพ.อัญชนะ พานิช⁵³ พบว่า อัตราการขจัดของสาร $\beta 2$ microglobulin จากการฟอกเลือดแบบ on-line HDF, post-dilution เมื่อให้สารน้ำทดแทน 125 มิลลิลิตรต่อนาที อัตราการขจัดโดยเฉลี่ย 124.53 ± 4.39 มิลลิลิตรต่อนาที และการศึกษาของ นพ.เนือต เตชะวัฒน์วรณา พบว่าอัตราการขจัดของสาร $\beta 2$ microglobulin จากการฟอกเลือดแบบ on-line HDF, mid-dilution เมื่อให้สารน้ำทดแทน 200 มิลลิลิตรต่อนาที อัตราการขจัดโดยเฉลี่ยเท่ากับ 140.72 ± 6.07 มิลลิลิตรต่อนาที เมื่อกำหนดให้ระดับความเชื่อมั่นที่ 95%

$$\begin{aligned}
Z_{\alpha} &= Z_{0.05/2} = 1.96 \quad (\text{two tails}) \\
Z_{\beta} &= Z_{0.10} = 1.28 \\
\text{สูตร } n \text{ pair} &= \frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 SD_d^2}{\mu_d^2} \\
SD_d^2 &= SD_{MID}^2 + SD_{POST}^2 - 2SD_{MID}SD_{POST}r \\
r &= 0.5 \\
SD_d^2 &= 10.52^2 + 4.39^2 - 2(10.52)(4.39)(0.5) \\
&= 83.76 \\
\mu_d &= 16.19 \\
\text{เมื่อแทนค่า } n &= \frac{(1.96 + 1.28)^2 \times 83.76}{(16.19)^2} \\
&= 3.36
\end{aligned}$$

ในการศึกษานี้จะทำการศึกษาในประชากร 12 คน เพื่อเพิ่มความเชื่อถือของงานวิจัย

การรวบรวมข้อมูล (Data Collection)

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาทุกรายจะได้รับการฟอกไต ทั้ง 2 วิธี ได้แก่ Mid-dilution และ Post-Dilution On-line HDF และเลือกครั้งที่ 2 ในการฟอก 3 ครั้งต่อสัปดาห์ ส่วนจะเริ่มด้วยวิธีใดก่อนนั้น จะทำการสุ่มผู้ป่วยตามลำดับที่ได้จัดไว้ (number code) ก่อนหน้านั้น หลังจากนั้น 1 สัปดาห์ จะฟอกเลือดด้วยอีกวิธีหนึ่ง โดยวิธี Mid-dilution จะใช้ตัวกรอง 2 ตัวที่มีขนาดพื้นที่ผิว 1.1 ตารางเมตรต่อกันแบบอนุกรม และเติมสารน้ำทดแทน 300 ซีซี/นาที่ ระหว่างตัวกรองผ่านท่อนำสารน้ำทดแทน (substitute fluid) และท่อนำน้ำ dialysate ที่ต่อเชื่อมระหว่างตัวกรองเลือด ส่วน วิธี post-dilution ใช้ตัวกรอง 1 ตัวขนาดพื้นที่ผิว 2.1 ตารางเมตร และเติมสารน้ำทดแทนหลังตัวกรอง 120 ซีซี/นาที่ ผ่านท่อนำสารน้ำทดแทน (substitute fluid) ตัวกรองที่ใช้ของทั้ง 2 วิธี คือตัวกรองของ Diapes ซึ่งเป็นตัวกรอง polyethersulfone ชนิด high flux และมีการใช้ตัวกรองตัวใหม่ทุกครั้งที่ทำกรวิจัย ส่วน hemodialysis prescription อื่น ๆ จะถูกควบคุมให้เหมือนกัน ซึ่งได้แก่ อัตราการไหลของเลือดของผู้ป่วย ซึ่งจะเท่ากันในการฟอกเลือดของผู้ป่วยในแต่ละคนทั้ง 2 วิธี แต่อาจจะไม่เท่ากันในผู้ป่วยแต่ละคน อัตราการไหลของน้ำยาไดอะไลซิส 800 มิลลิลิตร /นาที่ และระยะเวลาฟอกเลือด 4 ชั่วโมง ส่วนปริมาณ ultrafiltration ปรับตามน้ำหนักแห้ง (dry weight) ของผู้ป่วยในแต่ละราย จากนั้นทำการเก็บตัวอย่างจากพลาสมาและน้ำที่ได้จากการฟอกเลือด ตาม protocol ที่กำหนดไว้ ดังจะกล่าวในภายหลัง

การสังเกตและการวัด (Observation and Measurement)

1. ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ได้แก่ เพศ, อายุ, ระยะเวลาในการฟอกเลือดเฉลี่ย, ประเภทของ vascular access, สาเหตุของภาวะไตวายเรื้อรัง, น้ำหนักแห้ง

2. ข้อมูลที่ศึกษา ได้แก่ น้ำหนักก่อนการฟอกเลือด, น้ำหนักหลังการฟอกเลือด, น้ำหนักที่เปลี่ยนแปลง, ปริมาณน้ำที่ดึงออกจากร่างกาย (ultrafiltration fluid), ความเร็วของเลือด (blood flow rate), อัตราการให้สารน้ำเฉลี่ย, ผลต่างของแรงดันน้ำระหว่างสองฝั่งของเมมเบรน (transmembrane pressure) , ระดับความเข้มข้นของสาร β_2 microglobulin , ยูเรีย, ฟอสเฟต, โปรตีน, ความเข้มข้นของเม็ดเลือดแดง (hematocrit) ก่อนเข้าตัวกรอง , ความเข้มข้นของสาร β_2 microglobulin, ยูเรีย, ครีเอตินีน , ฟอสเฟต, โปรตีนในน้ำที่ได้จากการฟอกเลือด (dialysate)

3. วิธีที่ใช้ในการวัดสารต่าง ๆ

1. การตรวจสาร β_2 microglobulin ใช้วิธี ELISA (AXSYM system ของบริษัท Abbott) หลังจากนั้นจะนำมาคำนวณหาการขจัด โดยสาร β_2 microglobulin จะหาการขจัดโดยตรงทางด้านเลือด (Instantaneous clearance), คำนวณการขจัดที่เป็น convective + diffusive clearance ด้วยวิธี direct dialysate และคำนวณหาการขจัดที่เกิดจากการดูดซับของตัวกรอง (adsorptive clearance) โดยมีหลักการว่า

$$\text{Total clearance (instantaneous clearance)} = [\text{convective + diffusive clearance}] + \text{adsorptive clearance}$$

2. การตรวจปริมาณการขจัดของฟอสเฟต ใช้วิธีหาการขจัดโดยตรงทางด้านเลือด (Instantaneous clearance) และวัดการขจัดโดยตรงผ่านทางน้ำยา dialysate เนื่องจากไม่มี adsorptive clearance

3. การขจัดยูเรียใช้ single pool urea kinetic model โดยใช้สูตร second generation of natural logarithm ของ Daugirdas

4. การวัดการขจัดครีเอตินีน ใช้วิธีหาการขจัดโดยตรงทางด้านเลือด (Instantaneous clearance) และวัดการขจัดโดยตรงผ่านทางน้ำยา dialysate

5. การวัดการสูญเสียโปรตีนในระหว่างฟอกเลือด จะใช้วิธีวัดการขจัดโดยตรงผ่านทางน้ำยา dialysate

รายละเอียดการคำนวณ Instantaneous clearance และ direct dialysate ของ β_2 microglobulin
ดูในภาคผนวก

Protocol ในการเก็บตัวอย่างเลือด และ dialysate สำหรับการวิเคราะห์ประสิทธิภาพในการกำจัดของเสีย

ในการฟอกเลือดแต่ละครั้งผู้ป่วยจะได้รับการเก็บตัวอย่างเลือด ทั้งหมด 8 ครั้ง คือที่ 0, 5, 30, 60, 120, 180, 240 นาที และหลังสิ้นสุดการฟอกเลือด โดยใช้วิธี slow flow-stop pump technique การเก็บตัวอย่าง dialysate ทั้งหมด 6 ครั้ง คือเก็บมาจาก dialysate ที่ได้มาจากการฟอกเลือดนาทีที่ 0-10, 30, 60, 120, 180 และ 240

ในแต่ละครั้ง จะมีการเก็บตัวอย่างดังนี้

- เลือดจากสายนำเลือดแดง (arterial blood line) 8 มิลลิลิตร ก่อนเข้าเครื่องฟอกเลือด (นาทีที่ 0)
- หลังจากนั้นเก็บเลือดจากสายนำเลือดแดง (arterial blood line) 3 มิลลิลิตร และเลือดจากสายนำเลือดดำ (venous blood line) 3 มิลลิลิตร พร้อม ๆ กัน ณ ชั่วโมงที่ 1, 2, 3, และ 4
- เก็บน้ำที่ได้จากการฟอกเลือดเพื่อวัดปริมาตรในช่วงนาทีที่ 0-10, 30, 60, 120, 180 และ 240 น้ำที่ได้ในแต่ละช่วงจะถูกนำไปวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการต่อไป

ตัวอย่างที่ยังไม่ได้รับการทดสอบจะถูกเก็บไว้ในตู้เย็นอุณหภูมิ -70 องศาเซลเซียส

การวิเคราะห์ข้อมูล (Data Analysis)

1. ข้อมูลที่ได้จากการศึกษาจะอยู่ในรูป ค่าเฉลี่ยเลขคณิต±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน
2. เปรียบเทียบข้อมูลที่ได้ระหว่างกลุ่ม โดยใช้ Paired T-test
ใช้ค่า $p < 0.05$ ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

สถาบันนวัตกรรมการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 4

ผลการวิจัย

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

มีผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาทั้งสิ้น 12 ราย อายุระหว่าง 34-81 ปี เป็นชาย 4 ราย หญิง 8 ราย แต่เดิมได้รับการฟอกเลือดแบบ High-flux hemodialysis 2 ราย และแบบ On-line pre-dilution hemodiafiltration 10 ราย ระยะเวลาในการฟอกเลือดอยู่ระหว่าง 1-14 ปี โดยทุกรายจะฟอกเลือดสัปดาห์ละ 3 ครั้ง และข้อมูลทั่วไปอื่น ๆ อาทิเช่น อายุเฉลี่ย, สาเหตุของภาวะไตวายเรื้อรัง, ระยะเวลาที่ทำการฟอกเลือดโดยเฉลี่ย, ประเภทของ vascular access , น้ำหนักแห้ง ระดับยูเรียเฉลี่ย , ระดับครีอะตินิกินเฉลี่ย , ระดับฟอสเฟตเฉลี่ย ,ระดับสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินเฉลี่ย ระดับความเข้มข้นเลือดเฉลี่ย , ระดับโปรตีนในเลือดเฉลี่ย และปริมาณการรับประทานโปรตีนเฉลี่ย ก่อนเข้าร่วมการศึกษา (แสดงในตารางที่ 9)

ข้อมูลเกี่ยวกับการฟอกเลือด

น้ำหนักก่อนและหลังการฟอกเลือด, น้ำหนักที่เปลี่ยนแปลง, ปริมาณน้ำที่ดึงออกจากร่างกาย (ultrafiltration fluid), ความเร็วของเลือด, ระดับของความเข้มข้นของเลือด (hematocrit), ระดับของยูเรีย, ระดับของสาร β_2 microglobulin และระดับของฟอสเฟต ก่อนการฟอกเลือดของแต่ละวิธี ผลต่างของแรงดันน้ำระหว่างสองฝั่งของเมมเบรน (transmembrane pressure) ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ ระหว่าง mid-dilution on-line HDF และ post-dilution on-line HDF แต่ปริมาณสารน้ำเฉลี่ยที่ให้ในการฟอกเลือดของทั้ง 2 วิธีแตกต่างกัน ดังแสดงในตารางที่ 10

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ลักษณะของผู้ป่วย	
เพศ (ชาย/หญิง)	4/8
อายุเฉลี่ย (ปี)	59.5± 15.52
ระยะเวลาในการฟอกเลือดเฉลี่ย (ปี)	6.75 ± 4.35
ประเภทของ vascular access	AV fistula 8 ราย AV graft 4 ราย
สาเหตุของไตวายเรื้อรัง	เบาหวาน 4 ราย ไตอักเสบเรื้อรัง 3 ราย ความดันโลหิตสูง 2 ราย มะเร็งกระเพาะปัสสาวะ 2 ราย ไม่ทราบสาเหตุ 1 ราย
น้ำหนักแห้ง (กิโลกรัม)	55.26±11.48
ระดับยูเรียเฉลี่ยก่อนเข้าร่วมการศึกษา (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)	68.67±14.68
ระดับครีเอตินินเฉลี่ยก่อนเข้าร่วมการศึกษา (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)	10.43±2.10
ระดับฟอสเฟตเฉลี่ยก่อนเข้าร่วมการศึกษา (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)	4.49±1.09
ระดับสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินเฉลี่ยก่อนเข้าร่วม การศึกษา (มิลลิกรัมต่อลิตร)	25.91±6.66
ระดับความเข้มข้นเลือดเฉลี่ยก่อนเข้าร่วม การศึกษา (เปอร์เซ็นต์)	35.21±3.15
ระดับโปรตีนในเลือดเฉลี่ยก่อนเข้าร่วมการศึกษา (กรัม / ลิตร)	4.04±0.32
ปริมาณการรับประทานโปรตีนเฉลี่ยก่อนเข้าร่วม การศึกษา (กรัม/ กิโลกรัม)	1.23±0.32

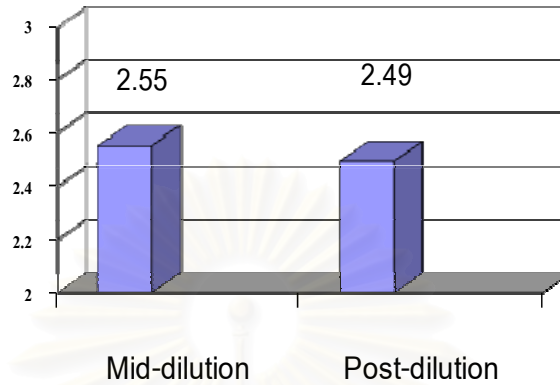
ข้อมูลการฟอกเลือด	Mid-dilution on-line HDF	Post-dilution on-line HDF	p-value
น้ำหนักก่อนการฟอกเลือด (กิโลกรัม)	57.19±11.97	57.54±11.58	NS
น้ำหนักหลังการฟอกเลือด (กิโลกรัม)	55.43±11.60	55.47±11.23	NS
น้ำหนักที่เปลี่ยนแปลง (กิโลกรัม)	1.76±0.69	2.07±0.62	NS
ปริมาณน้ำที่ดึงออกจากร่างกาย (ลิตร)	2.18±0.61	2.46±0.65	NS
ความเร็วของเลือด (มิลลิลิตรต่อนาที)	441.67±19.47	437.5±22.61	NS
ปริมาณสารน้ำเฉลี่ยที่ให้ในการ ฟอกเลือด (ลิตร)	70.58±4.28	27.88±2.97	P< 0.05 (mid/post)
ผลต่างของแรงดันน้ำระหว่างสองฝั่ง ของเมมเบรน (มิลลิเมตรปรอท)	156.67± 48.12	171.67 ± 63.37	NS
ระดับความเข้มข้นของเม็ดเลือดแดง (ร้อยละ)	33.25±2.77	32.58±2.97	NS
ระดับของยูเรียก่อนการฟอกเลือด (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)	55.92±15.89	55.67±11.10	NS
ระดับของครีเอตินีนก่อนการ ฟอกเลือด (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)	9.64±2.01	9.61±1.9	NS
ระดับของฟอสเฟตก่อนการฟอกเลือด (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)	4.09±1.38	4.10±1.40	NS
ระดับของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน ก่อนการฟอกเลือด (มิลลิกรัมต่อลิตร)	20.76±5.03	21.72±4.99	NS

