


เปรียบเทียบการหลังแกรนูลของเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลระหว่างกลุ่มที่ได้ซีเตรด
และเฮปารินในการฟอกเลือดอย่างต่อเนื่อง



นางสาว อรอนงค์ เจียรสุจิตวิมล

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2552

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

COMPARISON EFFECTS OF HEPARIN AND REGIONAL CITRATE ANTICOAGULATION ON
POLYMORPHONUCLEAR CELL DEGRANULATION IN CONTINUOUS VENOVENOUS
HEMOFILTRATION

Miss Onanong Jearnsujitwimol



ศูนย์วิทยุทรัพยากร
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 2009

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์

เปรียบเทียบการหลังแกรนูลของเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล
ระหว่างกลุ่มที่ได้ซีเตรดและเฮปารินในการฟอกเลือดอย่าง
ต่อเนื่อง

โดย

นางสาว อรอนงค์ เจียรสุจิตวิมล

สาขาวิชา

อายุรศาสตร์

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

อาจารย์ นายแพทย์ ชจร ตีรณธนากุล

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมชาย เขียมอ่อง

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้นับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาพยาบาลศาสตรบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์

(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ อติศร ภัทราดุลย์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....

ประธานกรรมการ

(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ กัมมันต์ พันธุมจินดา)

.....

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

(อาจารย์ นายแพทย์ ชจร ตีรณธนากุล)

.....

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมชาย เขียมอ่อง)

.....

กรรมการ

(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ รังสรรค์ ฤกษ์นิมิตร)

.....

กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย

(พันตำรวจโท นายแพทย์ ธนิต จิรนนท์ธวัช)

อรอนงค์ เจียรสุจิตวิมล : เปรียบเทียบการหลังแกรนูลของเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลระหว่างกลุ่มที่ได้
ซิเตรดและเฮปารินในการฟอกเลือดอย่างต่อเนื่อง (COMPARISON EFFECTS OF HEPARIN AND
REGIONAL CITRATE ANTICOAGULATION ON POLYMORPHONUCLEAR CELL
DEGRANULATION IN CONTINUOUS VENOVENOUS HEMOFILTRATION) อ. ที่ปรึกษาวิทยา
นิพนธ์หลัก: อ.นพ.ขจร ตีรณธนากุล, อ. ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม: ศ.นพ.สมชาย เข็มทอง, 132 หน้า

ที่มา ภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยวิกฤตมีอัตราการเสียชีวิตสูง แม้ว่าจะมีการบำบัดทดแทนไตด้วยวิธี
ด้วย continuous venovenous hemofiltration (CVVH) แล้วก็ตาม สาเหตุหนึ่งจาก CVVH เองมีความเสี่ยงต่อ
ภาวะการไม่เข้ากันของเลือดกับตัวกรอง ทำให้มีการกระตุ้นและหลัง Myeloperoxidase (MPO) จากแกรนูลของ
นิวโทรฟิล (polymorphonuclear cell, PMN) ซึ่งส่งผลกระทบต่อการทำงานของร่างกายตามมา มีรายงานการ
ใช้ซิเตรดเป็นสารต้านลิ่มเลือดโดยลดแคลเซียมอิสระเฉพาะในตัวกรอง และให้แคลเซียมชดเชยกลับเข้าสู่
ร่างกาย สามารถลดการหลังแกรนูลของนิวโทรฟิลในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ทำการฟอกเลือด การศึกษานี้
เปรียบเทียบการหลังแกรนูลของนิวโทรฟิลที่เกิดขึ้นในตัวกรองเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้ซิเตรดและเฮปารินโดยใช้
ระดับ MPO เป็นตัวชี้วัด

วิธีการศึกษา ผู้ป่วยวิกฤตทุกรายที่มีข้อบ่งชี้ในการทำ CVVH จำนวน 20 ราย จะถูกสุ่มแบ่งเป็น 2 กลุ่ม
กลุ่มแรกได้ซิเตรด (10 ราย) และกลุ่มที่ 2 ได้เฮปาริน (10 ราย) ใช้ตัวกรองสังเคราะห์ชนิด polyethersulfone ทั้ง
2 กลุ่ม ทำการตรวจระดับ MPO ก่อนและหลังตัวกรองที่ 3 จุดเวลาคือ เริ่มต้น, 6 ชั่วโมงและ 24 ชั่วโมง

ผลการศึกษา ผู้ป่วยทั้ง 20 รายมีลักษณะพื้นฐานและความรุนแรงของโรคไม่แตกต่างกัน เมื่อ
เปรียบเทียบระดับ MPO ก่อนและหลังตัวกรองที่ 3 จุดเวลา พบว่าในกลุ่มเฮปารินที่ 6 ชั่วโมง ระดับ MPO หลัง
ตัวกรอง (76.7 ± 69.8 นาโนกรัม/มล.) สูงกว่าระดับ MPO ก่อนตัวกรอง (66.0 ± 63.5 นาโนกรัม/มล.) อย่างมี
นัยสำคัญ ($p=0.02$) เมื่อเปรียบเทียบระดับ MPO ก่อนตัวกรองในกลุ่มเดียวกันที่ 3 จุดเวลา พบว่าในกลุ่มซิเตร
ดมีระดับ MPO ก่อนตัวกรองที่เวลา 6 และ 24 ชั่วโมงต่ำกว่าเวลาเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญ ($p<0.01$)

สรุปผลการศึกษา การหลังแกรนูลของเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลในตัวกรองขณะทำ CVVH สามารถ
ลดลงได้เมื่อใช้ซิเตรดเป็นสารต้านลิ่มเลือดและซิเตรดยังมีผลต่อการลดระดับ MPO ซึ่งเป็นอนุมูลอิสระใน
ร่างกายได้

ภาควิชา.....อายุรศาสตร์.....ลายมือชื่อนิติ.....อนงค์ เข็มทอง.....

สาขาวิชา.....อายุรศาสตร์.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก.....

ปีการศึกษา.....2552.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม.....

5174850830 : MAJOR MEDICINE

KEYWORDS : ACUTE KIDNEY INJURY / CVVH / CITRATE / MYELOPEROXIDASE / MEMBRANE BIOINCOMPATILITY

ONANONG JEARNSUJITWIMOL : COMPARISON EFFECTS OF HEPARIN AND REGIONAL CITRATE ANTICOAGULATION ON POLYMORPHONUCLEAR CELL DEGRANULATION IN CONTINUOUS VENOVENOUS HEMOFILTRATION. THESIS ADVISOR : KHAJOHN TIRANATHANAGUL, M.D., THESIS CO-ADVISOR : PROF. SOMCHAI EIAMONG, M.D. 132 pp.

Background Most critically ill patients with acute kidney injury (AKI) need treatment with continuous venovenous hemofiltration (CVVH). The mortality rate, which is extremely high in this patient group. Membrane bioincompatibility during CVVH could increased the oxidative stress and induced inflammation. In chronic hemodialysis, regional citrate anticoagulation could decreased myeloperoxidase (MPO), the marker of PMN degranution. This is the first study conducted to examine the effect of regional citrate anticoagulation versus heparin on PMN cells degranulation .

Methods Twenty consecutive critically ill patients were randomized to regional citrate group (n=10) and heparin group (n=10).The pre-dilution CVVH and polyethersulfone dialyzers were used in both groups. The pre and postfilter MPO levels were measured at baseline, 6 hr and 24 hr.

Results In heparin group, the postfilter MPO level (76.7 ± 69.8 ng/mL) was significantly higher than the prefilter level (66.0 ± 63.5 ng/mL) at 6 hr (p=0.02). In the citrate group, the prefilter MPO level at 6 and 24 hr was significantly lower than baseline (p<0.01).

Conclusions PMN degranulation as a result of the reaction between dialyzer membrane and blood can be reduced by using regional citrate instead of heparin as an anticoagulant in CVVH. Furthermore, regional citrate anticoagulation can decrease the body MPO level.

Department :.....Medicine.....Student's Signature.....*Onanong Jearnsujitwimol*
Field of Study :.....Medicine.....Advisor's Signature.....*[Signature]*
Academic Year :.....2009.....Co-advisor's Signature.....*Somchai Eiamong*

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณทุกท่านที่มีส่วนร่วมทำให้งานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงสมความมุ่งหมาย

ทุนวิจัยรัชดาภิเษกสมโภช (รหัสทุน RA38/52(2)) คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

หน่วยโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

1. อ. พญ. ปวีณา สุสันฐิตพงษ์ ให้ข้อเสนอแนะและความคิดเห็น
2. อ. นพ. พิสุทธิ กตเวทิน ให้ข้อเสนอแนะและความคิดเห็น
3. คุณ พัชรินทร์ อินทร์จันทร์ ช่วยสอนการใช้เครื่องและอุปกรณ์ในการฟอกเลือด

สภากาชาดไทย

1. คุณ นรินทร์ กิจเกรียงไกรกุล ให้ความเอื้อเฟื้อจัดหาน้ำยาชิตเรดเข้าโครงการวิจัย

ห้องปฏิบัติการ หน่วยโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

1. คุณ ปิยะ แก้วกระจ่าง ให้ความเอื้อเฟื้อช่วยวัดระดับสาร MPO

เจ้าหน้าที่ประจำหอผู้ป่วยวิกฤต แผนกอายุรกรรมและศัลยกรรมให้ความร่วมมือในการทำวิจัย

เพื่อนและน้องแพทย์ประจำบ้านต่อยอดสาขาวิชาโรคไต ช่วยหาผู้ป่วยเข้าโครงการวิจัยจนครบ

ผู้ป่วยโรคไตที่ยังมีชีวิตและล่วงลับไปแล้วเปรียบเหมือนครูที่ช่วยสอนความรู้ใหม่ ๆ ให้เสมอ

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฅ
สารบัญรูปภาพ.....	ฎ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ.....	ฐ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
1.1. ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย.....	1
1.2. คำถามการวิจัย.....	15
1.3. วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	16
1.4. สมมติฐาน.....	16
1.5. กรอบแนวความคิดในการวิจัย.....	16
1.6. ขอบเขตการวิจัย.....	17
1.7. ข้อจำกัดของการวิจัย.....	17
1.8. ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย.....	17
1.9. วิธีดำเนินการวิจัย.....	17
1.10 ลำดับขั้นตอนในการเสนอผลการวิจัย.....	19
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	20
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	60
บทที่ 4 ผลการวิจัย.....	66
บทที่ 5 อภิปรายผลและข้อเสนอแนะ.....	100
รายการอ้างอิง.....	104

ภาคผนวก.....	122
ภาคผนวก ก.....	123
ภาคผนวก ข.....	127
ภาคผนวก ค.....	130
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	132