ข้อมูล	Mid-dilution	Postdilution	P-value
ค่าความพอเพียงในการฟอกเลือด	2.55±0.47	2.49±0.36	NS
เปอร์เซ็นต์การลดลงของยูเรีย	87.15±4.29	86.11±4.47	NS
ปริมาณยูเรียทั้งหมดที่ถูกกำจัดในการฟอกเลือด (มิลลิกรัม)	32.85±10.74	30.50±6.02	NS
อัตราการกำจัดของยูเรีย (มิลลิตรต่อนาที)	427.16±73.53	409.24±39.25	NS
เปอร์เซ็นต์การลดลงของครีเอตินีน	80.77±3.95	78.89±3.22	NS
ปริมาณครีเอตินีนทั้งหมดที่ถูกกำจัดในการฟอกเลือด (มิลลิกรัม)	2.37±0.49	2.36±0.53	NS
อัตราการกำจัดของครีเอตินีน (มิลลิตรต่อนาที)	319.47±41.57	324.43±36.76	NS
เปอร์เซ็นต์การลดลงของฟอสเฟต	68.52±11.4	66.97±9.26	NS
ปริมาณฟอสเฟตทั้งหมดที่ถูกกำจัดในการฟอกเลือด (มิลลิกรัม)	1.28±0.34	1.25±0.51	NS
อัตราการกำจัดของฟอสเฟต (มิลลิตรต่อนาที)	384.45±10.71	413.37±10.45	NS

ความเพียงพอของการฟอกเลือด

ความเพียงพอของการฟอกเลือดที่วัดการกำจัด urea ด้วยวิธี single-pool Kt/V (spKt/V) พบว่า Mid-dilution on-line HDF มีค่า 2.55 ± 0.47 ไม่มีความแตกต่างจาก Post-dilution on-line HDF ซึ่ง มีค่าเท่ากับ 2.49 ± 0.58 ($p = 0.708$)

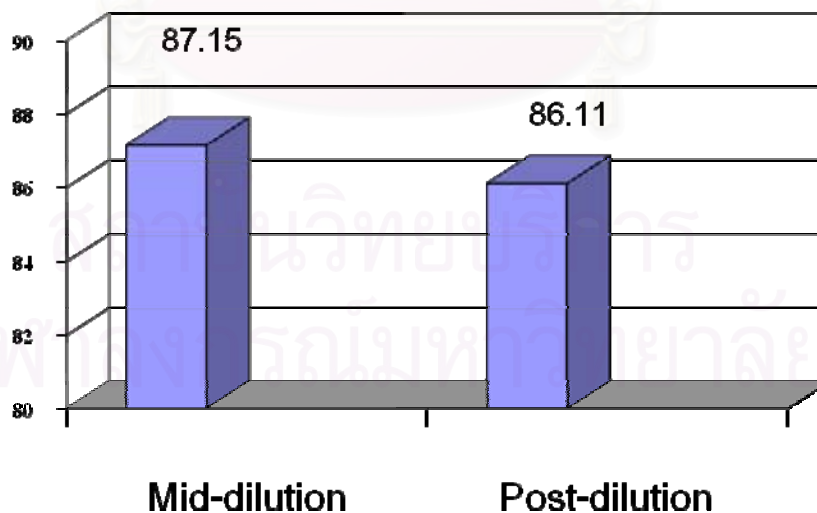
(spKt/V)



รูปที่ 30 ค่า single-pool Kt/V ของการฟอกเลือดแต่ละวิธี
อัตราการลดลงของสารยูเรีย

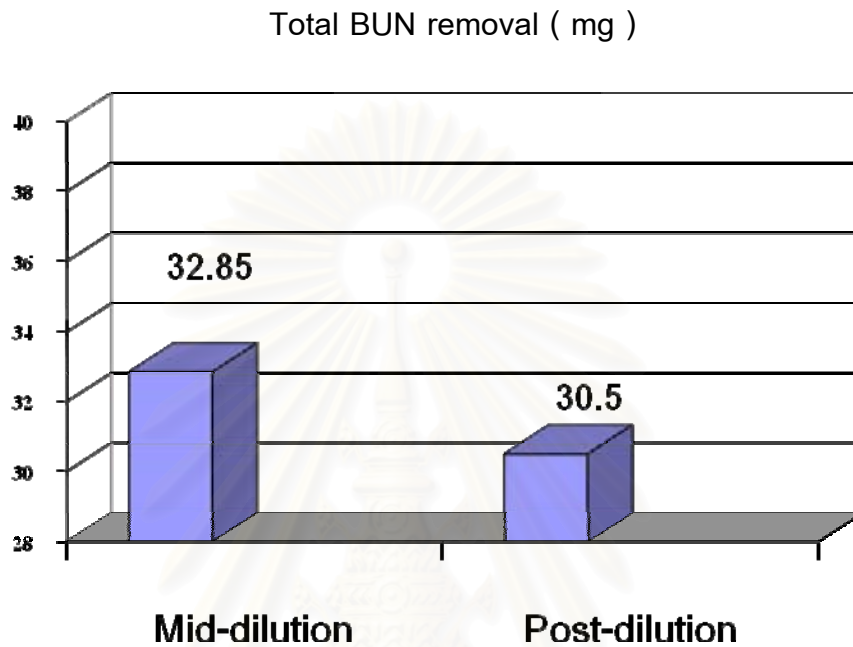
อัตราการลดลงของสารยูเรีย (Urea Reduction Ratio) พบว่า Mid-dilution on-line HDF มีค่าร้อยละ 87.15 ± 4.29 ไม่มีความแตกต่างจาก Post-dilution on-line HDF ซึ่งมีค่าเท่ากับ ร้อยละ 86.11 ± 4.47 ($p = 0.42$)

Urea reduction ratio (URR , %)



รูปที่ 31 ค่า Urea Reduction Ratio (URR) ของการฟอกเลือดแต่ละวิธี

ปริมาณการขจัดของยูเรียใน mid-dilution เท่ากับ 32.85 ± 10.74 มิลลิกรัม ซึ่งไม่แตกต่างกับ post-dilution ที่มีค่าการขจัดเท่ากับ 30.5 ± 6.02 มิลลิกรัม ($p = NS$)

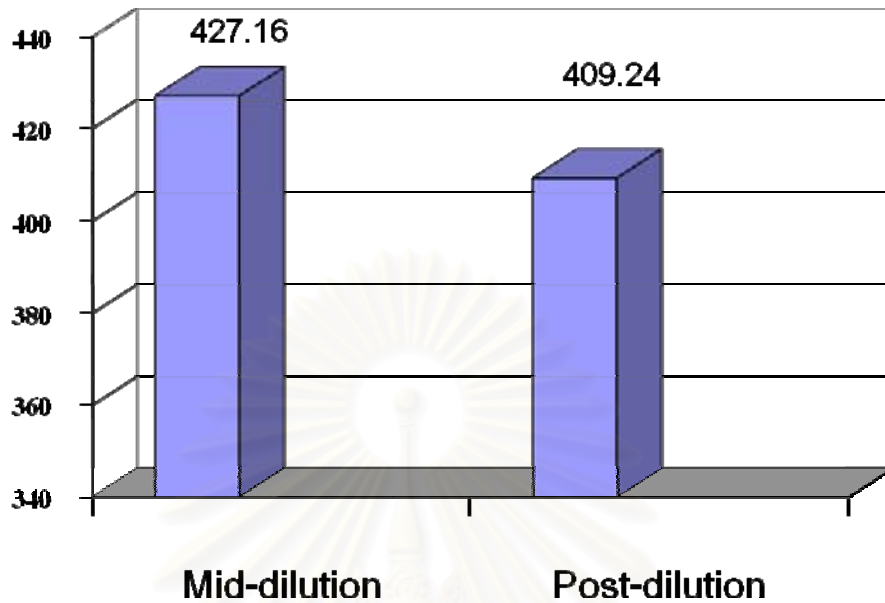


รูปที่ 32 ค่า Total BUN removal ของการฟอกเลือดแต่ละวิธี

อัตราการขจัดของยูเรีย

อัตราการขจัดของยูเรียใน mid-dilution เท่ากับ 427.16 ± 73.53 มิลลิลิตรต่ออนาที ซึ่งไม่แตกต่างกับ post-dilution ที่มีค่าการขจัดเท่ากับ 409.24 ± 39.25 มิลลิลิตรต่ออนาที ($p = NS$)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



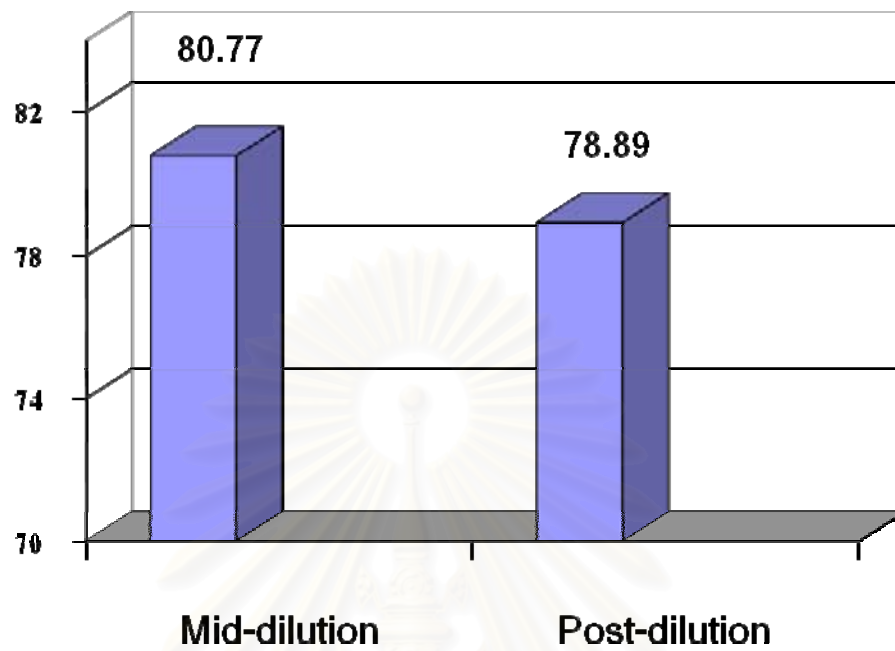
รูปที่ 33 ค่า BUN clearance ของการฟอกเลือดแต่ละวิธี

อัตราการลดลงของสารครีเอตินีน

อัตราการลดลงของสารครีเอตินีน (Creatinine Reduction Ratio) พบว่า Mid-dilution on-line HDF มีค่าเท่ากับร้อยละ 80.77 ± 3.95 ไม่มีความแตกต่างจาก Post-dilution on-line HDF ซึ่งมีค่าเท่ากับร้อยละ 78.89 ± 3.22 ($p = NS$) (รูปที่ 34)

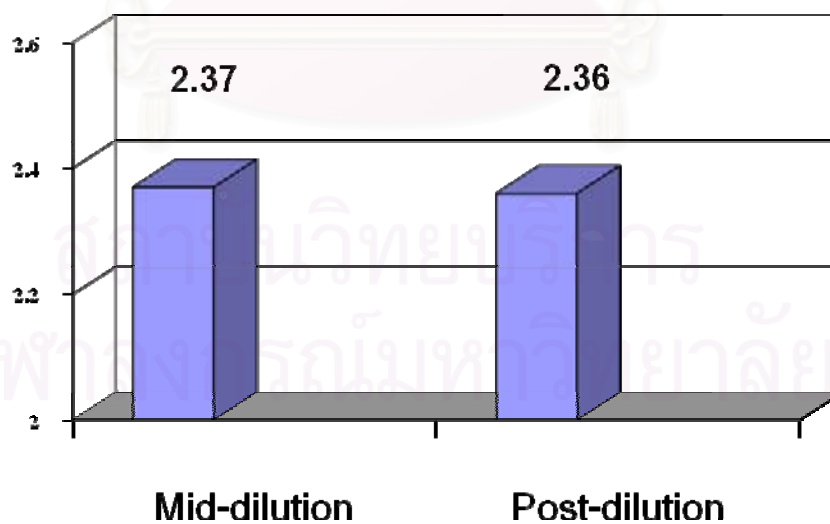
ปริมาณสารครีเอตินีนที่ถูกขจัดออกทั้งหมด ใน Mid-dilution on-line HDF มีค่า 2.37 ± 0.49 มิลลิกรัม ซึ่งไม่มีความแตกต่างจาก Post-dilution on-line HDF ซึ่งมีค่าเท่ากับ 2.36 ± 0.53 มิลลิกรัม ($p = NS$) (รูปที่ 35)

ถ้าวัด Creatinine clearance พบว่า Mid-dilution on-line HDF มีค่าเท่ากับ 319.47 ± 41.57 มิลลิลิตรต่อนาที ไม่แตกต่างกับ Post-dilution on-line HDF 324.43 ± 36.76 มิลลิลิตรต่อนาที ($p = NS$) (รูปที่ 36)

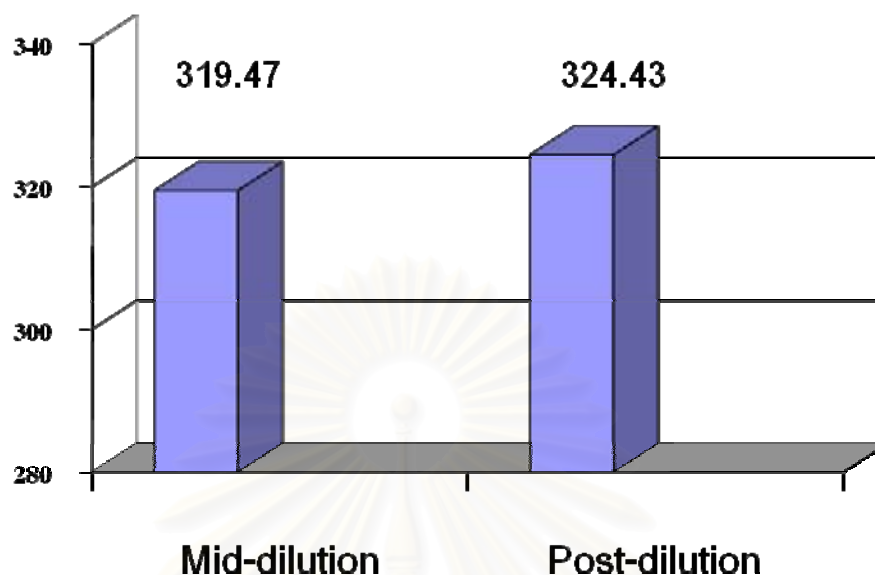


รูปที่ 34 ค่า creatinine reduction ratio ของการฟอกเลือดแต่ละวิธี

Total creatinine removal (mg)



รูปที่ 35 ค่า total creatinine removal ของการฟอกเลือดแต่ละวิธี



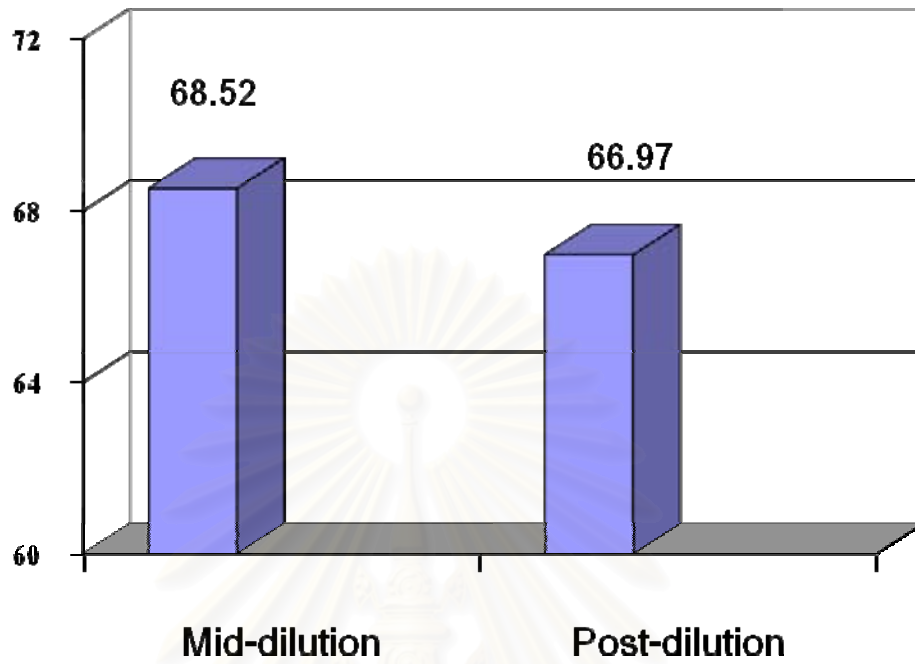
รูปที่ 36 ค่า creatinine clearance ของการฟอกเลือดแต่ละวิธี