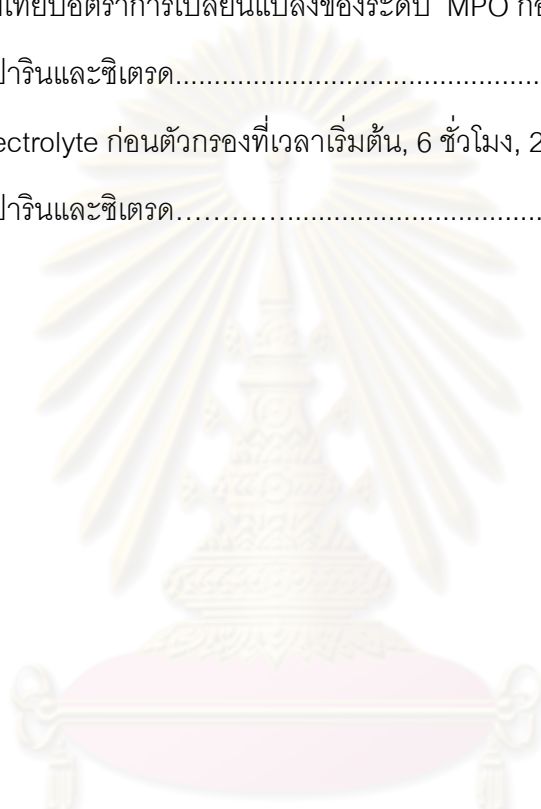


ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1	ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดการแข็งตัวของเลือดใน extracorporeal circuit.....28
ตารางที่ 2	คำแนะนำการใช้ anticoagulants ในการทำ CRRT ในผู้ป่วยที่ไม่มีความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกง่าย.....30
ตารางที่ 3	แสดงข้อดีและข้อเสียของการปรับขนาด citrate โดยการ monitor postfilter iCa^{2+} และการไม่ปรับขนาด citrate ตาม postfilter iCa^{2+}32
ตารางที่ 4	แสดงภาวะ metabolic derangements ระหว่างการใช้ citrate และการแก้ไข.....33
ตารางที่ 5	แสดงผลการศึกษาของ citrate ก่อนหน้าในการทำ CRRT.....36
ตารางที่ 6	University Alabama at Birmingham CVVHDf Protocol.....41
ตารางที่ 7	antioxidants ที่มีการศึกษาใน sepsis และที่ใช้ใน animal และ clinical supplementation trials.....44
ตารางที่ 8	ผลสรุปการเปลี่ยนแปลง oxidative stress ในภาวะ sepsis และ systemic inflammatory response syndrome.....47
ตารางที่ 9	แสดง biomarkers ของ oxidative stress ที่มีการใช้ในคนอย่างแพร่หลาย.....52
ตารางที่ 10	แสดงการปรับ 10% calcium gluconate ตาม prefilter iCa^{2+}64
ตารางที่ 11	แสดงการปรับ heparin ตาม aPTT และ vPTT.....65
ตารางที่ 12	ข้อมูลทั่วไปก่อนเริ่มการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้เฮปารินและซีเตรด.....67
ตารางที่ 13	ผลตรวจเลือดก่อนตัวกรองที่ 6 ชั่วโมงหลังเริ่มทำการศึกษา เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้เฮปารินและซีเตรด.....68
ตารางที่ 14	ผลตรวจเลือดก่อนตัวกรองที่ 24 ชั่วโมงหลังเริ่มทำการศึกษา เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้เฮปารินและซีเตรด.....69

ตารางที่ 15	เปรียบเทียบระดับ MPO ก่อนและหลังตัวกรอง ในกลุ่มที่ได้เฮปารินและ ซีเตรด.....	70
ตารางที่ 16	การเปลี่ยนแปลงระดับ MPO ที่เกิดขึ้นในตัวกรอง เปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม ที่ได้เฮปารินและซีเตรด.....	71
ตารางที่ 17	เปรียบเทียบอัตราการเปลี่ยนแปลงของระดับ MPO ก่อนตัวกรองระหว่างกลุ่ม ที่ได้เฮปารินและซีเตรด.....	72
ตารางที่ 18	ผล electrolyte ก่อนตัวกรองที่เวลาเริ่มต้น, 6 ชั่วโมง, 24 ชั่วโมง ในกลุ่ม ที่ได้เฮปารินและซีเตรด.....	79



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญรูปภาพ

	หน้า
รูปที่ 1 แสดงชนิดของวิธีการรักษาบำบัดทดแทนไต.....	3
รูปที่ 2 แสดงหลักการของ slow continuous ultrafiltration (SCUF).....	5
รูปที่ 3 แสดงหลักการของ continuous venovenous hemofiltration (CVVH).....	6
รูปที่ 4 แสดงหลักการของ continuous venovenous hemodialysis (CVVHD).....	7
รูปที่ 5 แสดงหลักการของ continuous venovenous hemodiafiltration (CVVHdf).....	7
รูปที่ 6 แสดงการเปลี่ยนแปลงการไหลเวียนโลหิตกับปริมาณกับปริมาณของเลือด ในการทำ CVVH และ IHD.....	8
รูปที่ 7 แสดงวงจรการฟอกเลือดและตำแหน่งการเติมสารต่าง ๆ.....	18
รูปที่ 8 ขบวนการแข็งตัวของเลือด.....	21
รูปที่ 9 ขบวนการควบคุมการกระตุ้นการแข็งตัวของเลือดโดย thrombin.....	22
รูปที่ 10 แสดงกลไกการกระตุ้นการเกิดลิ่มเลือดภายในตัวกรอง.....	26
รูปที่ 11 แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของสารต้านการแข็งตัวของเลือดในตำแหน่งต่าง ๆ ของการเกิด coagulation cascade.....	29
รูปที่ 12 แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของ citrate โดยการจับกับ calcium ที่หลายตำแหน่ง ในขบวนการเกิดลิ่มเลือด.....	31
รูปที่ 13 แสดง protocol การใช้ citrate ของ Towani ในปี ค.ศ. 1999.....	40
รูปที่ 14 แสดง interactions ระหว่าง selected antioxidants.....	46
รูปที่ 15 แสดงการเกิด reactive oxygen และ reactive nitrogen species.....	49

รูปที่ 16	AKI นำไปสู่ distant-organ injury โดยผ่านทั้ง cellular และ molecular pathways.....	53
รูปที่ 17	แสดงวงจร CVVH และตำแหน่งเติมสารชนิดต่าง ๆ.....	63
รูปที่ 18	เปรียบเทียบระดับ MPO ก่อนตัวกรองที่เวลาเริ่มต้น, 6 ชั่วโมง, 24 ชั่วโมง ในกลุ่มที่ได้เฮปารินและกลุ่มที่ได้ซีเตรด.....	72
รูปที่ 19	เปรียบเทียบปริมาณเม็ดเลือดขาวก่อนตัวกรองที่เวลาเริ่มต้น, 6 ชั่วโมง, 24 ชั่วโมง ในกลุ่มที่ได้เฮปารินและกลุ่มที่ได้ซีเตรด.....	73
รูปที่ 20	เปรียบเทียบปริมาณ PMN ก่อนตัวกรองที่เวลาเริ่มต้น, 6 ชั่วโมง, 24 ชั่วโมง ในกลุ่มที่ได้เฮปารินและกลุ่มที่ได้ซีเตรด.....	74
รูปที่ 21	แสดงการเปลี่ยนแปลงของระดับ MPO, WBC, PMN ก่อนตัวกรองที่เวลา เริ่มต้น, 6 ชั่วโมง, 24 ชั่วโมง.....	75
รูปที่ 22	เปรียบเทียบปริมาณปริมาณเกร็ดเลือดก่อนตัวกรองที่เวลาเริ่มต้น, 6 ชั่วโมง, 24 ชั่วโมง ในกลุ่มที่ได้เฮปารินและกลุ่มที่ได้ซีเตรด.....	76
รูปที่ 23	แสดง Kaplan-Meier curve ในกลุ่มที่ได้เฮปารินและกลุ่มที่ได้ซีเตรด.....	77
รูปที่ 24	แสดง circuit survival ในกลุ่มที่ได้เฮปารินและกลุ่มที่ได้ซีเตรด.....	78

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

CRRT	Continuous Renal Replacement Therapy
CVVH	Continuous Venovenous Hemofiltration
HD	Hemodialysis
IHD	Intermittent hemodialysis
AKI	Acute Kidney Injury
MPO	Myeloperoxidase
UF	Ultrafiltration fluid



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย

ภาวะไตวายเฉียบพลัน (acute kidney injury, AKI) เป็นภาวะที่พบบ่อยในผู้ป่วยภาวะวิกฤต มีความสัมพันธ์กับอัตราการตายที่สูงขึ้น โดยพบว่าภาวะไตวายเฉียบพลันที่ไม่ซับซ้อนและสามารถรักษาโดยไม่ต้องเข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤต จะมีการพยากรณ์โรคที่ดีกว่าและอัตราการตายต่ำกว่าคือ ประมาณ ร้อยละ 5-10 แต่หากผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันต้องเข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤตร่วมกับอวัยวะอื่นทำงานผิดปกติ จะมีอัตราการตายเพิ่มสูงขึ้นเป็นร้อยละ 50-70

AKI เกิดจากการสูญเสียความสามารถของไตอย่างเฉียบพลันในการขจัดของเสีย เช่น ยูเรีย รวมทั้งการสูญเสียความสามารถในการควบคุมสารน้ำและเกลือแร่ ผลที่ตามมาจากภาวะไตวายเฉียบพลันที่พบได้บ่อยเช่น ภาวะน้ำเกิน, ภาวะเลือดเป็นกรด, โปแตสเซียมในเลือดสูง และการสะสม nitrogen waste products ต่างๆ ในเลือด นอกจากนี้มีข้อมูลการศึกษามากมายในสัตว์ทดลองว่า AKI ทำให้มีผลต่อความผิดปกติของอวัยวะอื่นตามมาเช่น หัวใจ ปอด สมอง และตับ จากการสร้าง cytokine และ oxidative stress ที่มากขึ้น ถึงแม้ในปัจจุบันเรามีความรู้ความเข้าใจมากขึ้นในเรื่องพยาธิสภาพของการเกิดโรค แต่ในแง่ของการรักษากลับพบว่ายังไม่มีความก้าวหน้ามากนัก ยาหลายชนิดถูกทดสอบว่าสามารถใช้รักษาได้ดีในสัตว์ทดลอง แต่กลับไม่ได้ผลดีเมื่อนำมาใช้ในมนุษย์ มีข้อมูลการใช้ยาที่มีฤทธิ์ antioxidant หลายชนิดเป็นความหวังในอนาคตว่า อาจจะช่วยลดการเกิด inflammation และลดอัตราการตายลง แต่การรักษาหลักในผู้ป่วยภาวะไตวายเฉียบพลันคือ การกำจัดสาเหตุที่ทำให้เกิดภาวะไตวายและการรักษาแบบประคับประคอง (supportive therapy) เพื่อรอให้ภาวะไตวายกลับฟื้นตัวมาสู่ภาวะปกติ การรักษาแบบประคับประคอง ได้แก่ การใช้ยาขับปัสสาวะ การให้ด่าง การให้ยาขับ potassium และการรักษาบำบัดทดแทนไต (renal replacement therapy, RRT) เมื่อไม่สามารถแก้ไขภาวะน้ำเกินและเกลือแร่ผิดปกติด้วยการใช้ยา

ในปัจจุบันมีการรักษาบำบัดทดแทนไต (renal replacement therapy, RRT) มีหลายวิธี ได้แก่ การฟอกไตโดยใช้เครื่องไตเทียมแบบไม่ต่อเนื่อง (intermittent hemodialysis, IHD) และแบบต่อเนื่อง (continuous renal replacement therapies, CRRT) นอกจากนี้ยังมีแบบไม่ต่อเนื่องแต่ใช้เวลานานขึ้น (sustained low efficiency dialysis, SLED) และการฟอกไต