การขจัดฟอสเฟต

อัตราการลดลงของฟอสเฟตใน Mid-dilution on-line HDF มีค่าเท่ากับร้อยละ 68.52 ± 11.4 ซึ่งไม่แตกต่างจากการฟอกเลือดแบบ Post-dilution on-line HDF ที่มีค่าเท่ากับร้อยละ 66.97 ± 9.26

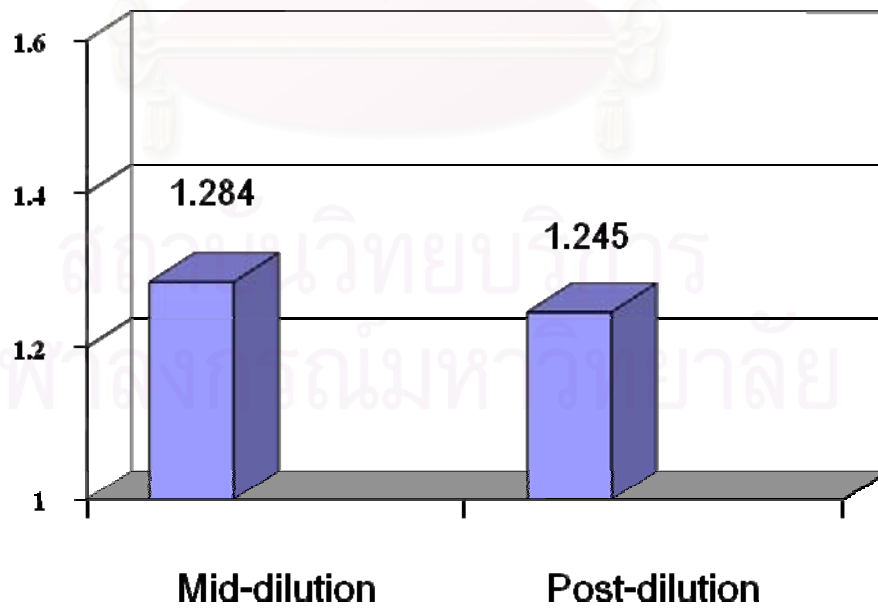
Mid-dilution on-line HDF สามารถขจัดฟอสเฟตในการฟอกเลือดทั้งสิ้น 1.284 ± 0.34 มิลลิกรัม ซึ่งไม่แตกต่างจากการฟอกเลือดแบบ Post-dilution on-line HDF ที่มีค่าการขจัด 1.245 ± 0.51 มิลลิกรัม

การฟอกเลือดแบบ Mid-dilution on-line HDF มีค่าการขจัดฟอสเฟต 384.45 ± 107.08 มิลลิลิตรต่ออนาที ไม่แตกต่างจากการฟอกเลือดแบบ Post-dilution on-line HDF ที่มีค่าการขจัด 413.37 ± 10.45 มิลลิลิตรต่ออนาที

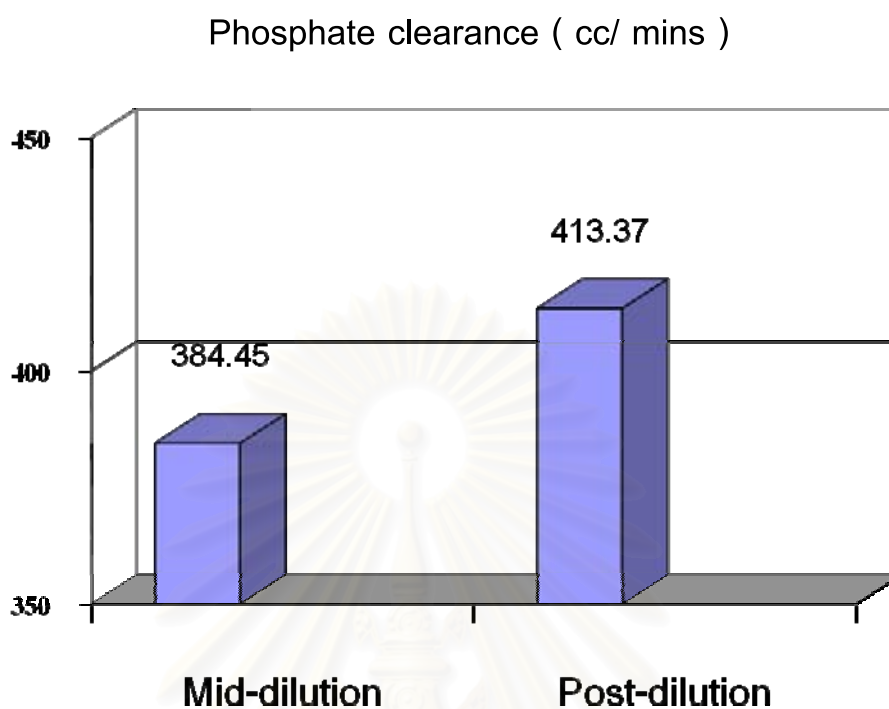


รูปที่ 37 เปอร์เซ็นต์การลดลงของฟอสเฟตในการฟอกเลือดแต่ละวิธี

Total phosphate removal (mg)



รูปที่ 38 ปริมาณของการกำจัดฟอสเฟตในการฟอกเลือดแต่ละวิธี



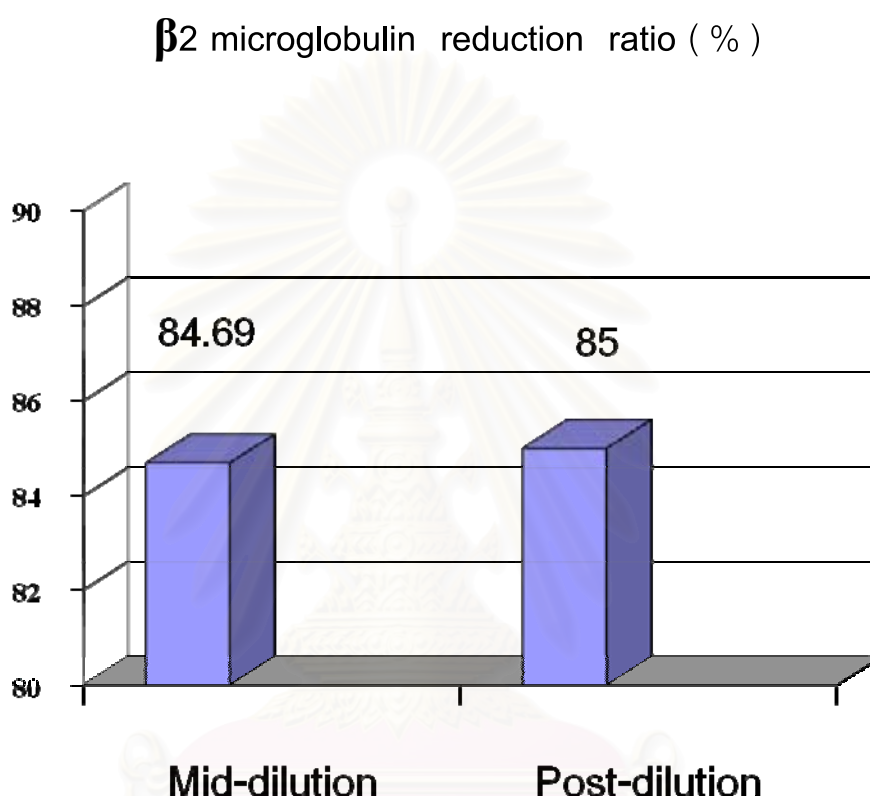
รูปที่ 39 การขจัดฟอสเฟตในการฟอกเลือดแต่ละวิธี

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

β2 microglobulin

ข้อมูล	Mid-dilution	Post-dilution	p-value
เปอร์เซ็นต์การลดลงของ β2 microglobulin	84.69±3.72	85±3.77	NS
อัตราการกำจัดของ β2 microglobulin ใน 10 นาทีแรก หลังฟอกเลือด (มิลลิกรัมต่อนาที)	302± 69	264± 46	NS
ปริมาณของ β2 microglobulin ทั้งหมดที่ถูกกำจัดในการฟอกเลือด (มิลลิกรัม)	215.50±42.74	233.57±37.27	NS
ปริมาณของ β2 microglobulin ที่ถูกกำจัดด้วยการแพร่และการพาในการฟอกเลือด (มิลลิกรัม)	160.1±41.05	165.42±29.96	NS
ปริมาณของ β2 microglobulin ที่ถูกกำจัดด้วยการดูดซับ ในการฟอกเลือด (มิลลิกรัม)	55.4±22.23	71.10±26.79	NS
เปอร์เซ็นต์การดูดซับของ B2 microglobulin	0.24±0.12	0.30±0.07	NS
อัตราการกำจัด B2 microglobulin ทั้งหมดในรูปของ plasma water	143.63±17.39	156.50±19.71	NS
อัตราการกำจัด B2 microglobulin ด้วยการแพร่และพา ในรูปของ plasma water	111.59±23.00	111.59±17.67	NS
อัตราการกำจัด B2 microglobulin ด้วยการดูดซับ ในรูปของ plasma water	36.16±21.76	53.52±17.39	NS
ปริมาณโปรตีนที่สูญเสียในระหว่างฟอกเลือด(กรัม)	3.09±1.44	4.74±1.71	p (mid, post) = 0.04

ในแง่อัตราการลดลงของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน ($\beta 2$ microglobulin reduction ratio) พบว่า Mid-dilution on-line HDF มีค่าเท่ากับร้อยละ 84.69 ± 3.72 ซึ่งไม่ต่างกับ Post-dilution on-line HDF ซึ่งมีค่าเท่ากับร้อยละ 85.0 ± 3.77 ($p = NS$)

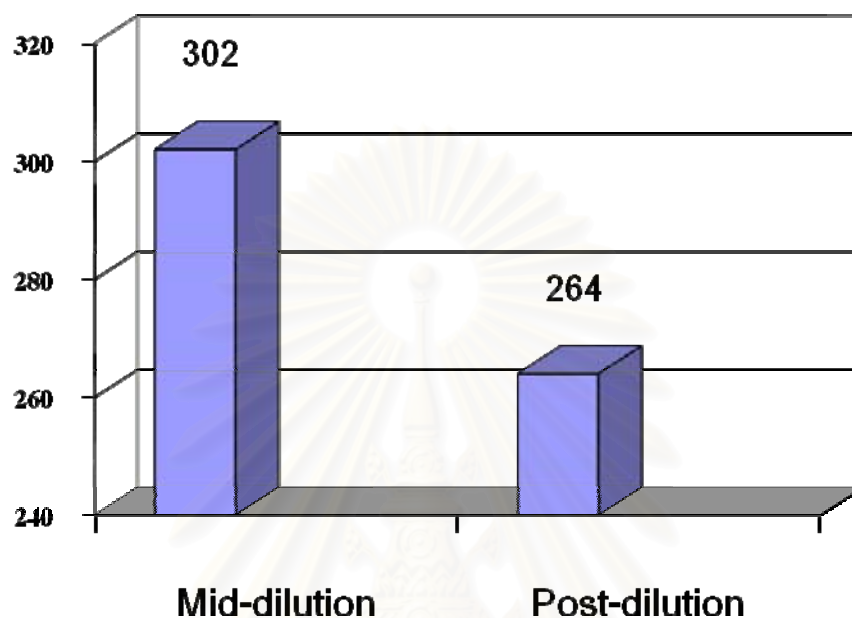


รูปที่ 40 อัตราการลดลงของสาร $\beta 2$ microglobulin ($\beta 2$ microglobulin reduction ratio) ในการฟอกเลือดแต่ละวิธี

การขจัดสาร $\beta 2$ microglobulin เฉลี่ยในการฟอกเลือดแต่ละครั้ง

ถ้าวัด $\beta 2$ microglobulin clearance ในช่วง 10 นาทีแรก ด้วยวิธีวัดการขจัดโดยตรงทางด้านเลือด (Instantaneous clearance) พบว่า Mid-dilution on-line HDF มีค่า $\beta 2$ microglobulin clearance (302 ± 69 มิลลิลิตรต่ออนาที) ซึ่งมากกว่า Post-dilution on-line HDF (264 ± 46 มิลลิลิตรต่ออนาที) เล็กน้อย โดยค่าที่ได้ไม่แตกต่างกันทางสถิติ ($p = NS$)

β 2 microglobulin clearance in first 10 minutes (cc/mins)

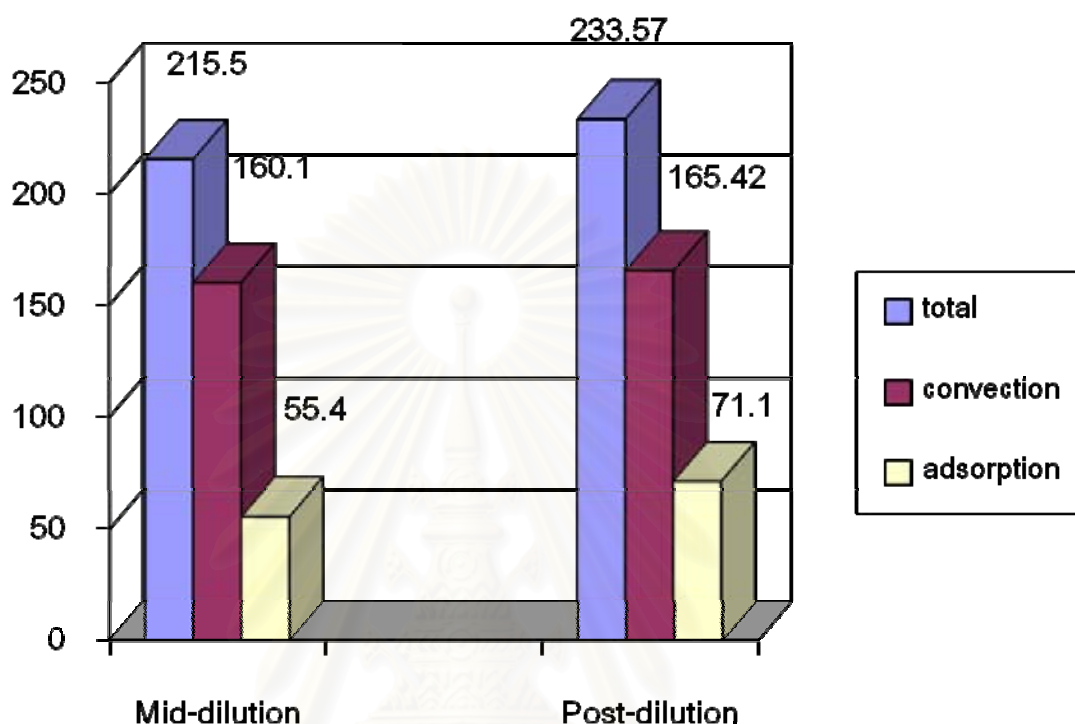


รูปที่ 41 การขจัดสาร β 2 microglobulin ในการฟอกเลือดแต่ละวิธีแสดงในรูปของ β 2 microglobulin clearance in first 10 minutes

Mid-dilution on-line HDF มีการขจัดสาร β 2 microglobulin ในการฟอกแต่ละครั้งที่วัดด้วยวิธีของวัด area under curve (AUC) เท่ากับ 215.50 ± 42.74 มิลลิกรัม ซึ่งไม่แตกต่างจาก Post-dilution on-line HDF มีค่าเท่ากับ 233.57 ± 37.27 มิลลิกรัม ($p = NS$) เมื่อพิจารณาเฉพาะการขจัดที่เกิดจากการแพร่และการพา (dialysate removal) ที่ใช้วิธีของวัด area under curve (AUC) พบว่า Mid-dilution on-line HDF มีค่าการขจัด 160.10 ± 41.05 มิลลิกรัมซึ่งไม่แตกต่างจาก Post-dilution on-line HDF ที่มีค่าการขจัด 165.42 ± 29.96 มิลลิกรัม ($p = NS$)