ทางผนังหน้าท้อง (acute peritoneal dialysis) ถึงแม้ว่าการทำ CRRT จะมีการพัฒนาวิธีและเทคนิคที่ดีขึ้นมาก แต่อัตราตายในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายซับซ้อนโดยเฉพาะในหอวิกฤตยังคงอยู่ในระดับที่สูง (มากกว่าร้อยละ 50) สาเหตุการตายส่วนใหญ่เกิดจากการติดเชื้อแทรกซ้อนและรุนแรง ยังพบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้มีการสร้าง oxidative stress มากขึ้น มีระดับ antioxidant ในเลือดลดลง มีข้อมูล oxidative stress ที่มากขึ้นทำให้อวัยวะต่างๆ ทำงานผิดปกติ นอกจากนั้นการทำ CRRT ยังเพิ่ม oxidative stress จากผลของการเกิด membrane bioincompatibility จึงเป็นที่มาของการศึกษานี้เนื่องจากผู้ป่วยวิกฤตที่มีภาวะไตวายมีความจำเป็นต้องได้รับการทำ CRRT มีข้อมูลใน chronic hemodialysis ว่าการใช้ ซิเตรดเพื่อเป็นสารต้านลิ่มเลือดในตัวกรองระหว่างการทำ CRRT โดยออกฤทธิ์ด้วยการจับกับ ionized calcium (iCa^{2+}) พบว่าเกิดการหลังแกรนูลของเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลในตัวกรองลดลงอาจเกิดจากการลดลงของ iCa^{2+} ในแกรนูลของนิวโทรฟิล มีสารที่เรียกว่า myeloperoxidase (MPO) ซึ่งเป็น oxidative stress ชนิดหนึ่งใช้ในการชี้วัดการหลังแกรนูลของนิวโทรฟิล ยังไม่เคยมีการศึกษาผลนี้ในการทำ CRRT หากผลของซิเตรดสามารถลดการหลังแกรนูลของนิวโทรฟิลในตัวกรองได้ขณะทำ CRRT อาจทำให้ร่างกายมีปริมาณ oxidative stress ลดลง การทำงานของอวัยวะต่าง ๆ ที่อาจจะดีขึ้น ดังนั้นเป้าหมายของการพัฒนาเทคนิคและวิธีการทำ CRRT ไม่เพียงแต่รักษาตามข้อบ่งชี้ ที่สำคัญกว่านั้นคือ การลดอัตราตาย ลดระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล และทำให้การทำงานของไตฟื้นคืนให้เร็วที่สุด จึงทำการศึกษานี้โดยมีวัตถุประสงค์หลัก คือ เปรียบเทียบ anticoagulant 2 ชนิดได้แก่ ซิเตรดและเฮปาริน เพื่อศึกษาสารซิเตรดว่ามีคุณสมบัติในการลดระดับ myeloperoxidase ที่เกิดขึ้นในวงจรฟอกเลือดและในร่างกายผู้ป่วยได้หรือไม่เมื่อเปรียบเทียบกับการใช้สารเฮปาริน

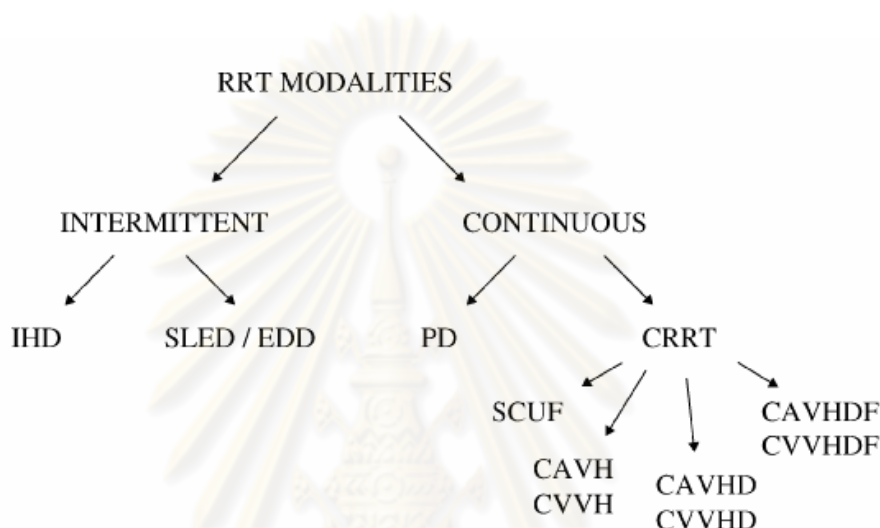
การรักษาบำบัดทดแทนไต

ข้อบ่งชี้โดยทั่วไปในการรักษาบำบัดทดแทนไต ได้แก่

- 1) ภาวะ intractable volume overload
- 2) ภาวะ intractable hyperkalemia
- 3) ภาวะ intractable acidosis
- 4) ภาวะ uremia
- 5) ภาวะได้รับสารพิษหรือยาบางชนิดเกินขนาด

ชนิดและการเลือกวิธีการรักษาบำบัดทดแทนไต

สามารถแบ่งการรักษาบำบัดทดแทนไตในผู้ป่วยไตวายฉับพลันที่มีอยู่ในปัจจุบันได้เป็นกลุ่มใหญ่ๆ ดังนี้ คือ การรักษาทดแทนไตแบบไม่ต่อเนื่อง (intermittent) และการรักษาทดแทนไตแบบต่อเนื่อง (continuous) แสดงดังในรูปที่ 1



รูปที่ 1 แสดงชนิดของวิธีการรักษาบำบัดทดแทนไต (renal replacement modalities for acute renal failure). CRRT, continuous renal replacement therapy; CAVH, continuous arteriovenous hemofiltration; CAVHD, continuous arteriovenous hemo-dialysis; CAVHDF, continuous arteriovenous hemodiafiltration; CVVH, continuous venovenous hemofiltration; CVVHD, continuous venovenous hemodialysis; CVVHDF, continuous venovenous hemodiafiltration; EDD, extended dailydialysis; IHD, intermittent hemodialysis; PD, peritoneal dialysis; RRT, renal replacement therapy; SCUF, slow continuous ultrafiltration; SLED, sustained low-efficiency dialysis.

การรักษาทดแทนไตแบบไม่ต่อเนื่อง (intermittent) คือ การรักษาที่มีช่วงเวลาหยุดพักในแต่ละวันไม่ได้ทำการรักษาต่อเนื่องตลอด 24 ชม. ซึ่งอาจทำในห้องไตเทียมหรือหอผู้ป่วยวิกฤตก็ได้

- Intermittent hemodialysis (IHD) คือการทำ hemodialysis ที่ใช้อุปกรณ์ และมีวิธีการ เหมือนกับการทำ hemodialysis ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง ใช้ระยะเวลาประมาณ 4-6 ชม./ครั้ง

- Sustained low-efficiency dialysis (SLED) คือการรักษาที่มีลักษณะผสมระหว่าง IHD กับ CRRT กล่าวคือจะใช้อุปกรณ์และวิธีการเหมือน IHD แต่อัตราการไหลของเลือดและน้ำยาไต เทียมลง และเพิ่มระยะเวลาในการทำ dialysis เป็นเวลา 8-12 ชม.

การรักษาทดแทนไตแบบต่อเนื่อง (continuous) คือการรักษาที่ทำต่อเนื่องตลอด 24 ชม.เป็นเวลาหลายวัน โดยทำการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤต การรักษาแบบต่อเนื่องมีการแลกเปลี่ยน สารเกิดขึ้นอย่างช้าๆและต่อเนื่อง ดังนั้นผู้ป่วยจะมีความคงที่ทาง hemodynamics สมดุลน้ำและ เมตาบอลิซึมมากกว่า IHD

- Continuous renal replacement therapy (CRRT) มีการพัฒนาอย่างต่อเนื่อง ได้รับความนิยมนำมาใช้มากขึ้นและมีการศึกษาเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ เนื่องจากเชื่อว่ามีประสิทธิภาพในการกำจัด ของเสียเทียบเท่าหรือดีกว่า IHD และมีความคงที่ทางด้าน hemodynamics มากกว่า IHD

-Peritoneal dialysis (PD) เดิมนิยมใช้ PD เป็นการรักษาทดแทนไตในผู้ป่วยที่มีภาวะ ทาง hemodynamics ไม่คงที่ แต่หลังจากที่มีการพัฒนา CRRT ขึ้นอย่างต่อเนื่อง การใช้ PD จึง ลดลงอย่างมาก สาเหตุหลักน่าจะเกิดจากความเชื่อที่ว่า ประสิทธิภาพในการกำจัดของเสียของ PD ต่ำกว่า IHD และ CRRT

หลักการและรายละเอียดของวิธีการรักษาทดแทนไตแบบต่อเนื่อง (CRRT) ชนิดต่างๆ

- Slow Continuous Ultrafiltration (SCUF)

Slow continuous ultrafiltration (SCUF) ถูกออกแบบมาเพื่อใช้กำจัดน้ำออกประมาณ 6-7 ลิตรต่อวัน โดยไม่ต้องเติม replacement fluid (รูปที่ 2) นอกจาก hyperalimentation ด้วย เทคนิคนี้ solute จะถูกกำจัดออกอย่างช้าๆ เนื่องจากการที่มี low ultrafiltration และ lack of dialysis ซึ่งปริมาณการกำจัดของ urea และ small solute จะเท่ากับ ultrafiltration rate (UFR) เพียง 4-5 มล./นาที่ ดังนั้น SCUF จึงเป็นวิธีที่ไม่เหมาะที่จะทำในผู้ป่วยที่มีภาวะ uremia หรือ hyperkalemia เกิดขึ้นแล้ว



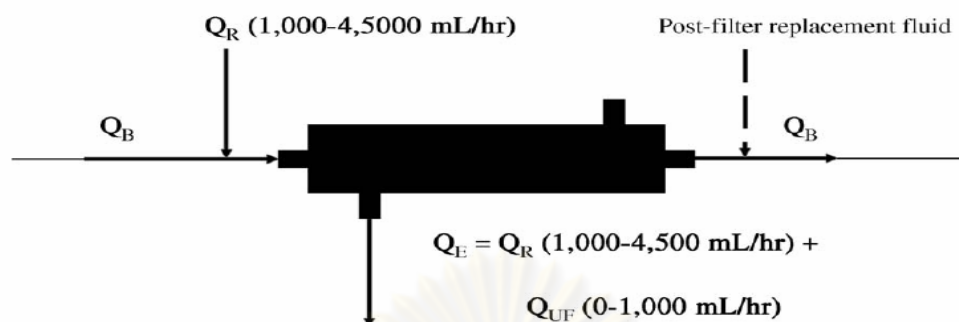
รูปที่ 2 แสดงหลักการของ slow continuous ultrafiltration (SCUF). Q_B , blood flow rate; Q_{uf} , ultrafiltration rate.