การขจัดที่เกิดจากการดูดซับของตัวกรอง (adsorptive removal) พบว่า Mid-dilution on-line HDF มีค่าการขจัด 55.40 ± 22.23 มิลลิกรัม ซึ่งไม่แตกต่างจาก Post-dilution on-line HDF ที่มีค่าการขจัด 71.10 ± 26.77 มิลลิกรัม ($p = NS$) ถ้าคิดเป็นร้อยละในการดูดซับของตัวกรอง (% absorption) ใน Mid-dilution on-line HDF เท่ากับ 24 ± 12 ซึ่งไม่ต่างจาก Post-dilution on-line HDF ที่มีค่าเท่ากับ 30 ± 7 ($p = NS$)

β 2 microglobulin removal (AUC , mg)



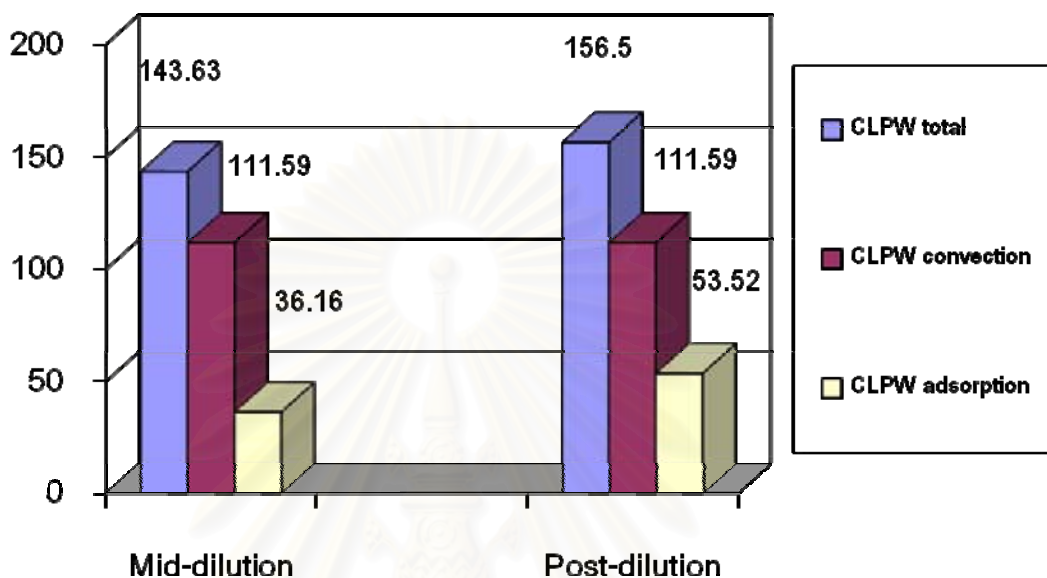
รูปที่ 42 การขจัดสาร β 2 microglobulin ในการฟอกเลือดแต่ละวิธีโดยจำแนกเป็นการขจัดโดยการแพร่ร่วมกับการพา (dialysate removal) การดูดซับ (adsorptive removal) และการขจัดรวม (total removal)

ส่วนค่า total plasma water clearance ของ β 2 microglobulin ในการฟอกเลือดแบบ Mid-dilution on-line HDF มีค่าเท่ากับ 143.63 ± 17.39 มิลลิลิตรต่อนาที ซึ่งไม่ต่างกับ Post-dilution on-line HDF ที่มีค่าเท่ากับ 156.50 ± 19.71 มิลลิลิตรต่อนาที ($p = NS$)

ค่า convection plasma water clearance ของ β 2 microglobulin ในการฟอกเลือดแบบ Mid-dilution on-line HDF มีค่าเท่ากับ 111.59 ± 23.0 มิลลิลิตรต่อนาที ซึ่งไม่ต่างกับ Post-dilution on-line HDF ที่มีค่าเท่ากับ 111.59 ± 17.67 มิลลิลิตรต่อนาที ($p = NS$)

ค่า adsorption plasma water clearance ของ β 2 microglobulin ในการฟอกเลือดแบบ Mid-dilution on-line HDF มีค่าเท่ากับ 36.16 ± 21.76 มิลลิลิตรต่อนาที ซึ่งไม่ต่างกับ Post-dilution on-line HDF ที่มีค่าเท่ากับ 53.52 ± 17.39 มิลลิลิตรต่อนาที ($p = NS$)

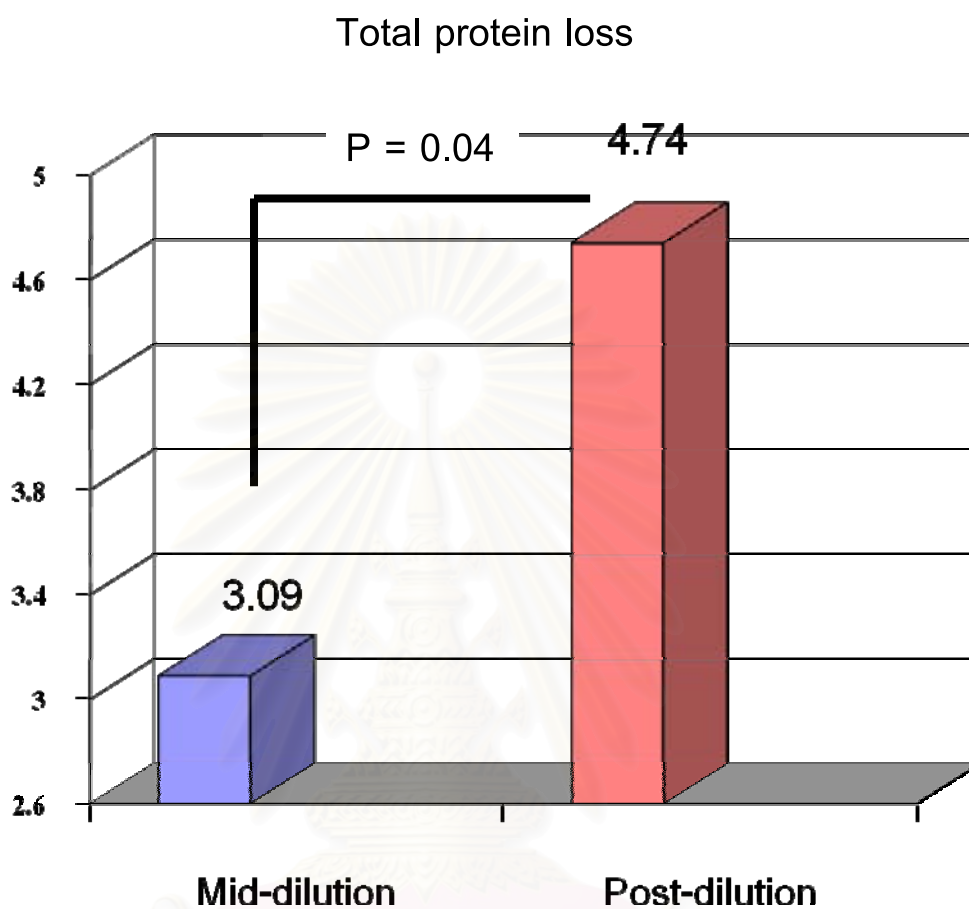
CLPW β 2 microglobulin clearance (cc/min)



รูปที่ 43 การขจัดสาร β 2 microglobulin ในการฟอกเลือดแต่ละวิธีโดยจำแนกเป็น CLPW total , convection และ adsorptive clearance

ปริมาณการสูญเสียของโปรตีนในระหว่างการฟอกเลือด

Mid-dilution on-line HDF มีการสูญเสียโปรตีนในการฟอกเลือดทั้งสิ้น 3.09 ± 1.44 กรัม ซึ่งน้อยกว่าจากการฟอกเลือดแบบ Post-dilution on-line HDF ที่มีสูญเสียโปรตีนถึง 4.74 ± 1.71 กรัม ($p = 0.04$)



รูปที่ 44 ปริมาณ โปรตีนที่สูญเสียในระหว่างฟอกเลือดด้วยวิธีต่าง ๆ

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 5

สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

อภิปรายผลการวิจัย

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาส่วนใหญ่อยู่ในวัยกลางคนมีอายุเฉลี่ย 59.5 ปี ในสัดส่วนของผู้หญิงมากกว่าผู้ชาย เริ่มฟอกเลือดมาระยะเวลาหนึ่งโดยมีค่าเฉลี่ย 6.75 ปี การฟอกเลือดแบบ On-line HDF ซึ่งใช้หลักการของการแพร่ (diffusion) และการพา (convection) ในการขจัดสารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน โดยวิธีการฟอกเลือดของผู้ป่วยเดิมเป็นแบบ High-flux hemodialysis 2 ราย และแบบ On-line pre-dilution HDF 10 ราย โดยทุกคน ฟอกสัปดาห์ละ 3 ครั้ง และเนื่องจากการศึกษานี้เป็นการศึกษาระยะสั้นโดยวัด instantaneous clearance ซึ่งเป็นการวัดการขจัดของสารโดยตรงจาก blood side และการวัดปริมาณการขจัดโดยตรงของสารผ่านทางน้ำยา dialysate ดังนั้นวิธีการฟอกเลือดเดิมจึงไม่น่าจะส่งผลต่อการศึกษา

สาเหตุของไตวายเรื้อรังแตกต่างกันออกไปโดยมีเหตุจากเบาหวานมากที่สุดคิดเป็นร้อยละ 33.3 vascular access ส่วนใหญ่เป็น AV fistula โดยผู้ป่วยทุกรายสามารถเปิดความเร็วของเส้นเลือด (blood flow rate) ได้มากกว่า 400 มิลลิลิตรต่อนาที จึงทำให้สามารถให้สารนำทดแทนแบบหลังตัวกรอง (post dilution) ได้ขนาดค่อนข้างสูงคือ 120 มิลลิลิตรต่อนาที โดยไม่มีข้อจำกัดในแง่อัตราการเติมสารน้ำในตัวกรอง เพื่อไม่ให้สัดส่วนของสารน้ำกับอัตราการไหลของเลือดซึ่งก็คือค่า filtration rate (FF) มากกว่าร้อยละ 25 ของอัตราความเร็วของเส้นเลือด รวมทั้งในด้านของความเข้มข้นของเลือดที่ไม่สูงเกินไป ซึ่งอาจส่งผลต่อความดันภายในตัวกรอง (TMP) ที่อาจจะสูงจนเป็นอันตรายต่อตัวกรอง แต่จะเห็นว่าค่า TMP ไม่แตกต่างกับใน mid-dilution เนื่องจากใน mid-dilution เราเติมสารน้ำสูงถึง 300 มิลลิลิตรต่อนาที ซึ่งเป็นตัวเลขที่ได้ใช้ข้อมูลของ นพ. นี้อต และคณะที่ได้ทำการศึกษาเป็น pilot study ร่วมกับการปรับสารน้ำที่เติมและวัดปริมาณ convection ที่เกิดขึ้นในตัวกรองตัวแรกที่ทำหน้าที่เสมือนเป็น post-dilution HDF พบว่าการเติมสารน้ำ 300 มิลลิลิตรต่อนาที เป็นปริมาณที่ทำให้มีปริมาณของ convection ได้มากที่สุด จึงได้เลือกที่จะเติมสารน้ำ 300 มิลลิลิตรต่อนาที ในการฟอกเลือดแบบ mid-dilution ส่วนข้อมูลพื้นฐานอื่นๆของการฟอกเลือดทั้งสองวิธีไม่มีความแตกต่างกัน

ระดับของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินก่อนการฟอกเลือดมีค่าประมาณ 20-22 มิลลิกรัมต่อลิตร ซึ่งมีค่าน้อยกว่าการศึกษาก่อนหน้านี้เช่นจากการศึกษาของ Shinzato และคณะ⁷⁷ ในประเทศญี่ปุ่น ซึ่งผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการฟอกเลือดแบบ conventional low-flux hemodialysis มีระดับของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน ก่อนการฟอกเลือด 50.6 – 58.4 มิลลิกรัมต่อลิตร ส่วนการศึกษาอื่น ๆ ที่ทำในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดแบบ High-flux hemodialysis เช่น จากการศึกษารายของ Ward และคณะ⁵² มีค่า 28 - 30 มิลลิกรัมต่อลิตร

การที่ระดับของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินก่อนการฟอกเลือดในการศึกษาของเรา มีค่าน้อยกว่าการศึกษาอื่นเนื่องจากผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา ส่วนใหญ่ได้รับการฟอกเลือดมาไม่นานนัก อายุที่เริ่มฟอกเลือดไม่มาก รวมถึงมีผู้ป่วยที่การฟอกเลือดเดิมเป็นแบบ On-line pre-dilution HDF ซึ่งมีความสามารถในการขจัดสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินสูงอยู่แล้วถึง 10 ใน 12 ราย ส่วนอีก 2 รายก็ฟอกเลือดแบบ high-flux HD ซึ่งก็สามารถขจัดสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินได้ดีพอสมควร

ผลการศึกษาพบว่า On-line HDF ของทั้ง 2 วิธีมีการขจัดสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินโดยรวม (total removal) ไม่แตกต่างกัน คือ 215.50 ± 42.74 มิลลิกรัม ใน mid-dilution และ 233.57 ± 37.27 มิลลิกรัม ใน post-dilution โดยเมื่อพิจารณาเฉพาะการขจัดที่เกิดจากการแพร่ และการพา (dialysate removal) มีค่าเท่ากับ 160.10 ± 41.05 มิลลิกรัมใน mid-dilution และ 165.42 ± 29.96 มิลลิกรัมใน post-dilution ส่วนการขจัดที่เกิดจากการดูดซับของตัวกรอง (adsorptive removal) พบว่า ใน mid-dilution 55.40 ± 22.23 มิลลิกรัม และ 68.15 ± 25.14 มิลลิกรัม ใน post-dilution ซึ่งทั้ง dialysate และ adsorptive removal ของทั้ง 2 วิธีก็ไม่แตกต่างกัน และเปอร์เซ็นต์การดูดซับของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินก็ไม่แตกต่างกันในทั้ง 2 วิธี คือ ร้อยละ 24 ใน mid-dilution และร้อยละ 30 ใน post-dilution

ในด้านของ total plasma water clearance ของ mid-dilution on-line HDF มีค่าการขจัด 143.63 ± 17.39 มิลลิลิตรต่อนาที ซึ่งไม่แตกต่างจาก post-dilution HDF ที่มีค่าการขจัด 156.50 ± 19.71 มิลลิลิตรต่อนาที ส่วนของ convection and diffusion plasma water clearance ของ mid-dilution on-line HDF มีค่าการขจัด 111.59 ± 23.00 มิลลิลิตรต่อนาที ซึ่งไม่แตกต่างจาก post-dilution HDF ที่มีค่าการขจัด 111.59 ± 17.67 มิลลิลิตรต่อนาที และ adsorptive plasma water clearance ของ mid-dilution on-line HDF มีค่าการขจัด 36.16 ± 21.76 มิลลิลิตรต่อนาที ซึ่งไม่แตกต่างจาก post-dilution HDF ที่มีค่าการขจัด 53.32 ± 17.39 มิลลิลิตรต่อนาที

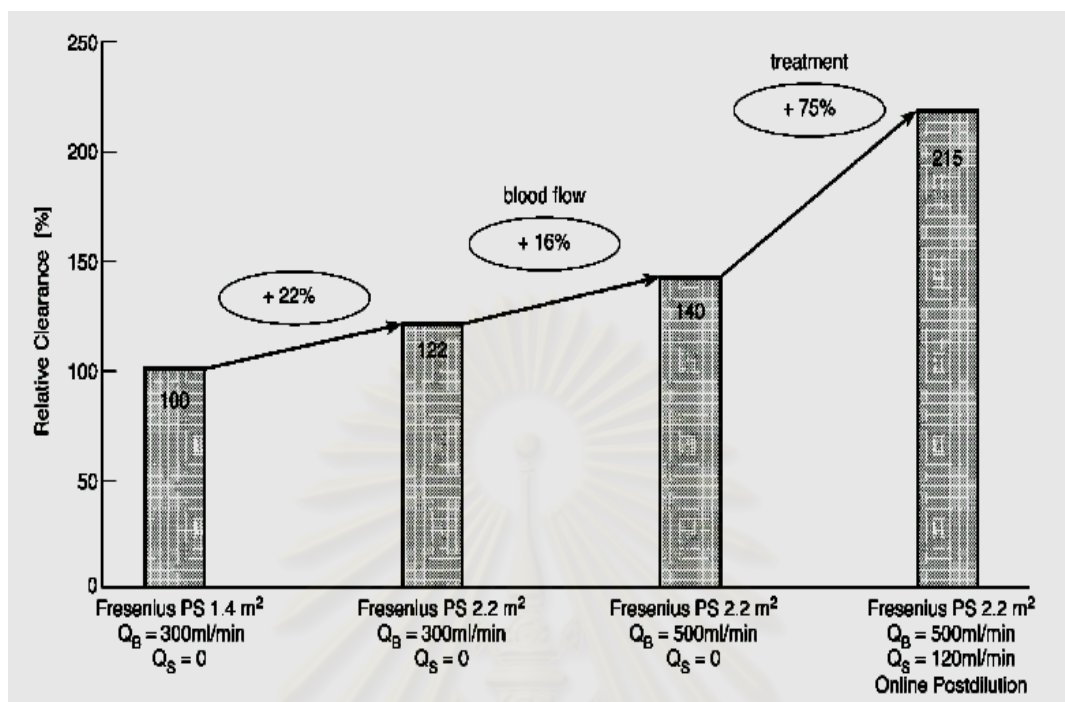
และถ้าวัดค่าการขจัดเฉพาะใน 10 นาทีแรก จะเห็นว่า mid-dilution มีค่าการขจัดที่สูงกว่า post-dilution คือ 302.00 ± 69.00 มิลลิลิตรต่อนาที กับ 264.00 ± 46.00 มิลลิลิตรต่อนาที แต่ค่าที่ได้นั้น ยังไม่พบความแตกต่างกันทางสถิติ

สุดท้ายในส่วนของการลดของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินใน mid-dilution เท่ากับ 84.69 ± 3.72 และ 85.00 ± 3.77 ซึ่งไม่แตกต่างกันทางสถิติ

ซึ่งจะเห็นว่า mid-dilution HDF จะมีค่า $\beta 2$ microglobulin clearance ที่สูงกว่า post-dilution HDF ใน 10 นาทีแรก เนื่องจากการทำระยะแรก ค่าความเข้มข้นของเลือด ยังไม่สูงมากเท่าในระยะหลัง ๆ ที่มีการดึงน้ำออกไปค่อนข้างมากแล้ว ทำให้แรงดันของทั้ง 2 ตัวกรองยังไม่สูงมาก ดังนั้น สัดส่วนของอัตรา convection ที่เกิดขึ้น ระหว่าง 2 ตัวกรอง จะมีค่าประมาณร้อยละ 30 ในตัวกรองตัวแรกที่เปรียบเสมือน post-dilution และ ร้อยละ 70 ในตัวกรองตัวหลังที่เป็น pre-dilution แต่เมื่อทำการฟอกเลือดไปในระยะเวลาหนึ่ง ความดันในตัวกรองเพิ่มขึ้น จากความเข้มข้นของเลือดที่เพิ่มขึ้น ทำให้สัดส่วนของ post-dilution น้อยลง ประสิทธิภาพของ mid-dilution จึงลดลงตามมา ทำให้สุดท้ายดูเหมือนว่า post-dilution HDF จะมีค่าการขจัดสูงกว่า mid-dilution เล็กน้อย ซึ่งไม่มีความสำคัญทางสถิติ

ในทางทฤษฎีพบว่าปัจจัยในการฟอกเลือดแบบ HDF ที่มีผลต่ออัตราการขจัดสารได้แก่ ชนิดของตัวกรอง, พื้นที่ผิวของตัวกรอง, อัตราเร็วของเลือด, อัตราเร็วของน้ำยา dialysate, ปริมาณและตำแหน่งของการเติมสารน้ำ, ระยะเวลาในการฟอกเลือดแต่ละครั้ง โดยพบว่าปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการขจัดสารโมเลกุลใหญ่เช่นสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินที่สำคัญที่สุดคือ ปริมาณและตำแหน่งของการเติมสารน้ำซึ่งก็บ่งบอกถึงการขจัดโดยการแพร่ (convection) นั่นเอง⁷⁸ ส่วนปัจจัยที่มีผลรองลงไปได้แก่ พื้นที่ผิวของตัวกรอง และอัตราการไหลของเลือด ดังแสดงในรูปที่ 45

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 45 แสดงปัจจัยที่มีผลต่อการกำจัดสารเบต้าทูโมโครโกลบูลินในการฟอกเลือดแบบ Hemodiafiltration ซึ่งได้แก่ พื้นที่ผิวของตัวกรอง, อัตราเร็วของเลือด และปัจจัยด้านวิธีการให้และปริมาณสารน้ำ โดยในรูปแบบเป็นการให้สารน้ำแบบ post dilution

จากการศึกษาพบว่าตัวแปรสำคัญที่สุดที่มีผลต่อการกำจัดสารเบต้าทูโมโครโกลบูลินซึ่งคืออัตราการให้สารน้ำเฉลี่ย (replacement fluid rate) ของทั้ง 2 วิธีนี้ แตกต่างกันคือ 70.58 ± 4.28 ลิตร และ 27.88 ± 2.97 ลิตร ($p < 0.05$) แต่เนื่องจากจากการศึกษา Detlef H และคณะ^{73,74} ที่ได้เปรียบเทียบการกำจัดของสารเบต้าทูโมโครโกลบูลินในการฟอกเลือดแบบ mid-dilution HDF โดยเติมสารน้ำ 200 มิลลิลิตรต่อนาที และ post-dilution HDF ที่เติมสารน้ำ 100 มิลลิลิตรต่อนาที กลับพบว่า mid-dilution มีค่าการกำจัดสารเบต้าทูโมโครโกลบูลินที่สูงกว่า post-dilution HDF อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)

ซึ่งข้อมูลที่ได้นั้นแตกต่างจากข้อมูลของการศึกษาของเรา ซึ่งคาดว่าอาจมี 2 ปัจจัยหลักมาเกี่ยวข้องคือปัจจัยแรก เรื่องของตัวกรองที่ใช้ เนื่องจากการศึกษาของเรา เลือกใช้ตัวกรอง Diapes 2 ตัวมาต่อแบบอนุกรมกัน แล้วเติมสารน้ำตรงกลางระหว่างตัวกรอง ส่วนการศึกษาของ Detlef H และคณะ^{73,74} ได้ใช้ตัวกรองสำเร็จรูปสำหรับที่ผลิตมาเฉพาะ เพื่อทำการฟอกเลือดแบบ mid-dilution โดยตรง คือ OLpur MD 190 hemodiafilter ซึ่งอาจมีข้อแตกต่างกันในเรื่องของสัดส่วนของสารน้ำที่จะเติมในส่วนของ pre-dilution และ post-dilution

จากข้อมูลของการศึกษานี้ ปรากฏว่าสัดส่วนของ post-dilution ค่อนข้างน้อยแค่ร้อยละ 30 ในขณะที่ข้อมูลของ นพ.น๊อต และคณะที่ได้ทำ pilot study โดยใช้ตัวกรองของ Fresenius ชนิด F80 ซึ่งมีสัดส่วนของ post-dilution สูงถึงร้อยละ 55 แต่คิดเป็นปริมาณของสารน้ำ 80 ซีซีต่อนาที เท่ากัน แต่ที่แตกต่างชัดเจนคือพื้นที่ผิวตัวกรอง ซึ่งข้อมูลของ นพ.น๊อต และคณะใช้ตัวกรองที่มีพื้นที่ผิว โดยรวม 3.6 ตารางเมตรซึ่งมากกว่าที่ใช้ในการศึกษาของเรา ส่วนของตัวกรอง OLpur MD 190 hemodiafilter นั้นไม่ได้บอกรายละเอียดของอัตราส่วนตรงจุดนี้ และอีกปัจจัยหนึ่งที่อาจเป็นสาเหตุ คือปริมาณสารน้ำที่เติมแตกต่างกัน กล่าวคือ ในส่วนของ Detlef H และคณะ^{73, 74} เติมสารน้ำ 200 มิลลิลิตรต่อนาที และ post-dilution HDF ที่เติมสารน้ำ 100 มิลลิลิตรต่อนาที ส่วนของการศึกษาของเราเติมสารน้ำ 300 มิลลิลิตรต่อนาที และ post-dilution HDF ที่เติมสารน้ำ 120 มิลลิลิตรต่อนาที ซึ่งอาจเป็นไปได้ว่าสารน้ำที่เราเติมมากขึ้นใน mid-dilution กลับไปทำให้ความเข้มข้นของเลือดเจือจาง ส่งผลให้ประสิทธิภาพของ mid-dilution ลดลง

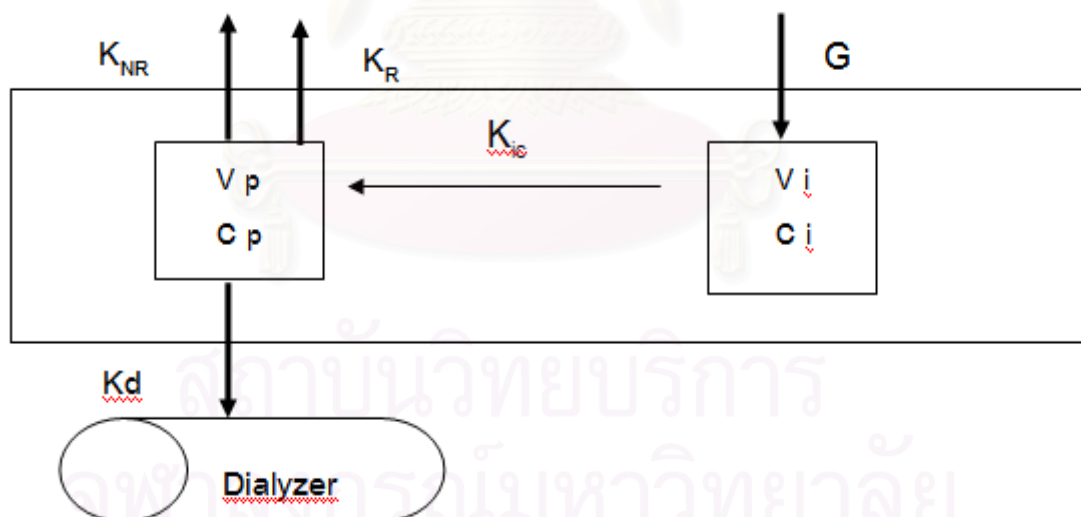
เนื่องจากการศึกษานี้ได้ลองวัดปริมาณสารน้ำในส่วนของการ convection เพิ่มเติม หลังจากเก็บข้อมูลผู้ป่วยเสร็จสิ้นแล้วด้วยเครื่อง HD 01 พบว่าสารน้ำที่เติมตั้งแต่ 200 มิลลิลิตรต่อ นาทีขึ้นไป ปริมาณในส่วนของการ convection ไม่ได้เพิ่มตามปริมาณสารน้ำที่เพิ่มขึ้น ซึ่งอาจเป็นเพราะ ตัวกรองที่ใช้เป็นตัวกรองขนาดเล็กทำให้มีความดันในตัวกรองค่อนข้างมาก สารน้ำส่วนใหญ่จึงไปที่ตัวกรองตัวหลัง ซึ่งสารน้ำจะเคลื่อนที่ไปตามแนวโน้มถ่วงของโลก รวมถึงทิศทางการไหลของเลือดที่เป็นไปในทิศทางเดียวกัน ต่างกับสารน้ำที่เติมในตัวกรองตัวบน ที่เปรียบเสมือนตัวกรองที่เป็น post-dilution การเติมสารน้ำจะต้านทั้งแนวโน้มถ่วงของโลกและทิศทางการไหลของเลือด จึงทำให้สัดส่วนของ post-dilution ต่อ pre-dilution ลดลง และส่งผลต่อประสิทธิภาพของ mid-dilution HDF ที่จะลดลงตามมาด้วย

ส่วนปัจจัยอื่นที่สำคัญได้แก่ พื้นที่ผิวตัวกรองซึ่งในการศึกษานี้กำหนดให้ใช้ตัวกรองชนิด polyethersulfone Diapes ขนาดพื้นที่ผิว 1.1 ตารางเมตร 2 ตัวต่อกันแบบอนุกรม (มีพื้นที่ผิวรวม 2.2 ตารางเมตร) ในการฟอกเลือดแบบ mid-dilution และ polyethersulfone Diapes ขนาดพื้นที่ผิว 2.1 ตารางเมตร จำนวน 1 ตัว จะเห็นว่าทั้ง 2 วิธี ใช้ตัวกรองที่มีพื้นที่ผิวรวมเท่ากัน เพื่อขจัดปัจจัยในเรื่องของพื้นที่ผิวในการกรองซึ่งมีผลต่อค่าการขจัดสารเบต้าไมโครโกลบูลิน

เมื่อเทียบกับจากการศึกษาของ นพ.อัญชนะ พานิช⁵³ ที่พบว่าอัตราการขจัดของสาร $\beta 2$ microglobulin จากการฟอกเลือดแบบ on-line HDF, post-dilution เมื่อให้สารน้ำทดแทน 125 มิลลิลิตรต่อนาที อัตราการขจัดโดยเฉลี่ย 124.53 ± 4.39 มิลลิลิตรต่อนาที และการศึกษาของนพ.น๊อต เตชะวัฒน์นรรณนา พบว่าอัตราการขจัดของสาร $\beta 2$ microglobulin จากการฟอกเลือดแบบ on-line

HDF ,mid-dilution เมื่อให้สารน้ำทดแทน 200 มิลลิลิตรต่อนาที อัตราการขจัดโดยเฉลี่ยเท่ากับ 140.72 ± 6.07 มิลลิลิตรต่อนาที โดยจะเห็นว่าการศึกษาของเรามีค่าการขจัดที่สูงกว่า ซึ่งคาดว่าใน ส่วนของชนิดตัวกรองและพื้นที่ผิวตัวกรองน่าจะเป็นปัจจัยที่หลักที่สามารถอธิบายได้กล่าวคือ การศึกษาของทั้ง 2 คนใช้ตัวกรองของ Fresenius F80 ที่เป็น polysulfone ที่มีพื้นที่ผิวรวม 1.8 ตาราง เมตร ในการศึกษาของนพ.อัญชนะ พานิช และ 3.6 ตารางเมตรในการศึกษาของนพ.น๊อต เตชะวัฒน์ วรธนา โดย polysulphone มีค่า sieving coefficient ของ $\beta 2$ microglobulin = 0.5-0.65 ในขณะที่ การศึกษานี้ใช้ตัวกรอง Diapes ที่เป็น polyethersulfone ที่มีพื้นที่ผิวรวม 2.1 - 2.2 ตารางเมตร และมี ค่า sieving coefficient ของ $\beta 2$ microglobulin ที่มากกว่าคือ 0.99 รวมทั้งมีค่า KUF ที่มากกว่าเกือบ เท่าตัวคือ 100 เทียบกับ 55

และอีกเหตุผลหนึ่งเกิดจากคุณสมบัติทางจลศาสตร์ของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินเองซึ่ง ประกอบด้วยหลาย compartment อย่างน้อย two - compartment model ก็สามารถอธิบาย การเปลี่ยนแปลงระดับของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินในขณะที่ทำการฟอกเลือด ในด้านของการ เคลื่อนย้ายของโมเลกุลเบต้าทูไมโครโกลบูลิน ระหว่าง interstitial และ plasma compartment ดังแสดงในรูปที่ 4