- Continuous arteriovenous hemofiltration (CAVH)

หลักการคือ ต่อดวงจรรจาก femoral vein ไปยัง femoral artery ไม่นิยมทำแล้วในปัจจุบัน เนื่องจากแรงดันจาก femoral artery ไม่สม่ำเสมอและพบว่ามีภาวะแทรกซ้อนเกิดขึ้นมาก

- Continuous Venovenous Hemofiltration (CVVH)

หลักการทำ CVVH (รูปที่ 3) เหมือนกับการทำ continuous arteriovenous hemofiltration (CAVH) ยกเว้นต้องใช้ extracorporeal blood pump เพื่อควบคุม flow rate ในระบบ การที่มี blood pump ทำให้ blood flow ที่ได้มีค่าคงที่ เช่น ถ้าผู้ป่วยมี ระดับ hematocrit ประมาณ 33% plasma flow rate 167 มล./นาที ที่ค่า filtration fraction ร้อยละ 10 จะมีผลให้ค่า UFR เท่ากับ 16.7 มล./นาที หรือประมาณ 1 ลิตร/ชม. หรือ 24 ลิตร/วัน (มากกว่า SCUF ประมาณ 4 เท่า) ซึ่งผู้ป่วยจำเป็นจะต้องได้รับสารน้ำทดแทน (fluid replacement) ถ้าหากให้สารน้ำทดแทนเป็น predilution จะทำให้ urea clearance ลดลงอีกประมาณร้อยละ 15 โดยทั่วไปให้สารน้ำทดแทนประมาณ 20-30 ลิตร/วัน จะเพียงพอ แต่ถ้าผู้ป่วยมีภาวะ hypercatabolism ทำให้ urea เพิ่มขึ้น และอาจจะต้องการ ให้สารน้ำทดแทนเพิ่มเป็น 40 ลิตร/วัน



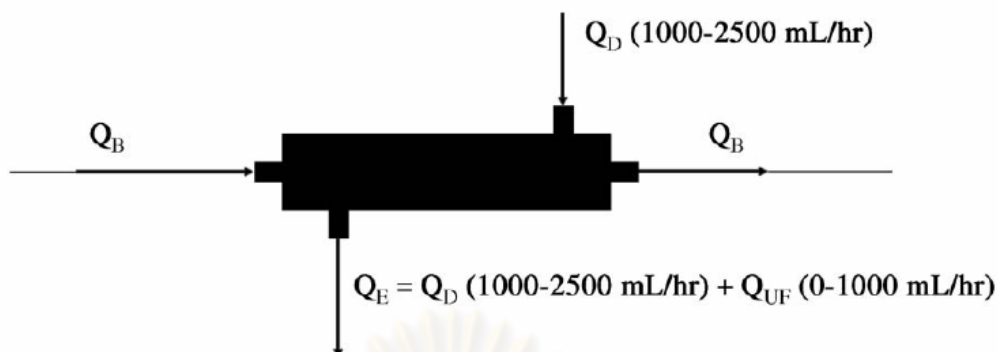
รูปที่ 3 แสดงหลักการของ continuous venovenous hemofiltration. Q_B , blood flow rate; Q_E , effluent flow rate; Q_R , replacement fluid flow rate; Q_{UF} , ultrafiltration flow rate.

จากการที่เราสามารถตั้งค่า blood flow rate (Q_B) และสามารถทำให้มีการเพิ่ม UFR ทำให้นิยมทำ CVVH มากกว่า CAVH เมื่อต้องการการขจัด solute เป็นสำคัญ โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มี hypercatabolic stage หรือมีระดับ BUN ที่สูง

- Continuous Venovenous Hemodialysis (CVVHD)

CVVHD ต่างจาก CVVH ตรงที่ CVVHD จะมี dialysate ไหลผ่านตัวกรองด้าน dialysate part ซึ่งจะทำให้เกิดการแพร่ของสารหรือของเสียต่างๆผ่าน dialysis membrane ค่า efficiency ของ CVVHD จะขึ้นอยู่กับ blood flow rate (Q_B) อย่างไรก็ตาม ค่า UFR ของการทำ CVVHD จะไม่สูงเหมือนกับการทำ CVVH ดังนั้นการขจัดน้ำในร่างกายของผู้ป่วยจะต่ำกว่าการทำ CVVH ในขณะที่จะได้ solute clearance ที่มากกว่า

Clearance rates ของ CVVHD ขึ้นอยู่กับ Q_B และ dialysate flow rate (Q_D) ซึ่งจะเป็นตัวบอกความเข้มข้นที่แตกต่างกันของสารระหว่าง 2 compartment ที่ Q_B มากกว่า 80 มล./นาที ความเข้มข้นของ solute ในด้าน dialysate จะถึงจุดอิ่มตัว (ความเข้มข้นของ solute ใน dialysate จะเท่ากับใน plasma) โดยวิธีนี้หากต้องการที่จะเพิ่ม clearance ของ solute จำเป็นต้องเพิ่ม Q_D จาก 1 เป็น 2 ลิตร/ชม. เมื่อเราเพิ่ม Q_B ได้ถึง 2 ลิตร/ชม. เราจึงสามารถที่จะเพิ่ม Q_B เพื่อเพิ่ม clearance rates ได้ (รูปที่ 4)

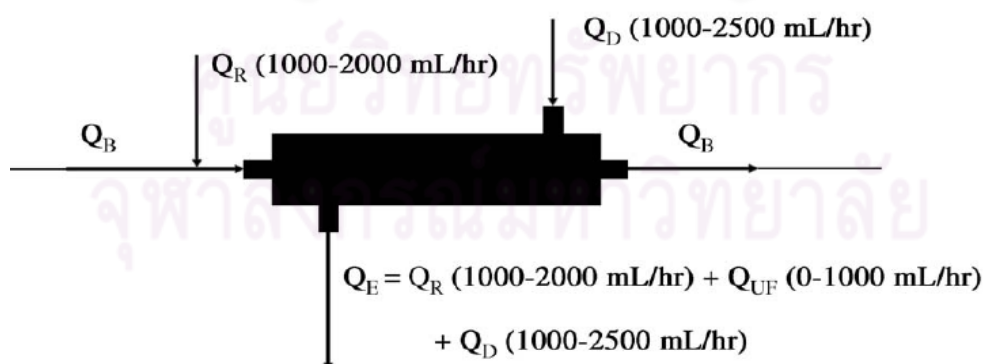


รูปที่ 4 แสดงหลักการทำงานของ CVVHD. Q_B , blood flow rate; Q_D , dialysate flow rate; Q_E , effluent rate; Q_{UF} , ultrafiltration rate.

- Continuous Venovenous Hemodiafiltration (CVVHDF)

CVVHDF จะใช้ทั้งขบวนการ diffusion และ convection ในการกำจัดของเสีย วิธีการทำคล้ายกับการทำ CVVH ซึ่งต้องใช้ blood pump เพื่อดึงเลือดเข้าสู่ extracorporeal circuit โดยทั่วไปการทำวิธีนี้จะเปิด Q_B ตั้งแต่ 150-300 มล./นาที และ Q_D 1-2 ลิตร/ชม. (รูปที่ 5)

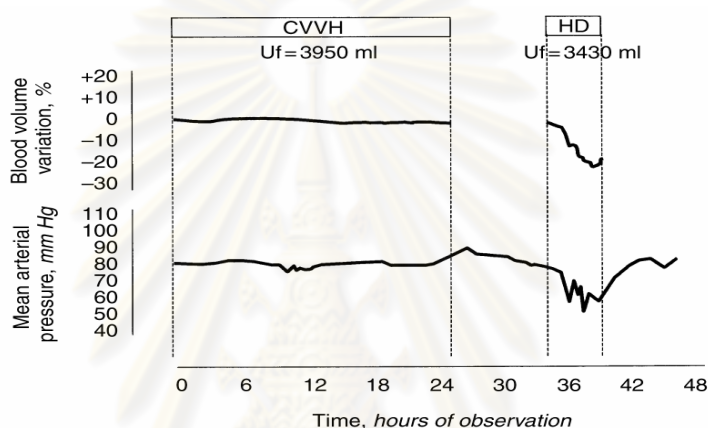
อุปกรณ์ที่ใช้ในการทำ CVVHDF ไม่ยุ่งยาก เพียงแค่มี blood pump ร่วมกับ separate infusion pump นอกจากนั้นในปัจจุบันยังมีเครื่องในระบบ intergrated system ที่สามารถทำได้ เช่น เครื่อง Aquarius (Edward), Prisma (Hospal), และ Acu-men (Fresenius)



รูปที่ 5 แสดงหลักการทำงานของ CVVHDF. Q_B , blood flow rate; Q_D , dialysate flow rate; Q_E , effluent flow rate; Q_R , replacement fluid flow rate; Q_{UF} , ultrafiltration flow rate

ประโยชน์ของการทำ CRRT

1. การขจัดน้ำ และ ของเสียเกิดขึ้นอย่างช้าๆ และ ต่อเนื่อง มีความเหมาะสมสำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะการไหลเวียนโลหิตไม่คงที่ (hemodynamic instability) ซึ่งอาจเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำได้ ถ้าได้รับการทำ IHD มีการศึกษาวัดปริมาณของเลือดระหว่างการทำ IHD พบว่า การเปลี่ยนแปลงอัตราการดึง UF เพียงเล็กน้อย จะสามารถทำให้มีการเปลี่ยนแปลงปริมาณของเลือดที่ไหลเวียนจนตรวจวัดได้ (รูปที่ 6)



รูปที่ 6 แสดงการเปลี่ยนแปลงการไหลเวียนโลหิตกับปริมาณของเลือด ในการทำ CVVH และ IHD [1]

ทำให้ระดับออกซิเจนในเลือดไม่เปลี่ยนแปลงหรือเปลี่ยนแปลงเพียงเล็กน้อย จึงไม่ทำให้มีการเคลื่อนที่ของน้ำนอกเซลล์เข้าสู่ในเซลล์ซึ่งทำให้เกิดภาวะ สมอองบวม และภาวะ dialysis dysequilibrium หลังการฟอกเลือด ช่วยทำให้ปริมาณน้ำ เกลือแร่ ของเสีย และ ภาวะกรด ต่างไม่เปลี่ยนแปลงขึ้นลงเหมือนกับการทำ IHD จึงมีความคล้ายคลึงกับการทำงานของไตมากกว่า สามารถแก้ไขภาวะความเป็นกรดในร่างกายได้ดี แม้ว่าอาจต้องใช้เวลา นานกว่า IHD และไม่ทำให้เกิด rebound acidosis

2. แม้ว่าการทำ CRRT จะขจัดของเสียได้ช้ากว่าการทำ IHD แต่เนื่องจากการขจัดของเสียอย่างต่อเนื่อง ดังนั้นเมื่อมองในระยะยาวแล้ว (เช่น การขจัดของเสียต่อ 24 ชั่วโมง หรือ ต่อสัปดาห์) พบว่าการทำ CRRT สามารถให้ประสิทธิภาพในการขจัดของเสียได้เทียบเท่าหรือมากกว่าการทำ IHD

3. มีความยืดหยุ่น สามารถเลือกเปลี่ยนแปลงการรักษาได้ตามต้องการ เช่น ต้องการขจัดน้ำเป็นหลัก หรือ ขจัดของเสียเป็นหลัก หรือ ทั้งสองอย่าง สามารถเปลี่ยนกลไกในการขจัดของเสียได้ เช่น เลือกการแพร่โดยใช้วิธี hemodialysis หรือ การพาโดยใช้วิธี hemofiltration หรือ ทั้งสองกลไกโดย

ใช้วิธีhemodiafiltration ซึ่งจะทำให้ได้ประสิทธิภาพของการรักษาหลายๆระดับเหมาะสมสำหรับผู้ป่วยในแต่ละราย