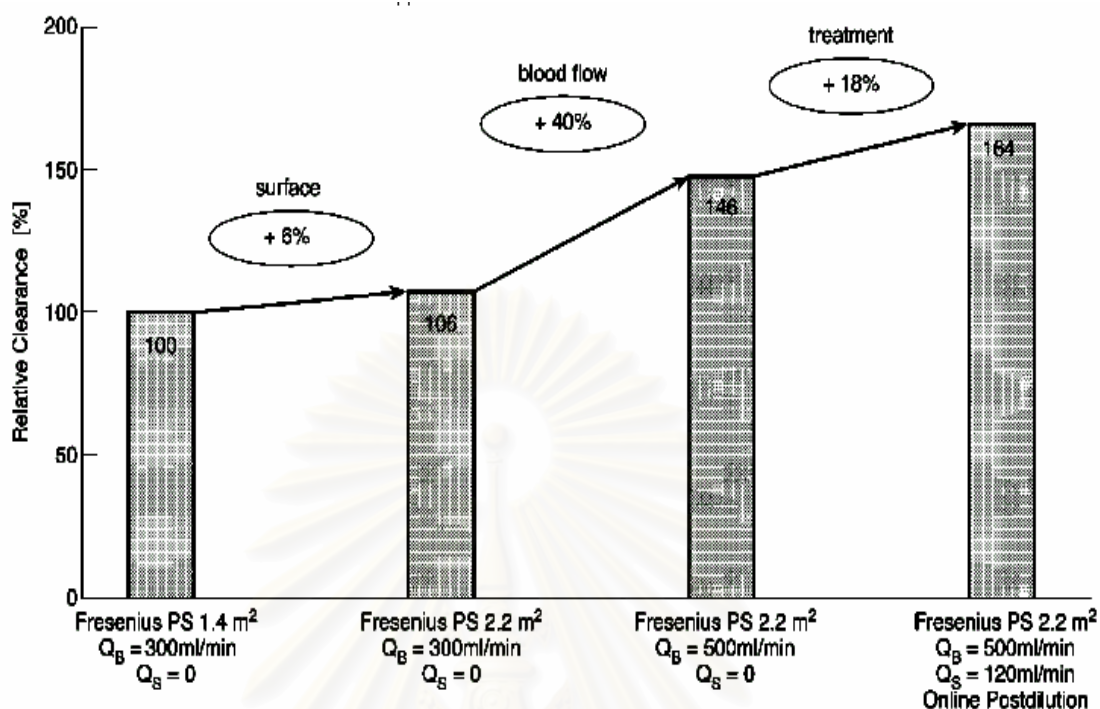
รูปที่ 4 แสดง two-compartment model ของ extracellular compartment ซึ่งประกอบด้วย V_p (plasma volume) , V_i (interstitial volume) และ C_p (plasma concentration of $\beta 2$ microglobulin) , C_i (interstitial concentration of $\beta 2$ microglobulin) และต้องอาศัย intercompartment mass transfer coefficient or clearance (K_{ic}) ส่วน G คือ $\beta 2$ microglobulin generation into interstitial compartment และ clearance by renal (K_R) , nonrenal (K_{NR}) and dialyzer clearance (K_d)

ซึ่งการที่สารเบต้าทูไมโครโกลบูลินมีหลาย compartment นั้นมีผลทำให้ในช่วงแรก มีอัตราการขจัดสารที่สูงเนื่องจากมีค่าความเข้มข้นของสารนั้นสูงในพลาสมา แต่เมื่อเวลาผ่านไปความเข้มข้นของสารในพลาสมาลดลงเรื่อยๆ ในขณะที่สารที่อยู่ใน interstitial และ plasma ต้องใช้ระยะเวลาหนึ่งเพื่อให้ความเข้มข้นของสารทั้ง 2 ส่วนเข้าสู่ภาวะสมดุล ดังนั้นจึงทำให้อัตราการขจัดสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินในการฟอกเลือดจะลดลงตามระยะเวลาที่ผ่านไป

ในแง่การขจัดสารโมเลกุลเล็ก การศึกษานี้ ใช้การวัดค่าการขจัดสารยูเรียในรูปแบบค่า single-pool Kt/V (spKt/V) , URR (urea reduction ratio) ซึ่งเป็นค่าที่ใช้วัดความเพียงพอของการฟอกเลือดในปัจจุบัน พบว่า On-line mid-dilution HDF มีค่า spKt/V 2.55 ± 0.47 , URR = 87.15 ± 4.29 ซึ่งไม่มีความแตกต่างจาก On-line post-dilution HDF ซึ่งมีค่า spKt/V เท่ากับ 2.49 ± 0.36 , URR = 86.11 ± 4.47 และยังวัดค่า urea clearance และ total urea removal เพิ่มเติม โดย urea clearance และ total urea removal ของ mid-dilution HDF เท่ากับ 427.16 ± 73.53 มิลลิลิตรต่อนาที และ 32.85 ± 10.74 มิลลิกรัม และ post-dilution HDF เท่ากับ 409.24 ± 39.25 มิลลิลิตรต่อนาที และ 30.50 ± 6.02 มิลลิกรัม ซึ่งไม่แตกต่างกันในทั้ง 2 กลุ่ม

ในทางทฤษฎีพบว่าปัจจัยในการฟอกเลือดแบบ HDF ที่มีผลต่ออัตราการขจัดสารโมเลกุลเล็กที่สำคัญที่สุดได้แก่ อัตราเร็วของเลือด รongลงไปได้แก่ พื้นที่ผิวของตัวกรอง และ ปริมาณการให้สารน้ำ ดังรูปที่ 46

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 46 แสดงปัจจัยที่มีผลต่อการขจัดสารยูเรียในการฟอกเลือดแบบ Hemodiafiltration ซึ่งได้แก่ พื้นที่ผิวของตัวกรอง, อัตราเร็วของเลือด และปัจจัยด้านวิธีการให้และปริมาณสารน้ำโดยในรูปแบบการให้สารน้ำแบบ post dilution

จะเห็นได้ว่าการศึกษานี้สามารถเปิดอัตราเร็วของเลือดได้ค่อนข้างสูงเท่ากันในทุก 2 วิธี คือ 437.5 – 441.67 มิลลิลิตรต่อนาที และมีพื้นที่ผิวของตัวกรองใกล้เคียงกัน คือ 2.1 และ 2.2 ตารางเมตร จึงทำให้ค่า $spKt/V$ รวมถึง URR, urea clearance และ total urea removal ไม่แตกต่างกัน และมีค่าใกล้เคียงกับการศึกษาของ นพ. จุลภัทร ไตรวัชร และคณะ ซึ่งพบว่าการฟอกเลือดแบบ On-line HDF, post-dilution 113 มิลลิลิตรต่อนาที มีค่า $spKt/V$ 2.33 ± 0.45 ส่วนการศึกษาของ Ward และคณะ⁵² ในการฟอกเลือดแบบ On-line HDF โดยมีอัตราเร็วของเลือดเฉลี่ย 281 มิลลิลิตรต่อนาที และมีพื้นที่ผิวของตัวกรอง 1.7 ตารางเมตร ทำให้มีค่า $spKt/V$ เพียง 1.52 ± 0.09

ในด้านของการกำจัดครีอะตรีนีน โดยการฟอกเลือดแบบ On-line HDF mid-dilution มีค่าการกำจัดครีอะตรีนีน 319.47 ± 41.57 มิลลิลิตรต่ออนาที เทียบกับ post-dilution ที่มีค่าการกำจัด 324.43 ± 36.76 มิลลิลิตรต่ออนาที นอกจากนี้ในด้านของ เปอร์เซ็นต์การลดลงของครีอะตรีนีน และ ปริมาณการกำจัดของครีอะตรีนีนทั้งหมดตลอดการฟอกเลือดของ mid-dilution เท่ากับร้อยละ 80.77 ± 3.95 และ 2.37 ± 0.49 มิลลิกรัม ส่วน post-dilution เท่ากับร้อยละ 78.89 ± 3.22 และ 2.36 ± 0.53 มิลลิกรัม ซึ่งไม่แตกต่างกันทางสถิติ ($p > 0.05$)

การกำจัดฟอสเฟตพบว่าไม่มีความแตกต่างกันในทั้ง 2 วิธี โดยการฟอกเลือดแบบ On-line HDF mid-dilution มีค่าการกำจัดฟอสเฟต 384.45 ± 107.08 มิลลิลิตรต่ออนาที เทียบกับ post-dilution ที่มีค่าการกำจัด 413.37 ± 10.45 มิลลิลิตรต่ออนาที ซึ่งมากกว่าการศึกษาของ นพ. จุลภัทร ที่ทำการฟอกเลือดแบบ On-line HDF , post-dilution มีค่าการกำจัดฟอสเฟต 244.41 ± 77.37 มิลลิลิตรต่ออนาที กับการศึกษาของ Lornoy และคณะ⁴⁸ ที่พบว่า HFHD มีค่าการกำจัด 219.1 มิลลิลิตรต่ออนาทีและเพิ่มขึ้นเป็น 246.7 มิลลิลิตรต่ออนาทีด้วยวิธี On-line HDF post-dilution โดยเติมสารน้ำ เท่ากับ 100 มิลลิลิตรต่ออนาที

นอกจากนี้ในด้านของเปอร์เซ็นต์การลดลงของฟอสเฟตและปริมาณการกำจัดของ ฟอสเฟตทั้งหมดตลอดการฟอกเลือดของ mid-dilution เท่ากับร้อยละ 68.52 ± 11.4 และ 1.28 ± 0.34 มิลลิกรัม ส่วน post-dilution เท่ากับร้อยละ 66.97 ± 9.26 และ 1.25 ± 0.51 มิลลิกรัม ซึ่งไม่แตกต่างกันทางสถิติ ($p > 0.05$)

สุดท้ายการวัดปริมาณโปรตีนที่สูญเสียในระหว่างการฟอกเลือดจะเห็นว่า post-dilution มีการสูญเสียมากกว่า mid-dilution อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ 4.74 ± 1.71 กรัม และ 3.09 ± 1.44 กรัม ($p = 0.04$)

ในแง่ของผลข้างเคียงพบว่าผู้ป่วยสามารถฟอกเลือดได้ โดยไม่มีผลข้างเคียงเกิดขึ้น

สรุปผลการวิจัย

1. การฟอกเลือดแบบออนไลน์มีโมโดอะฟิลเตรชัน ทั้ง mid-dilution และ post-dilution มีอัตราการกำจัดของสารเบต้าทูโมโครโกลิน ไม่แตกต่างกัน
2. ในแง่การกำจัดสารโมเลกุลเล็กที่วัดจากค่าความเพียงพอในการฟอกเลือด (single pool Kt/V) และ URR ตลอดจน urea clearance , total urea removal, creatinine clearance , percent creatinine reduction, total creatinine removal , phosphate clearance , percent phosphate reduction และ total phosphate removal พบว่าการฟอกเลือดทั้งสองวิธี ให้ผลไม่แตกต่างกัน
3. การฟอกเลือดแบบ post-dilution HDF มีการสูญเสียโปรตีนในระหว่างการฟอกเลือด มากกว่า mid-dilution อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ข้อเสนอแนะ

1. ในการศึกษานี้ได้ศึกษาวิธีการฟอกเลือดทั้ง 2 แบบ โดยการฟอกเลือดแบบ mid-dilution ได้ใช้ตัวกรอง 2 ตัวต่อกันแบบอนุกรม เนื่องจากไม่สามารถใช้ตัวกรองสำเร็จรูปของ OLpur MD 190 hemodiafilter ได้ ซึ่งในทางปฏิบัติ แล้วการฟอกเลือดแบบ on-line HDF ใช้ตัวกรองเพียงตัวเดียว ดังนั้นการใช้ตัวกรอง 2 ตัว จึงอาจไม่สะดวกในทางปฏิบัติ และต้องคำนึงถึงค่าใช้จ่ายของตัวกรองที่เพิ่มขึ้นด้วย แต่จะเห็นว่าการทำการฟอกเลือด แบบ mid-dilution ก็มีข้อดีต่าง ๆ มากมาย อาทิเช่น สามารถกำจัดของเสียต่าง ๆ ทั้งของเสียโมเลกุลเล็ก และ โมเลกุลใหญ่ได้ดีเท่ากับการฟอกเลือดแบบ post-dilution รวมทั้งสูญเสียโปรตีนในปริมาณที่น้อยกว่าอย่างชัดเจน ซึ่งเป็นข้อดีที่เป็นประโยชน์อย่างมากกับผู้ป่วย เนื่องจาก หากการฟอกเลือดใดๆ ที่มีการสูญเสียโปรตีนในปริมาณมาก แล้วผู้ป่วยไม่สามารถปรับเปลี่ยนพฤติกรรมกรบริโภคให้เหมาะสม และเพียงพอ อาจทำให้เกิดภาวะทุพโภชนาการ (malnutrition) ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญ ต่ออัตราการเจ็บป่วย (morbidity) และ เสียชีวิต (mortality) ของผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง (ESRD)
2. นอกจากนี้จะเห็นได้ว่าการฟอกเลือดแบบ post-dilution ของเรามีการเติมสารน้ำในปริมาณที่ค่อนข้างสูง คือ 120 มิลลิลิตรต่อนาที ซึ่งในทางปฏิบัติ อาจมีข้อจำกัดต่าง ๆ อาทิ
 - ถ้าผู้ป่วยมีค่าความเข้มข้นของเลือดที่สูง โดยเฉพาะมากกว่า 40 ซึ่งการศึกษานี้ได้ exclude ไปแล้ว อาจมีปัญหาในระหว่างการฟอกเลือดได้ เช่น การอุดตันของตัวกรอง ค่าความดันของตัวกรองที่สูงขึ้น จนเป็นอันตรายต่อตัวกรอง ซึ่งถ้าเกิดปัญหาเหล่านี้ ในระหว่างการฟอกเลือด ย่อมส่งผลให้ประสิทธิภาพของการฟอกเลือดลดลงได้

- ในการศึกษาของเราผู้ป่วยส่วนใหญ่มี vascular access ที่ค่อนข้างดี ทำให้สามารถเปิด blood flow ด้วยอัตราที่สูง กล่าวคือ มากกว่า 400 มิลลิลิตรต่อนาที ทำให้ข้อจำกัดในเรื่องของปริมาณสารน้ำที่เติมเทียบกับอัตราการไหลของเลือด (filtration fraction) ไม่มีปัญหา แต่ถ้าผู้ป่วยรายใดมีปัญหาเรื่อง vascular access ทำให้ไม่สามารถเปิด blood flow ที่สูงได้ การเติมสารน้ำอาจจะเติมได้ไม่เต็มที่ (น้อยกว่า 120 มิลลิลิตรต่อนาที) เนื่องจากมีข้อจำกัดในด้านความดันของตัวกรองที่สูง (high TMP) ซึ่งการลดลงของปริมาณสารน้ำที่เติม ย่อมส่งผลกระทบต่อประสิทธิภาพของการฟอกเลือดอย่างแน่นอน

- ในการศึกษาของเราได้ใช้ตัวกรองตัวใหม่ทุกครั้งที่ฟอกเลือด แต่ในทางปฏิบัติโดยทั่วไปจะมีการ reuse ตัวกรอง ซึ่งอาจทำให้ประสิทธิภาพของการฟอกเลือดลดลงได้ และจะทำให้เกิดปัญหาในการฟอกเลือดแบบ post-dilution ได้มากกว่า เนื่องจาก ค่า TCV จะลดลงจากการ reuse ประกอบกับถ้ามีการอุดตันของ fiber ของตัวกรอง การเติมสารน้ำในปริมาณที่สูง โดยเฉพาะใน post-dilution อาจส่งผลกระทบต่อความดันในตัวกรองที่เพิ่มขึ้น (high TMP) เครื่องฟอกเลือดจะร้องและมีการหยุดการทำงานได้บ่อย หรืออาจทำให้เกิดการอุดตันของตัวกรองหรือ blood line ทำให้ประสิทธิภาพของการฟอกเลือดโดยภาพรวมลดลง

2. ในแง่ประโยชน์ทางคลินิก เนื่องจากการศึกษานี้เป็นการศึกษาระยะสั้น ดังนั้นจึงไม่สามารถวัดผลในทางคลินิกได้ แต่จากการศึกษาที่มีมาก่อนหน้านี้พบว่า การฟอกเลือดแบบ on-line HDF สามารถลดอัตราการเกิด Beta-2 microglobulin-derived amyloidosis และมีแนวโน้มในการลดอัตราการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ดีกว่าการฟอกเลือดแบบฮีโมไดอะไลซิสเดิม แต่ในปัจจุบันยังไม่มีการใช้กันอย่างแพร่หลายนักในประเทศไทย ส่วนหนึ่งเป็นจากค่าใช้จ่ายที่ค่อนข้างสูง แต่หากข้อมูลในเรื่องของข้อดีของการฟอกเลือดด้วยวิธีนี้มีมากขึ้นเรื่อย ๆ รวมถึงในด้านของอัตราการเสียชีวิต (mortality) คาดว่าน่าจะมีการนำมาใช้กันแพร่หลายมากขึ้น