4. มีประสิทธิภาพในการขจัดของเสียที่เป็นสาร middle หรือ large molecule (เช่น endotoxin และ mediators) มากกว่าวิธี IHD โดยใช้กลไก convection และการดูดซับ (adsorption) ที่ membrane ซึ่งอาจเหมาะสมสำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะ sepsis แม้ว่าผลดีประการนี้จะยังไม่เป็นที่แน่ชัด
5. สามารถปรับอัตราการขจัดน้ำออกจากผู้ป่วยให้เหมาะสมได้ตลอดเวลา มีประโยชน์สำหรับผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะวิกฤตที่ต้องการการเปลี่ยนแปลงสภาวะน้ำในร่างกายอย่างรวดเร็ว
6. สามารถขจัดน้ำได้อย่างมีประสิทธิภาพทำให้ไม่จำกัดการให้สารน้ำ เช่น การให้ total parenteral nutrition, blood products หรือ ยาที่ต้องฉีดเข้าหลอดเลือดดำอื่นๆ

ภาวะที่ได้รับประโยชน์จากการทำ CRRT

แม้ว่าข้อบ่งชี้ในการเริ่มการรักษาด้วยการฟอกเลือดแบบต่อเนื่องยังไม่ชัดเจน แต่พบว่าการฟอกเลือดแบบต่อเนื่อง น่าจะมีความเหมาะสมในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายฉับพลันร่วมกับภาวะดังต่อไปนี้

1. **ปัญหาด้านหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular failure)** ที่เกิดจากหัวใจมีความผิดปกติโดยตรงหรือเกิดจากภาวะอื่นๆที่กระตุ้นให้หัวใจทำงานผิดปกติ เช่น ภาวะการติดเชื้อในกระแสเลือดระหว่างการทำให้ CRRT นั้น จะมีการดึงสารน้ำและของเสียออกจากร่างกายผ่านทางอัลตราฟิลเตรท เป็นกระบวนการที่เกิดอย่างต่อเนื่องไปซ้ำๆ ทั้งวันทั้งคืน ทำให้ส่วนของน้ำที่อยู่บริเวณนอกหลอดเลือดไหลกลับเข้ามาทดแทนน้ำที่ถูกดึงออกจากหลอดเลือดได้ทัน (refilling) ทำให้ความดันในหลอดเลือดมีค่าคงที่ (hemodynamic tolerance)
2. **ภาวะเมตาบอลิซึมสูง (hypercatabolism)** ผู้ป่วยที่มีภาวะเมตาบอลิซึมที่สูง ย่อมมีความต้องการพลังงานมากกว่าคนปกติ มีความต้องการแคลอรีสูงขึ้น เพื่อให้ร่างกายนำไปใช้เพื่อรักษาสภาพสมดุลของพลังงานที่สูญเสียไป การทำให้ CRRT จะทำให้สามารถควบคุมปริมาณน้ำที่เข้าออกให้สมดุลมากกว่า มีความปลอดภัยกว่า ทำให้การได้รับสารอาหารเพียงพอต่อความต้องการที่มากกว่า
3. **ผู้ป่วยที่มีสมองบวม (cerebral edema)** การทำให้ CRRT ทำให้มีการไหลเวียนของน้ำระหว่างเซลล์ในสมองน้อยกว่าการทำ IHD อย่างชัดเจน ถ้าผู้ป่วยอยู่ในภาวะที่มีการเพิ่มขึ้นของความดันในกะโหลกศีรษะ อาทิ การมีภาวะสมองบวมที่เกิดจากการขาดเลือดในสมอง หรือ การได้รับ

อุบัติเหตุทางสมอง การทำ CRRT จะมีการเปลี่ยนแปลงระดับออกซิโมลาลิตีในเลือดด้วยอัตราคงที่อย่างต่อเนื่อง ทำให้ลดการเกิดภาวะความไม่สมดุลจากการฟอกเลือดน้อยลง

ภาวะอื่นๆ ที่มีหลักฐานพบว่าการทำ CRRT อาจมีประโยชน์ ได้แก่

1. **ภาวะการติดเชื้อในกระแสเลือด** มีการศึกษากันอย่างกว้างขวาง ในเรื่องการทำ CRRT ว่า จะสามารถกำจัดสารตัวกลาง (mediators) ที่ทำให้เกิดกระบวนการอักเสบในร่างกายได้หรือไม่ การตั้งสมมุติฐานการกำจัดสาร mediators ต่างๆ ในภาวะที่มีการติดเชื้อในกระแสเลือดเป็นสิ่งที่มีความน่าสนใจ มีทั้งการศึกษาที่เห็นด้วยกับที่ไม่เห็นด้วย มีความเห็นว่าขบวนการฟอกเลือดไม่น่าจะมีผลต่อกลไกของร่างกายในส่วนของ autocrine หรือ paracrine ที่หลั่งสาร mediators ที่มีผลต่อขบวนการอักเสบ หรือไม่น่าจะมีผลในการกระตุ้น adhesive molecule ต่างในร่างกาย อีกทั้ง พบว่าสาร TNF ที่เป็นสารที่มีความสำคัญในขบวนการอักเสบ เป็นสารที่มีขนาดโมเลกุลใหญ่ มี molecular weight 54,000 ดาลตัน ซึ่งมีขนาดใหญ่มากกว่า cut-off ขนาดหน้าตัดของตัวกรอง ซึ่งไม่น่าจะถูกกำจัดออกไปได้ นอกจากนี้คุณสมบัติการดูดซับสารต่างๆของตัวกรอง (membrane adsorption) อาจถึงจุดอิ่มตัวทำให้ลดความสามารถดังกล่าว ในขณะที่เดียวกันการกำจัดสารต่างๆ อาจกำจัด mediators ตัวที่ดีที่ช่วยลดกระบวนการอักเสบออกไปด้วยก็ได้ ดังนั้น การทำ CRRT จึงให้ทั้งผลดีและผลเสียได้

2. **ภาวะการหายใจผิดปกติ (adult respiratory distress syndrome)** มีการศึกษาพบว่าการทำ CRRT สามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้ เมื่อเทียบกับการรักษาแบบประคับประคอง โดยทำให้มีการแลกเปลี่ยนก๊าซได้ดีขึ้น รวมถึงการขจัดน้ำที่เกินจากหลอดเลือดที่อยู่นอกระบบการไหลเวียนของปอดด้วยการดึงน้ำผ่านขบวนการอัลตราฟิลเตรชัน

3. **Cardiopulmonary bypass** การทำ CRRT มีจุดประสงค์ ที่จะช่วยกำจัดปริมาณน้ำที่เกินจากการให้น้ำผู้ป่วยเกินปกติเพื่อการเตรียมตัวก่อนการผ่าตัด และลดความจำเป็นในการให้ส่วนประกอบต่างๆของเลือด ในขณะที่มีการลดลงของความดันโลหิต

4. **การได้รับอุบัติเหตุจากแรงกดกระแทก (crush syndrome)** ผู้ป่วยในกลุ่มนี้มักมีภาวะไตวายฉับพลันจากสารไมโอโกลบิน ซึ่งเป็นสารที่พบในกล้ามเนื้อ มีขนาดโมเลกุลใหญ่ ประมาณ 17,800 ดาลตัน พบว่าการทำ CRRT มีส่วนในการป้องกันการเกิดภาวะไตวายฉับพลันที่เกิดจากภาวะดังกล่าวได้ ในภาวะเลือดเป็นกรด lactic acidosis มีการศึกษารายงานการว่า การทำ CRRT สามารถลดระดับกรดแลคติกได้ โดยพบว่าการลดระดับกรดแลคติก จะช่วยทำให้ระบบ

เมตาบอลิซึมที่ผิดปกติกลับเข้าสู่ภาวะสมดุลได้เร็วขึ้น ทำให้ระบบการไหลเวียนเลือดและระบบการหายใจดีขึ้น

5. Chronic heart failure ในขณะที่ร่างกายไม่ตอบสนองต่อการให้ยาขับปัสสาวะร่วมกับการให้สารที่ช่วยขยายหลอดเลือด จากการที่มีภาวะหัวใจวายเรื้อรัง การทำ CRRT จะช่วยดึง UF เพื่อควบคุมปริมาณน้ำในร่างกาย

จากข้อมูลข้างต้นจะเห็นได้ว่า CRRT มีประโยชน์มากในผู้ป่วยที่วิกฤติ เป็นการรักษาประคับประคองเพื่อรอให้อาการเจ็บป่วยและการทำงานของไตฟื้น ซึ่งอาจใช้เวลาหลายวันหรือเป็นเดือน การฟอกเลือดผ่านวงจรร่างกายเป็นเวลานานจะเกิดการแข็งตัวของเลือดในวงจรถ ทำให้วงจรถุดตันและพื้นที่ผิวตัวกรองลดลง ต้องเปลี่ยนวงจรถอยทำให้สิ้นเปลืองอุปกรณ์ เพิ่มภาระงานแก่บุคลากร เสียเลือดมากขึ้นและเพิ่มโอกาสติดเชื้อจากการปนเปื้อนเชื้อโรคขณะต่อสาย การเกิดการแข็งตัวของเลือดในวงจรร่างกายเป็นปัญหาทางเทคนิคที่สำคัญในการทำ CRRT จึงมีความจำเป็นที่จะต้องให้สารต่อต้านการแข็งตัวของเลือดติดต่อกันเป็นเวลานาน ซึ่งทำให้มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกและเกร็ดเลือดต่ำ แต่ในทางตรงกันข้ามถ้าให้สารต่อต้านการแข็งตัวของเลือดไม่เพียงพอก็จะทำให้เกิดการแข็งตัวของเลือดก่อนเวลาอันควรและทำให้ประสิทธิภาพในการรักษาลดลง

สารที่นำมาใช้เพื่อต่อต้านภาวะการแข็งตัวของเลือดในวงจรร่างกาย (anticoagulant) ที่นิยมใช้ในปัจจุบันได้แก่

Unfractionated heparin (UFH)

เป็นสารป้องกันการแข็งตัวของเลือดที่นิยมใช้กันอย่างแพร่หลาย UFH เป็นสารประเภท mucopolysaccharide ออกฤทธิ์โดยการจับกับ antithrombin III ยับยั้งการทำงานของ factor Xa และ thrombin (IIa) ถูกสลายที่ตับ และขับออกจากร่างกายทางไต มี plasma half-life สั้นเพียง 30 นาที - 3 ชั่วโมงเท่านั้น ไม่สามารถติดตามการออกฤทธิ์ได้จากขนาดของ UFH ที่ใช้ เนื่องจากยา มีการจับตัวกับโปรตีนในเลือดแตกต่างกันไปในแต่ละราย สามารถติดตามประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ UFH ได้จากค่า partial thromboplastin time (PTT) แต่ในผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะวิกฤติ การติดตามค่า PTT อาจมีความแม่นยำลดลง เนื่องจากหลายสาเหตุ อาทิ การเกิด heparin resistance จากการที่มี antithrombin ในระดับต่ำ หรือ UFH อาจรวมตัวอยู่กับสารบางชนิดในร่างกายเช่น ยาหรือโปรตีนบางชนิด

เนื่องจากส่วนของ large UHF ที่ทำหน้าที่เป็น anti IIa จะถูกกำจัดออกจากร่างกายได้ง่ายกว่า small UHF ที่ทำหน้าที่เป็น anti-Xa เป็นผลให้มีการออกฤทธิ์เป็น anti-Xa ได้นานกว่า

พบว่า PTT มีความไวต่อฤทธิ์ของ anti IIa มากกว่า anti-Xa จึงทำให้เมื่อตรวจ PTT แล้วได้ค่าปกติ ทั้งๆที่ยังมีฤทธิ์ anticoagulant อยู่ การเพิ่มปริมาณ UFH เพื่อปรับให้มี prolonged PTT ในกรณีดังกล่าว จึงอาจทำให้เกิดความเสี่ยงต่อการมีเลือดออกได้ พบว่าขนาดของยาไม่มีความสัมพันธ์กับการออกฤทธิ์ต่อ anti-Xa

เพื่อลดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ ควรให้ heparin ในขนาดต่ำ (low-dose heparin regimen) ดังต่อไปนี้

ก. ทำการเคลือบ (prime) สายฟอกเลือดและตัวกรองด้วย 0.9% NSS 1-2 ลิตร ที่ผสมกับ heparin 2,500-10,000 ยูนิต

ข. เมื่อเริ่มการทำ CRRT ให้ heparin 1,000-2,000 ยูนิต เป็น loading dose ทาง arterial blood line แล้วให้ heparin 200-800 ยูนิต/ชั่วโมง (3-12 ยูนิต/กก) เป็น maintenance dose ต่อไป

ค. ควรติดตามผลโดยการวัดค่า PTT ของเลือดใน arterial และ venous blood line ทุก 6 ชั่วโมง และ นำผลมาปรับขนาด heparin ดังต่อไปนี้

ค่า PTT ของเลือดใน arterial blood line (aPTT) ควรอยู่ในช่วง 40-45 วินาที

ค่า PTT ของเลือดใน venous blood line (vPTT) ควร > 65 วินาที (1.5-2 เท่าของค่า control)

ถ้า aPTT > 45 วินาที ลดขนาด heparin ลง 100 ยูนิต/ชั่วโมง

ถ้า vPTT < 65 วินาที และ aPTT < 45 วินาที เพิ่มขนาด heparin ขึ้น 100 ยูนิต /ชั่วโมง

ถ้า aPTT < 40 วินาที เพิ่มขนาด heparin ขึ้น 200 ยูนิต/ชั่วโมง

แม้ว่าจะใช้ low-dose heparin regimen ในการทำ CRRT แต่ก็ยังพบอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะเลือดออกได้ถึงร้อยละ 10-50 ดังนั้นจึงไม่ควรใช้ heparin ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออก

Low molecular weight heparin (LMWH)

LMWH เป็น heparin ที่ถูก depolymerization จับกับ antithrombin III ออกฤทธิ์เป็น anti-Xa และ anti-IIa ได้ดีกว่า UFH ประมาณ 2-4 เท่า มีความสามารถในการจับกับโปรตีนในเลือดได้น้อย มี half-life ประมาณ 2-4 ชั่วโมง ขนาดของยาที่ใช้มีความสัมพันธ์กับการออกฤทธิ์เนื่องจากการกระจายตัวของยาในร่างกายและการกำจัดยาออกจากร่างกายที่แน่นอน ทำให้

กำหนดขนาดการบริหารยาได้ง่าย สามารถขับออกทางปัสสาวะประมาณร้อยละ 5-10 และขับออกโดยขบวนการทำ CVVH ได้น้อยมาก

เนื่องจาก LMWH มีฤทธิ์เป็น anti Xa มากกว่าฤทธิ์ anti IIa การให้ protamine เพื่อ neutralization จึงทำได้เพียงบางส่วนเท่านั้น สามารถกำหนดขนาดของ LMWH ที่ใช้ได้ตามระดับของ anti-Xa โดยมีคำแนะนำว่าควรให้ anti-Xa อยู่ที่ระดับประมาณ 0.25-0.35 ยูนิต/มล.

ในปัจจุบันยังมีข้อมูลของการใช้ LMWH ในการทำ CRRT อยู่บ่อย

ในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบผลของการใช้ UFH กับ LMWH ในขบวนการ CRRT แต่พบว่าค่าใช้จ่ายของการใช้ LMWH (รวมถึงการตรวจ anti-Xa assays) สูงกว่า การใช้ UFH แต่มีบางการศึกษาพบว่าการใช้ LMWH มีโอกาสเกิดการอุดตันของวงจรถัดน้อยกว่าเมื่อเทียบกับการใช้ UFH ทำให้ค่าใช้จ่ายโดยรวมไม่แตกต่างกัน แต่อย่างไรก็ตามยังคงต้องการการศึกษาสนับสนุนอีก

Citrate

citrate เป็น regional anticoagulant ให้ที่ตำแหน่งก่อนเลือดจะผ่านตัวกรอง citrate จะออกฤทธิ์โดยรวมตัวกับ calcium ในเลือด เป็นผลให้ ionized calcium (iCa^{2+}) ลดต่ำลง ขบวนการยับยั้งการแข็งตัวของเลือดจะเกิดขึ้นได้ดีถ้าระดับ iCa^{2+} ลดต่ำลงกว่า 0.35 mmol/ลิตร citrate อาจถูกกำจัดโดยวิธีการ convection หรือ diffusion ก็ได้ บางส่วนอาจถูกดูดซึมกลับเข้าสู่การไหลเวียนกระแสโลหิตได้ เมื่อ citrate เข้าสู่กระแสโลหิตจะถูก metabolite เป็น citric acid ทันที ซึ่งจะถูกลายต่อไปที่ตับ ไตและกล้ามเนื้อ กลายเป็น bicarbonate ทำให้ buffer ในเลือดเพิ่มขึ้น calcium ที่จับกับ citrate จะถูกปลดปล่อยออกมา จึงไม่เกิดขบวนการต้านการแข็งตัวของเลือดในร่างกาย แต่ปัญหาที่พบบ่อยจากการใช้ citrate ได้แก่

1. การสลายตัวของ citrate ทำให้เกิด sodium citrate เพิ่มขึ้น สารละลาย trisodium citrate จะประกอบไปด้วย sodium จำนวนมากถึง 420 mEq/ลิตร เกิดภาวะ hypernatremia ได้ จึงควรให้สารที่เป็นสารละลาย isotonic ร่วมด้วย
2. การสลายตัวของ citrate จะเกิด bicarbonate เพิ่มขึ้นในกระแสเลือด หนึ่งโมเลกุลของ citrate จะเพิ่ม bicarbonate 3 โมเลกุลทำให้เกิดภาวะ metabolic alkalosis ขึ้นได้
3. เกิดภาวะ hypocalcemia และ hypomagnesemia ได้มากกว่ากลุ่มที่ได้รับ heparin
4. หากตับหรือกล้ามเนื้อไม่สามารถสลาย citrate ได้ จะเกิดการสะสมของ citric acid ทำให้เกิด wide gap metabolic acidosis

การใช้ citrate เป็นสารป้องกันการแข็งตัวของเลือด ต้องติดตามผลการเปลี่ยนแปลงสารต่างๆของเลือดอย่างสม่ำเสมอและปรับส่วนผสมของสารน้ำทดแทน เป็นระยะๆ เนื่องจากมีผลต่อภาวะกรดต่างและเกลือแร่ในกระแสเลือด

มีการศึกษาพบว่าการใช้ citrate มีแนวโน้มช่วยยืดอายุการใช้งานของวงจรเลือดนานกว่า UFH และทำให้เกิด systemic anticoagulation ได้น้อย ลดโอกาสการเกิดเลือดออกได้ เกิดการกระตุ้น coagulation mediator ต่างๆ และเม็ดเลือดขาวในตัวกรอง (membrane bioincompatibility) น้อยกว่าการใช้ heparin ซึ่งเป็นผลจากการลด ionized calcium มีการศึกษาพบว่าการใช้ citrate สามารถลดอัตราการตายได้เมื่อเทียบกับ heparin ในผู้ป่วยวิกฤตที่ได้รับการทำ CRRT โดยในปัจจุบันยังไม่ทราบกลไกการออกฤทธิ์ของ citrate ต่อ inflammatory mediators ในร่างกาย

โดยสรุปในปัจจุบันมีผู้ป่วยวิกฤตเป็นจำนวนมากที่มีภาวะไตวายจำเป็นต้องได้รับการฟอกเลือดอย่างต่อเนื่องโดยวิธี continuous venovenous hemofiltration (CVVH) ผู้ป่วยกลุ่มนี้มักจะพบว่ามีปัญหาโรคติดเชื้อรุนแรงร่วมกับอวัยวะหลายตำแหน่งไม่ทำงาน (multiorgan failure) หรือผู้ป่วยหลังผ่าตัดระยะแรก มีความเสี่ยงสูงต่อภาวะเลือดออกง่าย ทำให้มีข้อจำกัดในการใช้เฮปาริน (heparin) เพื่อป้องกันการแข็งตัวของวงจรขณะฟอกเลือด ในอดีตมีการใช้ normal saline ล้างวงจรฟอกเลือดทุก 30 นาที เพื่อลดการอุดตันของวงจรในกรณีที่ไม่สามารถให้ heparin ได้ พบปัญหาหลายประการ อันได้แก่ ระยะเวลาการใช้งานวงจรฟอกเลือดประมาณ 12 ชั่วโมง ทำให้ต้องเปลี่ยนวงจรบ่อย เพิ่มภาระงานให้บุคลากรทางการแพทย์ เพิ่มโอกาสติดเชื้อจากการปนเปื้อนขณะต่อวงจร และสิ้นเปลืองค่าใช้จ่าย

จากหลายการศึกษาพบว่าการใช้ regional citrate anticoagulant สามารถลดการอุดตันของวงจรได้ดีกว่าการใช้ normal saline ล้างวงจรและไม่แตกต่างจากการใช้ heparin หรือบางการศึกษาพบว่า citrate มีอายุการใช้งานของวงจรที่ดีกว่า heparin โดยกลไกการออกฤทธิ์ของ citrate จับกับ ionized calcium ทำให้ ionized calcium ลดลง การเกิด coagulation cascade จึงลดลง โดยเติม citrate ในเลือดที่ก่อนเข้าตัวกรองและมีการเติม calcium ในเลือดที่ออกจากตัวกรองก่อนกลับสู่ร่างกายผู้ป่วย ดังนั้น calcium ในร่างกายจึงไม่ต่ำ ไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออก

นอกจากนั้นมีการศึกษาในผู้ป่วย ESRD ที่ทำ chronic hemodialysis พบว่า citrate สามารถลดการหลังแกรนูลของนิวโตรฟิลในตัวกรองขณะฟอกเลือด โดยการวัดระดับ myeloperoxidase (MPO) ซึ่งเป็นสาร oxidative stress ที่เกิดจากการกระตุ้นนิวโตรฟิล การ

สร้างสาร oxidative stress เพิ่มขึ้นในตัวกรองทำให้วงจรอุดตันเร็วขึ้น ในปัจจุบันยังไม่ทราบว่า citrate สามารถลดการหลังแกรนูลของนิวโทรฟิลในตัวกรองขณะทำ CVVH ในกลุ่มผู้ป่วยวิกฤตที่มีภาวะไตวายได้หรือไม่และสามารถลดสาร oxidative stress ในร่างกายได้หรือไม่ จึงเป็นที่มาของการศึกษานี้ เพื่อศึกษาผลของการใช้ citrate ในการทำ CVVH ในหอผู้ป่วยวิกฤตว่า สามารถลดการหลังแกรนูลของนิวโทรฟิลได้หรือไม่เมื่อเทียบกับการใช้ heparin ในตัวกรองและในร่างกาย ซึ่งข้อแตกต่างของ CVVH ที่ต้องการศึกษา กับ conventional hemodialysis ที่มีการศึกษามาก่อนหน้า คือ CVVH ใช้เวลาในการฟอกเลือดนานกว่า เลือดสัมผัสผิวตัวกรองนานกว่า เลือดไหลช้ากว่า วิธีการกำจัดของเสีย CVVH ใช้หลักการ convection ขณะที่ hemodialysis ใช้หลักการ diffusion และที่สำคัญคือ กลุ่มประชากรที่ทำการศึกษาเป็นผู้ป่วยหนักในหอวิกฤต มีภาวะติดเชื้อ ความดันโลหิตต่ำ ใช้เครื่องช่วยหายใจและปัจจัยอื่นที่ทำให้มีการสร้าง oxidative stress สูงกว่าผู้ป่วย ESRD

การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินผลของ citrate เพื่อใช้เป็น anticoagulant ในการทำ CVVH ว่า สามารถลดการหลังแกรนูลของนิวโทรฟิลในตัวกรอง เช่นเดียวกับการศึกษาก่อนหน้า ใน conventional hemodialysis หรือไม่ โดยศึกษาผลของ citrate ต่อระดับ MPO ก่อนและหลังตัวกรอง ที่เวลาต่างๆกัน คือ ที่เวลาเริ่มต้น, 6 ชั่วโมงและ 24 ชั่วโมง และได้ศึกษาแนวโน้มการเปลี่ยนแปลงของระดับ MPO ในร่างกายผู้ป่วยระหว่างการทำ CVVH ที่เวลาเริ่มต้น, 6 ชั่วโมงและ 24 ชั่วโมง ซึ่งหากผลการศึกษสามารถพิสูจน์ว่า citrate สามารถลดการเกิด MPO ในตัวกรองและในร่างกาย ขณะทำ CVVH ที่เวลาต่างๆได้ จะเป็นผลดีต่อผู้ป่วยกลุ่มนี้ เนื่องจากการลด oxidative stress ในร่างกายจะส่งผลให้การทำงานของอวัยวะต่างๆ ดีขึ้น และอาจจะลดอัตราการตายที่สูงมากในผู้ป่วยวิกฤตที่มีภาวะไตวายลงได้บ้าง

1.2 คำถามของการวิจัย

คำถามหลัก (primary research question)

การใช้ citrate เป็น anticoagulant ใน CVVH สามารถลดการหลังแกรนูลของนิวโทรฟิลในตัวกรองได้หรือไม่เมื่อเทียบกับการใช้ heparin

คำถามรอง (secondary research question)

การใช้ citrate เป็น anticoagulant ใน CVVH สามารถเพิ่ม circuit survival ได้หรือไม่เมื่อเทียบกับการใช้ heparin

การใช้ citrate เป็น anticoagulant ใน CVVH มีภาวะความเป็นกรดต่างในเลือดแตกต่างจากการใช้ heparin หรือไม่

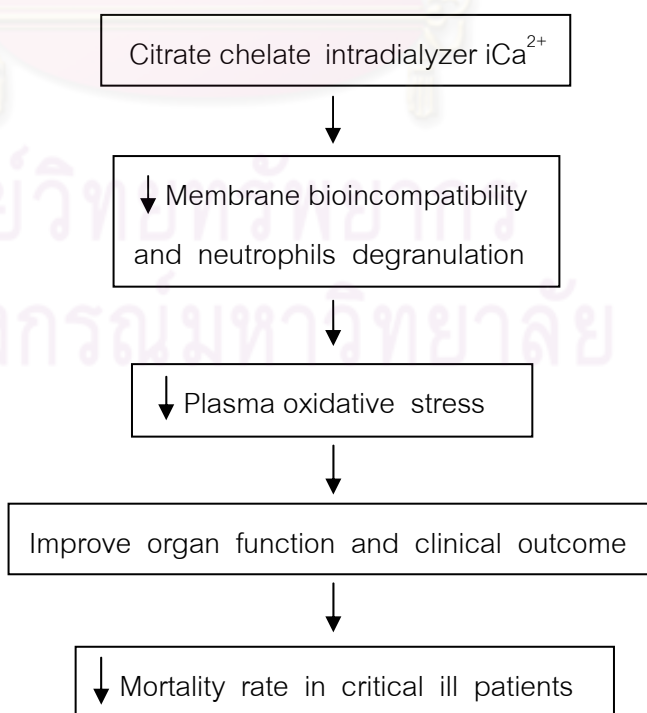
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

- เพื่อประเมินผลการหลังแกรณูลของนิวโทรฟิลในตัวกรองขณะทำ CVVH เมื่อใช้ citrate เปรียบเทียบกับการใช้ heparin
- เพื่อประเมินผลการเพิ่มอายุของวงจร CVVH ระหว่างการใช้ citrate เปรียบเทียบกับการใช้ heparin
- เพื่อประเมินภาวะความเป็นกรดต่างในเลือดของ citrate ขณะทำ CVVH เทียบกับการใช้ heparin

1.4 สมมุติฐาน

การใช้ citrate เป็น anticoagulant ใน CVVH สามารถลดการหลังแกรณูลของนิวโทรฟิลในตัวกรองได้เปรียบเทียบกับการใช้ heparin

1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย



1.6 ขอบเขตของการวิจัย

ศึกษากลุ่มผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันหรือเรื้อรังที่มีข้อบ่งชี้ในการทำ CVVH ในหอผู้ป่วยวิกฤตอายุรกรรมและศัลยกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่ 1 กุมภาพันธ์ 2551 จนถึง 31 มกราคม 2552

1.7 ข้อจำกัดของการวิจัย

เนื่องจากข้อจำกัดเรื่องเตียงผู้ป่วยวิกฤตในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์มีน้อย ผู้ป่วยที่พักรักษาตัวในหอวิกฤตจึงมีอาการหนักมากและมักมีภาวะไตวายร่วมด้วย ไม่สามารถนำเข้าร่วมการศึกษาได้

ผู้ป่วยในหอวิกฤตอาการหนัก อาจมีความดันต่ำหรือเสียชีวิตก่อน 72 ชั่วโมงทำให้ต้องหยุดการทำ CVVH และมีการเปลี่ยนแปลงของอาการ ความดันโลหิต การใช้ยา โรคแทรกซ้อนได้ตลอดเวลาทำให้มีการเปลี่ยนแปลงของระดับ MPO ในร่างกายตลอดเวลาในคนเดียว

1.8 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย

ทำให้ทราบผลของ citrate ในการหลังกรองของนิวโทรฟิลในตัวกรองขณะทำ CVVH เทียบกับ heparin โดยใช้ MPO ซึ่งเป็น oxidative stress เป็นตัวชี้วัด และการเปลี่ยนแปลงระดับ MPO ในร่างกายที่เวลาต่างๆ หากผลการศึกษาเป็นไปตามสมมติฐานว่า citrate สามารถลดการสร้าง MPO ในตัวกรองและสามารถลดระดับ MPO ในร่างกายได้ การทำ CVVH ด้วย citrate จะมีประโยชน์อย่างมากในผู้ป่วยวิกฤตเนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้มีระดับ oxidative stress และ cytokine ต่างๆ สูงมาก การใช้ citrate อาจทำให้ภาวะ systemic inflammatory response (SIRS) ดีขึ้น การทำงานของอวัยวะต่างๆ ดีขึ้น อาจลดอัตราการตายของผู้ป่วยกลุ่มนี้ลง

ส่วนประโยชน์อื่นได้แก่ ผลของ citrate ในแง่อายุการใช้งานของวงจร การเปลี่ยนแปลงภาวะกรดต่างและเกลือแร่ โดยใช้ citrate protocol ที่ใช้ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ซึ่งเน้นความสะดวกแก่ผู้ปฏิบัติงาน ทั้งแพทย์ พยาบาล และความปลอดภัยต่อผู้ป่วย เพื่อเป็นต้นแบบให้พัฒนาเทคนิคการทำ CRRT ด้วยวิธีอื่นดังกล่าวไว้ข้างต้นโดยใช้ citrate ต่อไป

1.9 วิธีดำเนินการวิจัย

ผู้ป่วยหรือญาติของผู้ป่วยโรคไตวายในหอผู้ป่วยวิกฤตที่ต้องได้รับการทำ CVVH จะได้รับการอธิบายถึงวัตถุประสงค์โครงการวิจัย ขั้นตอนการวิจัย ประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับรวมถึงผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น ผู้ยินยอมเข้าโครงการจะได้เซ็นติบิยินยอมเข้าร่วมงานวิจัย (ภาคผนวก ก)

แพทย์ผู้วิจัยทำการตรวจสอบคุณสมบัติตามเกณฑ์คัดเข้าออกและทำการซักประวัติ ตรวจร่างกาย ทบทวนข้อมูลระบบต่างๆ ตามแบบบันทึกข้อมูลและเจาะเลือดส่งตรวจพื้นฐานได้แก่ complete blood count, liver function test, renal function test, electrolyte และบันทึกลงในแบบเก็บข้อมูลผู้ป่วย (ภาคผนวก ข หัวข้อ ข้อมูลทั่วไปและ baseline Laboratory Test)

แพทย์ผู้วิจัยจะทำการสุ่มเลือกผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มหนึ่งใช้ heparin ส่วนอีกกลุ่มใช้ regional citrate และทำ CVWH ขึ้นตอนตาม protocol แสดงดังรูปที่ 7 ดังนี้

กลุ่มที่ 1 Heparin

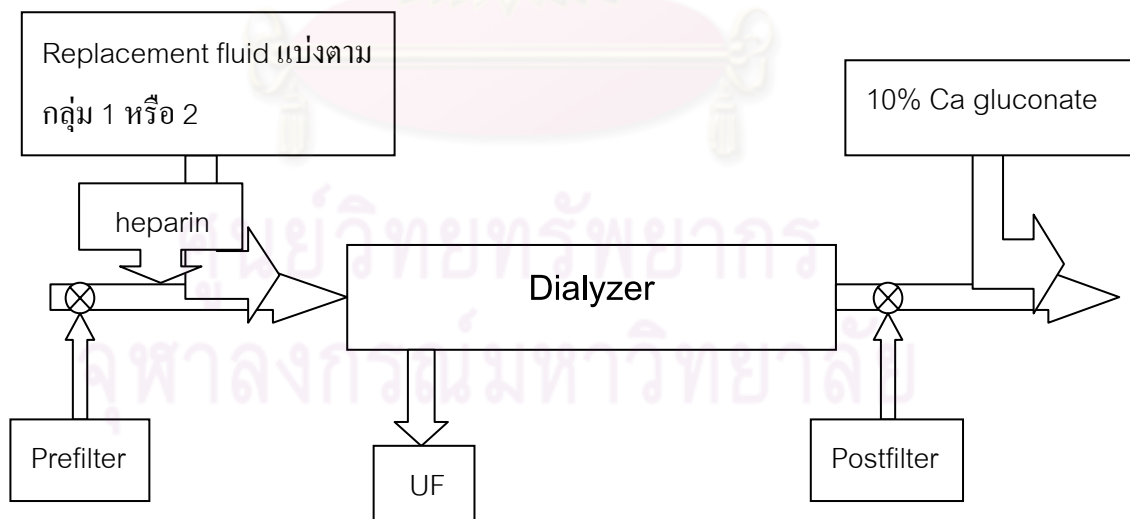
Loading dose 1,000 unit then 500 unit/hr

Replacement fluid: 0.45% NaCl 900 mL+3% NaCl 55 mL+7.5% NaHCO₃ 45 mL
rate 1,300 mL/hr (Na 137 mmol/L, HCO₃ 40 mmol/L)