3. หากมีการพัฒนาในด้านของเทคนิคการฟอกเลือดแบบ mid-dilution ให้มีประสิทธิภาพมากขึ้น น่าจะเห็นความชัดเจนของประโยชน์ของการฟอกเลือดด้วยวิธีนี้มากขึ้น อาทิ เช่น การฟอกเลือดแบบ mixed-dilution HDF ที่มีการควบคุมปริมาณสารน้ำที่ให้ระหว่างการฟอกเลือดให้คงที่ตลอด โดยใช้ external pump ซึ่งจากข้อมูลล่าสุดในปีนี้ Feliciani และคณะ^{79,80} พบว่า Mixed-dilution มีค่า Kt/V , urea clearance และค่า B2 microglobulin clearance ที่ดีกว่า mid-dilution รวมถึง การควบคุมความดันในตัวกรอง (TMP) และความแม่นยำในการเติมสารน้ำในระหว่างที่ฟอกเลือดด้วย⁸¹

4. ทางคณะผู้วิจัย จึงมีแนวความคิดที่จะนำวิธีการฟอกเลือดแบบ Mixed-dilution มาทำการศึกษาต่อ โดยเปรียบเทียบกับ mid-dilution ที่ทำอยู่เดิม เพื่อให้สามารถพัฒนาวิธีการฟอกเลือดที่ดีที่สุดให้แก่ผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง (ESRD) ทำให้ พวกเขามีคุณภาพชีวิตที่ดี ลดอัตราการเจ็บป่วยและเสียชีวิต



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รายการอ้างอิง

- [1] Scribner BH ,Caner JEZ ,Buri R ,Quinton W : The technique of continuous hemodialysis. **Tran Am Soc Artif Intern Organs** 6(1960): 88-103.
- [2] Christopher R , Blagg MD ,FRCP : World kidney forum ,The Early History of Dialysis for Chronic Renal Failure in the United States : A View From Seattle . **Am J Kidney Dis** 49(2007) : 482-496.
- [3] United States Renal Data System , Excerpts from USRDS 2005 Annual Data Report. U.S. Department of Health and Human Services . The National Institutes of Health , National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. **Am J Kidney Dis** 47 Suppl 1 (2006) : S1.
- [4] USRDS : The United States Renal Data System. **Am J Kidney Dis** 42 Suppl 5 (2003) : S1-230.
- [5] Vanholder R, Glorieux G, Rita De Smet. New insights in uremic toxins. **Kidney Int** 63 Suppl 84 (2003) : S6-10.
- [6] Levin NW . Adequacy of dialysis. **Am J Kidney Dis** 24 (1994) : 308-15.
- [7] Gejyo F, Yamada T, Odani S . A new form of amyloid protein associated with chronic hemodialysis was identified as beta 2-microglobulin. **Biochem Biophys Res Commun** 129 Suppl 3 (1985): 701-6.
- [8] Dimitrios G , Oreopoulos .Beyond KT/V : Redefining adequacy of dialysis in the 21st century. **International Urology and Nephrology** 34 (2002) : 393-403.
- [9] Santoro A . Confounding factors in the assessment of delivered hemodialysis dose. **Kidney Int.** 58 Suppl 76 (2000) : S19-S27.
- [10] James FW, Jamie AS, Nathan WL. Beta-2 Microglobulin in ESRD:An In-Depth Review. **Adv Renal Replace Ther** 10 Suppl 4 (2003) : 279-309.
- [11] Floege J, Wilks M, Shaldon S, Koch KM, Smeby LC. Beta 2-microglobulin kinetics during haemofiltration. **Nephrol Dial Transplant** 3 Suppl 6 (1988) : 784-9.
- [12] Odell RA, Slowiaczek P , Moran JE ,Schindhelm K . Beta 2-microglobulin kinetics in end stage renal failure .**Kidney Int.** 39 (1991) : 909-19.

- [13] Leypoldt JK . Kinetics of β_2 microglobulin and phosphate during Hemodialysis :
Effects of treatment frequency and duration
- [14] Warren DJ, Otieno LS. Carpal tunnel syndrome in patients on intermittent
haemodialysis. **Postgrad Med J** 51 Suppl 597 (1975) : 450-2.
- [15] Kenzora JE. Dialysis carpal tunnel syndrome. **Orthopedics** 1 (1978): 195-203.
- [16] Shirahama T ,Skinner M ,Cohen AS ,Geiyo F ,et al . Histochemical and
immunohistochemical characterization of amyloid associated with chronic
hemodialysis as beta2-microglobulin.**Lab Invest** 53 Suppl 6(1985) :705-9.
- [17] Geiyo F , Odani S , Yamada T , Honma N . Beta2 – microglobulin : a new form of
amyloid protein associated with chronic hemodialysis.**Kidney Int.** 30 Suppl
3(1986) : 385-90
- [18] Geiyo F, Homma N, Arakawa M. Long-term complications of dialysis: pathogenic
factors with special reference to amyloidosis.**Kidney Int** 41 (1993): S78-82.
- [19] Danech F, Ho LT. Dialysis-Related Amyloidosis: History and Clinical
Manifestations. **Semin Dial** 14 Suppl 2 (2001): 80-85.
- [20] Druke TB. β_2 -Microglobulin and amyloidosis.**Nephrol Dial Transplant** 15 Suppl
1 (2000) : 17-24.
- [21] Al Tae IK , Al-Safar JJ , Al Falahi YS , Al Shamma IA . The clinical significance of
 β_2 microglobulin in End-stage renal disease.**Saudi J Kidney Dis
Transplant** 14 Suppl 4 (2003) : 492-6.
- [22] Geiyo F , Narita I . Current clinical and pathogenetic understanding of β_2
microglobulin amyloidosis in long-term hemodialysis patients .**Nephrology**
8 (2003) : s 45-9.
- [23] Saito A , Geiyo F . Current clinical aspects of dialysis-related amyloidosis in
chronic dialysis patients .**Therapeutic Apheresis and dialysis** 10 Suppl 4
(2006) :316-20.
- [24] Dember LM , Jaber BL. Dialysis-related amyloidosis : Late finding of hidden
epidemic ? **Seminars in Dialysis** 19 Suppl 2 (2006) : 105-9.

- [25] Kuntz D ,Naveau B , Bardin T, Druke T ,et al. Destructive spondylarthropathy in hemodialyzed patients. A new syndrome. **Arthritis Rheum** 27(1984) : 369-375.
- [26] Connors L , Shirahama T , Skinner M , Fenves A , Cohen AS . In vitro formation of amyloid fibrils from intact B2 microglobulin.**Biochem Biophys Res Commun** 131(1985) : 1063-8.
- [27] Campistol JM , Sole M , Bombi JA .In vitro spontaneous synthesis of B2-microglobulin amyloid fibrils . **Am J Pathol** 141(1992) : 241-8.
- [28] Ono K , Uchino F. Formation of amyloid-like substance from beta2 –microglobulin in vitro . **Nephron** 66 (1994) : 404-7.
- [29] Miyata T , Iida Y ,Ueda Y . Monocyte /macrophage response to B2 microglobulin modified with advanced glycation end products . **Kidney Int.** 49(1996) : 538-50
- [30] Miyata T , Inagi R ,Iida Y. Involvement of B2 microglobulin modified with advanced glycation end products in the pathogenesis of hemodialysis-associated amyloidosis.Induction of human monocyte chemotaxis and macrophage secretion of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 . **J Clin Invest** 93 (1994) : 521-8
- [31] Vincent C , Denoroy L , Revillard JP . Molecular variants of B2 microglobulin in renal insufficiency . **Biochem J** 298 (1994) : 181-7
- [32] Hou FF, Chertow GM , Kay J . Interaction between B2-microglobulin and advanced glycation end products in the development of dialysis related amyloidosis.**Kidney Int** 51 (1997) : 1514-9
- [33] Wilko-Sarsat V , Friedlander M , Capeillere – Blandin C , et al . Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia . **Kidney Int.** 49 (1996) : 1304-13
- [34] Benz RL, Siegfried JW, Teehan BP. Carpal tunnel syndrome in dialysis patients: comparison between continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis populations. **Am J Kidney Dis** 11 Suppl 6 (1988): 473-6.

- [35] Blumberg A, Burgi W. Behavior of beta 2-microglobulin in patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis, hemodiafiltration and continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). **Clin Nephrol** 27 Suppl 5(1987) : 245-9.
- [36] Leypoldt JK. Solute fluxes in different treatment modalities. **Nephrol Dial Transplant** 15 Suppl 1 (2000): 3-9.
- [37] Zingraff J, Beyne P, Urena P. Influence of haemodialysis membranes on beta-2 microglobulin kinetics: In vivo and in vitro studies. **Nephrol Dial Transplant** (1988): 284-290.
- [38] Floge J, Granolleras C, Merscher S et al. Is the rise in plasma beta-2 microglobulin seen during hemodialysis meaningful?. **Nephron** 51(1989) : 6-12.
- [39] Kuchle C, Fricke H, Held E, Schiffel H. High-flux hemodialysis postpones clinical manifestation of dialysis-related amyloidosis. **Am J Nephrol** 16 Suppl 6 (1996): 484-8.
- [40] Koda Y, Nishi S, Miyazaki S. Switch from conventional to high-flux membrane reduces the risk of carpal tunnel syndrome and mortality of hemodialysis patients. **Kidney Int** 52 (1997) : 1096-1101.
- [41] Locatelli F, Mastrangelo F, Redaelli B . Effects of different membranes and dialysis technologies on patient treatment tolerance and nutritional parameters. The Italian Cooperative Dialysis Study Group. **Kidney Int** 50 Suppl 4 (1996) : 1293-302.
- [42] Canaud B, Bosc JY, Leray H. On-line haemodiafiltration: state of the art. **Nephrol Dial Transplant** 13 Suppl 5 (1998) : 3-11.
- [43] Spalding E, Farrington K. Haemodiafiltration: current status. **Nephron Clin Pract** 93 Suppl 3 (2003): c87-96.
- [44] Tattersall J . Clearance of beta-2 microglobulin and middle molecules in hemodiafiltration. **Contrib Nephrol** 158 (2007) : 201-9
- [45] Ronco C , Cruz D . Hemodiafiltration history , technology , and clinical results . **Adv Chronic Kidney Dis** 14 Suppl 3(2007) : 231-43

- [46] Laecke SV , Wilde KD , Vanholder R . Online hemodiafiltration . **Artificial Organs** 30 Suppl 8 (2006) ; 579-85
- [47] Pizzarelli F, Cerrai T, Dattolo P. Convective treatments with on-line production of replacement fluid: a clinical experience lasting 6 years. **Nephrol Dial Transplant** 13 Suppl 2 (1998): 363-9.
- [48] Lornoy W, Becaus I, Billiow JM, Sierens L, Van Malderen P, D'Haenens P. On-line haemodiafiltration. Remarkable removal of beta2-microglobulin. Long-term clinical observations. **Nephrol Dial Transplant** 15 Suppl 1 (2000) : 49-54.
- [49] Lornoy W. Becaus I , Billiow JM, Sierens L, Van Malderen P. Remarkable removal of beta-2 microglobulin by on-line hemodiafiltration. **Am J Nephrol** 18 Suppl 2(1998) :105-8
- [50] Harris SA,Brown EA .Patients surviving more than 10 years on hemodialysis.The natural history of the complications of treatment. **Nephrol Dial Transplant** 13 Suppl 5 (1998) : 1226-33
- [51] Wizemann V, Lotz C, Techert F, Uthoff S. On-line haemodiafiltration versus low-flux haemodialysis. A prospective randomized study. **Nephrol Dial Transplant** 15 Suppl 1 (2000) : 43-8.
- [52] Ward RA, Schmidt B, Hullin J, Hillebrand GF, Samtleben W. A comparison of on-line hemodiafiltration and high-flux hemodialysis: a prospective clinical study. **J Am Soc Nephrol** 11 Suppl 12 (2000): 2344-50.
- [53] Panich A , Tiranathanagul K ,Praditpornsilpa K ,Eiam-Ong S . The effectiveness of on-line hemodiafiltration on beta-2 microglobulin clearance in end-stage renal disease. **J Med Assoc Thai** 89 Suppl 2 (2006) : S1-8.
- [54] Locatelli F, Marcelli D, Conte F, Limido A, Malberti F, Spotti D. Comparison of mortality in ESRD patients on convective and diffusive extracorporeal treatments. The Registro Lombardo Dialisi E Trapianto. **Kidney Int** 55 Suppl 1(1999): 286-93.

- [55] Nakai S, Iseki K, Tabei K . Outcomes of hemodiafiltration based on Japanese dialysis patient registry. **Am J Kidney Dis** 38 Suppl 1 (2001): S212-6.
- [56] Donauer J ,Schweiger C , Rumberger B , Krumme B , Bohler J .Reduction of hypotensive side effects during on-line hemodiafiltration and low temperature hemodialysis . **Nephrol Dial Transplant** 18 (2003) :1616-22.
- [57] Van der sande FM , Kooman JP ,Konings CJ , Leunissen K ML .Thermal effects and blood pressure response during postdilution hemodiafiltration and hemodialysis : The effect of amount of replacement fluid and dialysate temperature . **J Am Soc Nephrol** 12 (2001) : 1916-20.
- [58] Leyboldt JK, Cheung AK, Carroll CE. Effect of dialysis membranes and middle molecule removal on chronic hemodialysis patient survival. **Am J Kidney Dis** 33 Suppl 2 (1999): 349-55.
- [59] Samtleben W , Dengler C , Reinhardt B , Nothdurft A , Lemke HD . Comparison of the new polyethersulfone high-flux membrane DIAPES HF 800 with conventional high-flux membranes during on-line hemodiafiltration . **Nephrol Dial Transplant** 18(2003) : 2382-6.
- [60] Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis.Notes:CORPORATE NAME: Hemodialysis (HEMO) Study Group. **N Engl J Med** 347 Suppl 25(2002): 2010-9.
- [61] David A ,Goodkin ,Jennifer L ,Bragg-Gresham : Association of comorbid conditions and mortality in hemodialysis patients in Europe,Japan and the United States ,The dialysis outcomes and practicePatterns study (DOPPS). **J Am Soc Nephrol** 14 (2003) : 3270-3277.
- [62] B Canuad ,JL Bragg-Gresham ,MR Marshall: Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis : European results from the DOPPS . **Kidney Int.** 69 (2006) : 2087-2093.
- [63] E.Lars Penne ,Peter J ,Blankestijn ,Michiel L : Resolving controversies regarding hemodiafiltration versus hemodialysis : The Dutch Convective Transport Study.**Seminars in Dialysis** 18 Suppl 1(2005) 47-51.