กลุ่มที่ 2 4 % Trisodium citrate

Replacement fluid : 4% TSC 100 mL + 3 % NaCl 60 mL + 0.45% NaCl 840 mL
rate 1,300 mL/hr

(Na = 136.3 mmol/L, HCO₃ = 40.8 mmol/L, 0.40% TSC, TSC 13.6 mmol/L)



รูปที่ 7 แสดงวงจรการฟอกเลือดและตำแหน่งการเติมสารต่าง ๆ

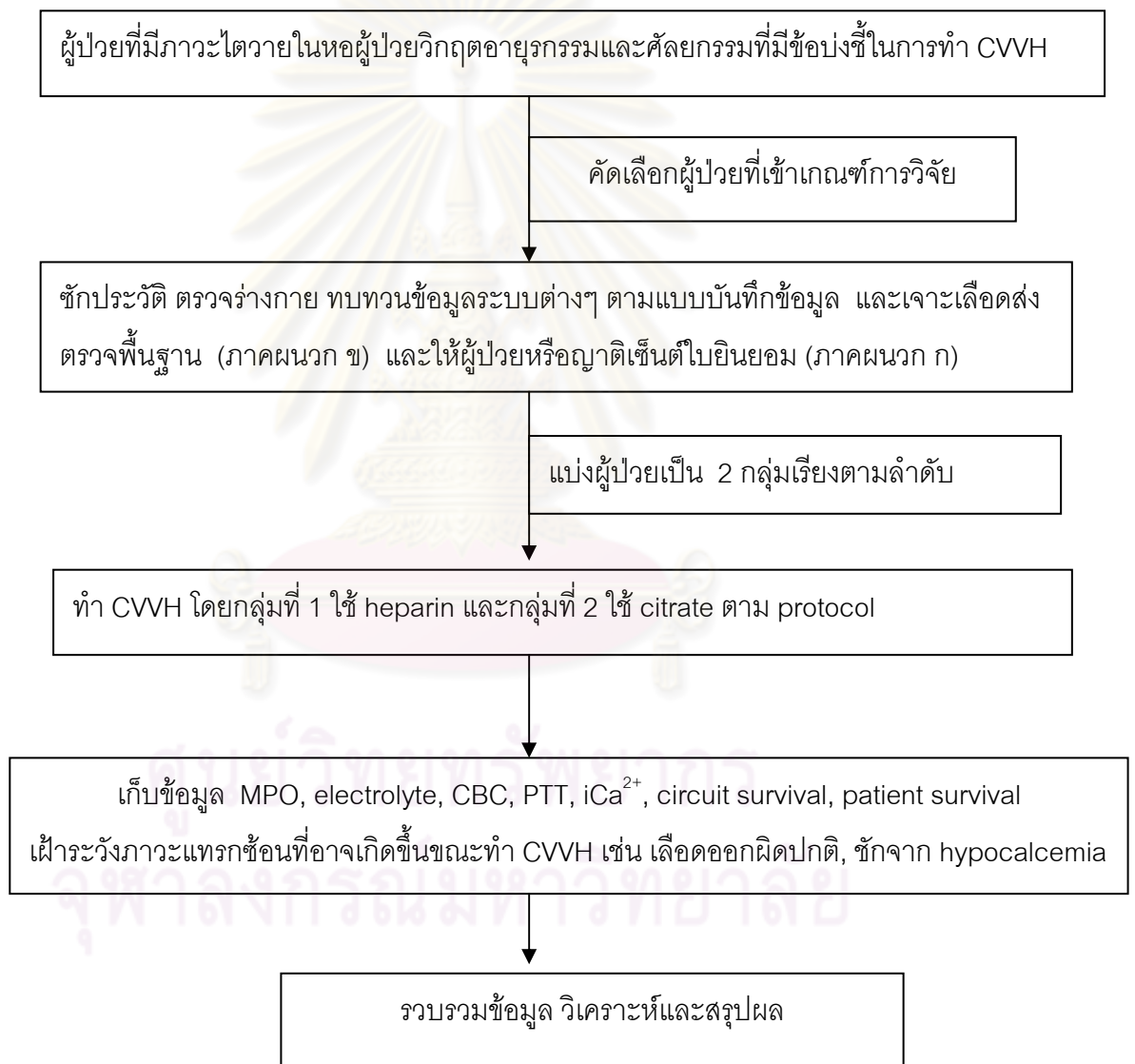
แพทย์ผู้วิจัยจะทำการเก็บข้อมูล ส่งเลือดตรวจปริมาณ MPO ก่อนและหลังตัวกรองที่เวลาเริ่มต้น, 6 ชั่วโมง และ 24 ชั่วโมง หลังจากทีเลือดผ่านเข้าสู่วงจร ส่งตรวจ electrolyte,

prefilter iCa^{2+} , post filter iCa^{2+} , total serum calcium, CBC, PTT ทุก 6 ชั่วโมง เก็บข้อมูลอายุการใช้งานของวงจรในแต่ละกลุ่มและระยะเวลาที่ผู้ป่วยเสียชีวิตภายหลังจากการทำ CVVH

แพทย์ผู้วิจัยทำการรวบรวมข้อมูล วิเคราะห์และสรุปผลการวิจัย

1.10 ลำดับขั้นตอนในการเสนอผลการวิจัย

แผนภูมิที่ 1 แสดงขั้นตอนการวิจัย



บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

แนวคิดและทฤษฎี

การแข็งตัวของเลือดในร่างกายมนุษย์

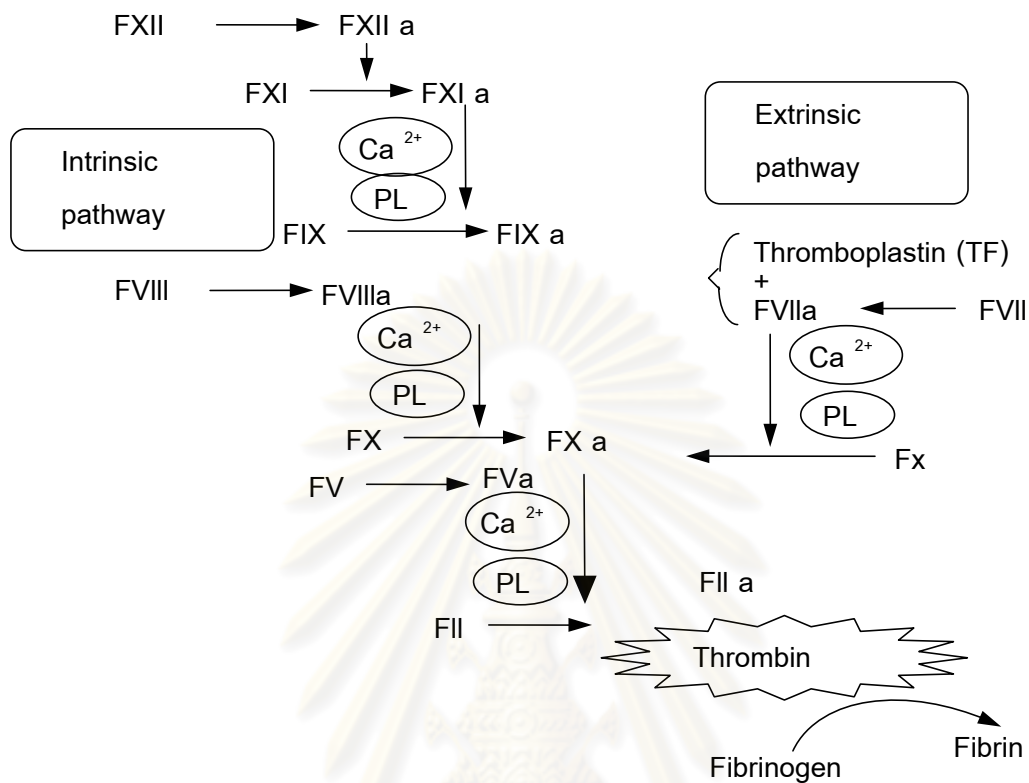
เมื่อเกิดการฉีกขาดของเส้นเลือดในร่างกาย จะเกิดกระบวนการแข็งตัวของเลือดเพื่อปกป้องร่างกายจากการสูญเสียเลือดจำนวนมากจนอาจเกิดอันตรายต่อชีวิตมนุษย์ การแข็งตัวของเลือดจะประกอบด้วยกลไกหลายอย่างทำงานร่วมกันทำให้เกิดลิ่มเลือด (clot) ปิดบาดแผลของเส้นเลือด และหยุดการสูญเสียเลือดออกจากร่างกายได้ ในขณะเดียวกันถ้ากระบวนการแข็งตัวของเลือดยังดำเนินต่อไปเรื่อย ๆ จะเกิดก้อนเลือดขนาดใหญ่จนอุดตันหลอดเลือดทั้งเส้นและทำให้เกิดการขาดเลือดในอวัยวะต่าง ๆ ได้ ร่างกายจึงมีกระบวนการยับยั้งการแข็งตัวของเลือดหรือสลายก้อนเลือดที่เกิดขึ้น เพื่อควบคุมไม่ให้เกิดการแข็งตัวของเลือดมากเกินไป ดังนั้นร่างกายมนุษย์จำเป็นต้องรักษาความสมดุลระหว่างกระบวนการแข็งตัวของเลือดและกระบวนการยับยั้งการแข็งตัวของเลือดหรือสลายก้อนเลือดดังนี้

1.1 ขบวนการแข็งตัวของเลือด

การแข็งตัวของเลือดที่เกิดขึ้นในร่างกายมนุษย์ เป็นขบวนการที่เกิดปฏิกิริยากระตุ้นสารแข็งตัว (coagulation factor) ที่อยู่ในเลือดให้ทำงานจนเกิดเป็นลิ่มเลือดในที่สุด สามารถแบ่งขบวนการแข็งตัวของเลือดตามการเริ่มต้นของปฏิกิริยากระตุ้นสารแข็งตัวได้เป็น 2 ขบวนการ (รูปที่ 8) คือ

1.1.1 ขบวนการแข็งตัวของเลือดภายในหลอดเลือด (intrinsic coagulation pathway)

เป็นขบวนการแข็งตัวของเลือดที่เริ่มต้นปฏิกิริยาภายในหลอดเลือด ขบวนการนี้จะเกิดขึ้นเมื่อมีการสัมผัสระหว่างเลือดและผิวของเส้นเลือดที่ผิดปกติจากสิ่งแปลกปลอมหรือเซลล์ผิวของเส้นเลือดที่เปลี่ยนแปลงไปจากเดิม (modified endothelium) เกิดการกระตุ้นสารแข็งตัวต่าง ๆ ในเลือดให้ทำงานขึ้น โดยเริ่มการกระตุ้น coagulation factor XII (Hageman factor) ร่วมกัน high-molecular-weight kininogen (HMWK, Fitzgerald) และ prekallikrein (Fletcher factor) ซึ่งสามารถกระตุ้น coagulation factor XI (plasma thromboplastin antecedent) ให้ทำงานขึ้น และเกิดการกระตุ้นสารแข็งตัวอื่น ๆ ต่อเนื่องกันไปจนได้เป็น fibrin และรวมตัวกลายเป็นก้อนเลือดในที่สุด



รูปที่ 8 ขบวนการแข็งตัวของเลือด

ขบวนการแข็งตัวของเลือด จะประกอบด้วย 2 ขบวนการ คือ