- [64] B Canaud . Effect of on-line hemodiafiltration on morbidity and mortality of chronic kidney disease patients . **Contrib Nephrol** 158 (2007) : 216-24.
- [65] Juan P .Bosch , Susie Q. Lew ,Viroj Barlee. Clinical use of high-efficiency hemodialysis treatments : long term assessment .**Hemodial Int** 10 (2006) : 73-81.
- [66] Rabindranath KS, Strippoli G FM ,Roderick P Wallace SA. Comparison of hemodialysis , hemofiltration and acetate-free biofiltration for ESRD : Systematic reviews. **Am J Kidney Dis** 45 Suppl 3(2005) : 437-47.
- [67] Rabindranath KS , Strippoli GF , Daly C , Roderick PJ , Wallace S ,Macleod AM Hemodiafiltration , hemofiltration and hemodialysis for end-stage kidney disease. **Cochrane Database Syst Rev** 18 Suppl 4 (2006): CD006258
- [68] Penne EL , Blankestijn PJ , Bots ML , Grooteman MP. Effect of increased convective clearance by on-line hemodiafiltration on all-cause and cardiovascular mortality in chronic hemodialysis patients – the Dutch CONvective TRANsport STudy (CONTRAST) : rationale and design of a randomised controlled trial (ISRCTN 38365125) . **Current Controlled Trials in Cardiovascular Medicine** 6 (2005) : 8.
- [69] Masakane I .Selection of dilutional method for on-line HDF , Pre-or Post dilution. **Blood Purif** 22 (2004) : 49-54.
- [70] Canaud B , Levesque R , Krieter D ,Desmeules S ,Chalabi L .On-line hemodiafiltration as routine treatment of end-stage renal failure : Why Pre- or Mixed dilution model is necessary in On-line hemodiafiltration today ? **Blood Purif** 22 Suppl 2 (2004) : 40-8.
- [71] Padrini R , Canova C , Conz P , Mancini E , Rizzioli E ,Santoro A .Convective and absorptive removal of B2-microglobulin during pre-dilutional and postdilutional hemofiltration. **Kidney Int.** 68 (2005) : 2331-7.
- [72] Santoro A ,Conz PA ,De Cristofaro V. Mid-dilution ,the perfect balance between convection and diffusion .**Contrib Nephrol** 149 (2005) :107-114.

- [73] Detlef H. , Krieter , Gregory Collins . Mid-dilution on-line hemodiafiltration in a standard dialyser configuration .**Nephrol Dial Transplant** 20 (2005) : 155-60.
- [74] Detlef H. , Krieter , Gregory Collins .Clinical cross-over comparison of mid-dilution hemodiafiltration using a novel dialyzer concept and postdilution hemodiafiltration .**Kidney Int.** 67 (2005) : 349-56.
- [75] Luciano A. ,Pedrini ,Vincenzo De. Mixed predilution and postdilution online hemodiafiltration compared with the traditional infusion modes .**Kidney Int.** 58(2000) :2155-65.
- [76]Luciano A. ,Pedrini ,Vincenzo De . On-line mixed hemodiafiltration with a feedback for ultrafiltration control : effect on middle-molecule removal .
Kidney Int. 64 (2003) : 1505-13.
- [77] Shinzato T, Kobayakawa H, Maeda K. Comparison of various treatment modes in terms of beta 2-microglobulin removal: hemodialysis, hemofiltration, and push/pull HDF. **Artif Organs** 13 Suppl 1 (1989) : 66-70.
- [78] Wizemann V, Kulz M, Techert F. Efficacy of haemodiafiltration. **Nephrol Dial Transplant** 16 Suppl 4 (2001) : 27-30.
- [79] Feliciani A , Riva MA , Zerbi S , Ruggiero P , Plati AR. New strategies in hemodiafiltration (HDF): prospective comparative analysis between on-line mixed HDF and mid-dilution HDF. **Nephrol Dial Transplant** 22 (2007) : 1672-9.
- [80] Pedrini LA, De Cristofaro V, Pagliari B, Sama F. Mixed predilution and postdilution online hemodiafiltration compared with the traditional infusion modes.
Kidney Int 58 Suppl 5 (2000) : 2155-65.
- [81] Pedrini LA ,Zerbi S . Mixed-dilution hemodiafiltration. **Contrib Nephrol** 158 (2007) : 123-30

ภาคผนวก

ภาคผนวก ก วิธีการคำนวณการกำจัดของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน

1. Total amount of B2 microglobulin removed (A_{tot})

$$A_{tot} = (AUC_{b_{in}} - AUC_{b_{out}}) \times Q_b$$

$AUC_{b_{in}}$ = AUC of b2 microglobulin concentrations in blood entering the hemofilter

$AUC_{b_{out}}$ = AUC of b2 microglobulin concentrations in blood leaving the hemofilter

Q_b = blood flow เนื่องจากสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินจะอยู่นอกเซลล์ในพลาสมาเท่านั้น

$C_b = C_p \times (1 - Hct)$, C_b = B 2 microglobulin blood concentration

C_p = B 2 microglobulin plasma concentration

Predilution $Hct_{out} = (Q_b \times Hct_{in}) / (Q_b - Q_{uf} + Q_{inf})$

Postdilution $Hct_{out} = (Q_b \times Hct_{in}) / (Q_b - Q_{inf})$

Q_{uf} = ultrafiltration flow , Q_{inf} = infusion rate

Hct_{in} = directly measured before entering hemofilter

2. Amount of B2 microglobulin removed by convection (A_{con})

$$A_{con} = AUC_{uf} \times Q_{uf}$$

3. Amount of B2 microglobulin removed by membrane adsorption (A_{ads})

$$A_{ads} = A_{tot} - A_{con}$$

4. Mean dialytic B2 microglobulin plasma water clearance for total , convection & adsorptive removal

$$CL_{pw_{tot}} = A_{tot} / AUC_{pw_{in}}$$

$$CL_{pw_{con}} = A_{con} / AUC_{pw_{in}}$$

$$CL_{pw_{ads}} = A_{ads} / AUC_{pw_{in}}$$

$AUC_{pw_{in}}$ = AUC of B2 microglobulin plasma water concentrations entering Hemofilter ($C_{pw_{in}}$)

$$C_{pw_{in}} = C_{p_{in}} / (1 - 0.0107 \times Pt)$$

Pt = total plasma protein concentration

5 . Q_{pw} (mean plasma water flow) = $Q_b \times (1 - Hct_{mean}) \times (1 - 0.0107 \times Pt_{mean})$

ภาคผนวก ข รายละเอียดการศึกษาวิจัยและหนังสือยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย

ชื่อโครงการ การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการฟอกเลือดแบบออนไลน์ฮีโม

ไดอะฟิลเตรชั่น โดยการให้สารน้ำทดแทนแบบเติมกึ่งกลางระหว่างตัวกรอง และหลังตัวกรอง

ในปัจจุบันพบว่าการเจ็บป่วยและการเสียชีวิตในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายยังคงสูง โดยสาเหตุส่วนหนึ่งนั้นเกิดจากการคั่งของของเสียที่ขับออกทางไตที่เพิ่มมากขึ้นในกระแสเลือด เช่น สารยูเรีย ฟอสเฟต สารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน สารพิกรีซอล ซึ่งเชื่อว่ามีผลต่อการเกิดภาวะการแข็งตัวของหลอดเลือดเพิ่มขึ้น และมีผลต่ออัตราการป่วยและตายจากโรคหัวใจและหลอดเลือดการฟอกเลือดด้วยวิธีมาตรฐานสามารถขจัดสารดังกล่าวออกจากร่างกายได้น้อยเนื่องจากเป็นสารที่มีขนาดโมเลกุลใหญ่ จึงจำเป็นต้องใช้วิธีการฟอกแบบประสิทธิภาพสูงจึงจะสามารถขจัดของเสียเหล่านั้นได้ดีขึ้น การฟอกไตด้วยวิธีออนไลน์ฮีโมไดอะฟิลเตรชั่น เป็นการฟอกเลือดที่ใช้ขบวนการแพร่และการพาในกระบวนการขจัดของเสีย ในปัจจุบันเป็นที่ได้รับการยอมรับโดยทั่วไปว่าวิธีการฟอกเลือดวิธีนี้มีประสิทธิภาพสูงสุด เนื่องจากมีหลักฐานจากการศึกษาต่าง ๆ ว่าสามารถขจัดของเสียขนาดโมเลกุลต่าง ๆ ได้มากที่สุด และสามารถลดอัตราการเจ็บป่วยและอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยในระยะยาวได้ จึงทำให้ในปัจจุบันวิธีนี้เป็นที่นิยมเพิ่มมากขึ้นเรื่อย ๆ ในต่างประเทศ

การฟอกเลือดด้วยวิธีเติมสารทดแทนแบบเติมกึ่งกลางระหว่างตัวกรอง เป็นเทคนิคการฟอกเลือดที่มีประสิทธิภาพสูงเนื่องจากการเพิ่มตัวกรองเลือดจากปกติที่มีเพียงตัวเดียวไปเป็น 2 ตัว ร่วมกับการเพิ่มการขจัดของเสียที่ต้องอาศัยขบวนการพาในการขจัดจะถูกขจัดมากขึ้น เนื่องจากประสิทธิภาพในการขจัดของเสียด้วยขบวนการพาขึ้นอยู่กับปริมาณสารน้ำที่เติม ถ้าเติมสารน้ำได้มาก ประสิทธิภาพจะเพิ่มขึ้น ดังนั้นการเติมสารน้ำทดแทนด้วยระบบออนไลน์จะสามารถเติมสารน้ำได้ในปริมาณที่สูงกว่าเทคนิคฮีโมไดอะฟิลเตรชั่นทั่วไป จึงทำให้ของเสียที่ต้องใช้ขบวนการพาในการขจัดถูกขจัดได้มากขึ้น จึงทำให้สามารถเพิ่มประสิทธิภาพในการขจัดของเสียทั้งที่เป็นสารโมเลกุลขนาดเล็กและโมเลกุลใหญ่ รวมถึงทำให้คุณภาพของการฟอกเลือดดีขึ้น และอาจส่งผลในการลดอัตราการเจ็บป่วย และ อัตราการตายของผู้ป่วยในระยะยาว

วัตถุประสงค์ของการวิจัย : เพื่อศึกษาถึงการขจัดสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินและยูเรียเมื่อใช้เทคนิคการฟอกเลือดแบบออนไลน์ฮีโมไดอะฟิลเตรชั่นโดยเติมสารน้ำทดแทนแบบเติมกึ่งกลางระหว่างตัวกรอง และหลังตัวกรอง

วิธีการวิจัย : ท่านจะได้รับการฟอกเลือดด้วยวิธีดังกล่าวทั้ง 2 วิธีโดยจะมีการสุ่มเลือกว่าท่านจะเริ่มฟอกเลือดด้วยวิธีใดก่อนและ 1 สัปดาห์ต่อมาก็จะใช้อีกวิธีหนึ่ง และจะใช้ตัวกรองใหม่ทุกครั้ง ระหว่างที่ฟอกเลือดท่านจะถูกเก็บตัวอย่างเลือด 8 มิลลิลิตรก่อนเริ่มการฟอกเลือดและ เป็นระยะหลังจากนั้น ครั้งละ 6 มิลลิลิตร นานที่ 30,60,120,180,240 พร้อมกับเก็บสารน้ำที่ได้จากการฟอกเลือด ชั่วโมงที่ 1, 2, 3, 4 หลังจากนั้นตัวอย่างของเลือดจะถูกปั่นแยกเพื่อนำไปวิเคราะห์ต่อไป (ตลอดการศึกษาท่านจะถูกเก็บตัวอย่างเลือดเพียง 2 ชุด) หนึ่งตัวอย่างของเลือดจะถูกคูดจากสายนำเลือดที่ต่อกับเครื่องฟอกเลือดอยู่แล้วจึงไม่ได้เพื่อความเจ็บปวดให้แก่ท่าน

อาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้น : มีการให้สารน้ำทดแทนค่อนข้างมาก จึงมีโอกาสได้รับสารปนเปื้อนได้มากกว่าการฟอกเลือดแบบเดิมแต่เนื่องจากทางหน่วยไตเทียมรพ.จุฬาลงกรณ์มีมาตรฐานของระบบน้ำสูงและมีการเฝ้าระวังที่ได้มาตรฐานจึงมีโอกาสปนเปื้อนได้น้อย แต่ถ้าเกิดปัญหาขึ้นในระหว่างที่เข้าร่วมวิจัย ซึ่งผู้ป่วยมักจะเกิดอาการหนาวสั่น มีไข้ ความดันต่ำได้ ทางคณะผู้วิจัยได้มีการเฝ้าสังเกตอาการทุกครั้งและตลอดระยะเวลาที่ทำการวิจัยด้วยตัวเอง และถ้าหากเกิดปัญหาใด ๆ ก็ตามกับผู้เข้าร่วมวิจัย ทางคณะผู้วิจัยสามารถให้การรักษาได้ทันที รวมถึงถ้าต้องนอนโรงพยาบาลเพื่อสังเกตอาการอย่างใกล้ชิด โดยค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้น ทางคณะผู้วิจัยจะเป็นผู้รับผิดชอบทั้งหมดและสามารถติดต่อผู้วิจัยได้โดยตรง (พญ .ปวีณา สุสันฐิตพงษ์ เบอร์โทรศัพท์ 089-7808556 , 02-2564251 ต่อ 202, สำนักงานคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมงานวิจัย 02-2564455 ต่อ 14 ,15)

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

- จากข้อมูลก่อนหน้านี้พบว่าผู้ที่เปลี่ยนมาใช้วิธีนี้พบว่ามีความพึงพอใจของการฟอกเลือดเพิ่มขึ้น และมีความอยากอาหารเพิ่มขึ้นในบางคน และสามารถนำข้อมูลที่ได้ไปใช้พัฒนาการฟอกเลือดด้วยวิธีออนไลน์นี้มิได้อะพลีเดรชันให้มีประสิทธิภาพที่สุดและสนับสนุนให้ใช้กันแพร่หลายมากขึ้นในประเทศไทย
- การศึกษาวิจัยนี้เป็นของหน่วยโรคไต คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ดังนั้นท่านจะไม่เสียค่าใช้จ่ายในส่วนที่เพิ่มเติมจากค่าใช้จ่ายตามปกติ ข้อมูลต่างๆของอาสาสมัครจะถูกรักษาไว้เป็นความลับ ท่านจะได้รับการรักษาพยาบาลโดยไม่คิดมูลค่าหากท่านเกิดอันตรายใดๆจากการวิจัย

หนังสือยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย

ข้าพเจ้า นาย / นาง / นางสาว _____ อายุ _____ ปี ยินยอมที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยเรื่องการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการฟอกเลือดแบบออนไลน์ ฮีโมไดอะลิซิสขั้นสูงโดยการให้สารน้ำทดแทนแบบเติมกึ่งกลางระหว่างตัวกรองและหลังตัวกรองโดยที่ข้าพเจ้าได้รับทราบรายละเอียดการศึกษาวัตถุประสงค์และวิธีการดำเนินการวิจัย ตลอดจนประโยชน์ที่จะได้รับและอาการไม่พึงประสงค์ที่มีโอกาสเกิดขึ้นและมีความเข้าใจเป็นอย่างดี ข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมการศึกษานี้โดยสมัครใจ หากมีปัญหาหรือข้อสงสัยใดเกิดขึ้น ข้าพเจ้าสามารถสอบถามจากผู้วิจัยได้ตลอดเวลา (พญ .ปิวิณา สุสันต์จิตพงษ์ เบอร์โทรศัพท์ 089-7808556, สำนักงานคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมงานวิจัย 02-2564455 ต่อ 14 ,15) และข้าพเจ้าทราบว่า ข้าพเจ้าสามารถถอนตัวจากโครงการศึกษานี้เมื่อใดก็ได้ จึงลงนามไว้ทำหนังสือฉบับนี้

ลงชื่อ _____

(_____)

(อาสาสมัครผู้เข้าร่วมโครงการศึกษา)

_____ (ผู้วิจัย)

_____ (พยาน)

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ-นามสกุล นางสาว ปวีณา สุสังข์ตพงษ์

วัน เดือน ปีเกิด 17 กรกฎาคม พ.ศ. 2522

ภูมิลำเนา นครปฐม

ประวัติการศึกษา

ชั้นประถมศึกษา โรงเรียนวัดไผ่ล้อม (พูลประชาอุปถัมภ์) (พ.ศ.2528 -2533)

ชั้นมัธยมศึกษา โรงเรียนสตรีวิทยา (พ.ศ.2534 – 2538)

แพทยศาสตรบัณฑิต (เกียรตินิยมอันดับ 1) จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย (พ.ศ.2539 - 2545)

วุฒิปริญญาวิทยาศาสตรโทไป มหาวิทยาลัยขอนแก่น (พ.ศ.2546 - 2548)

กำลังศึกษาวิทยาศาสตรต่อ ยอดสาขาวิชาโรคไต จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
(พ.ศ.2549 - ปัจจุบัน)

ประวัติการปฏิบัติงาน

แพทย์ใช้ทุนประจำโรงพยาบาลศรีนครินทร์ จ.ขอนแก่น พ.ศ. 2545-2548

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย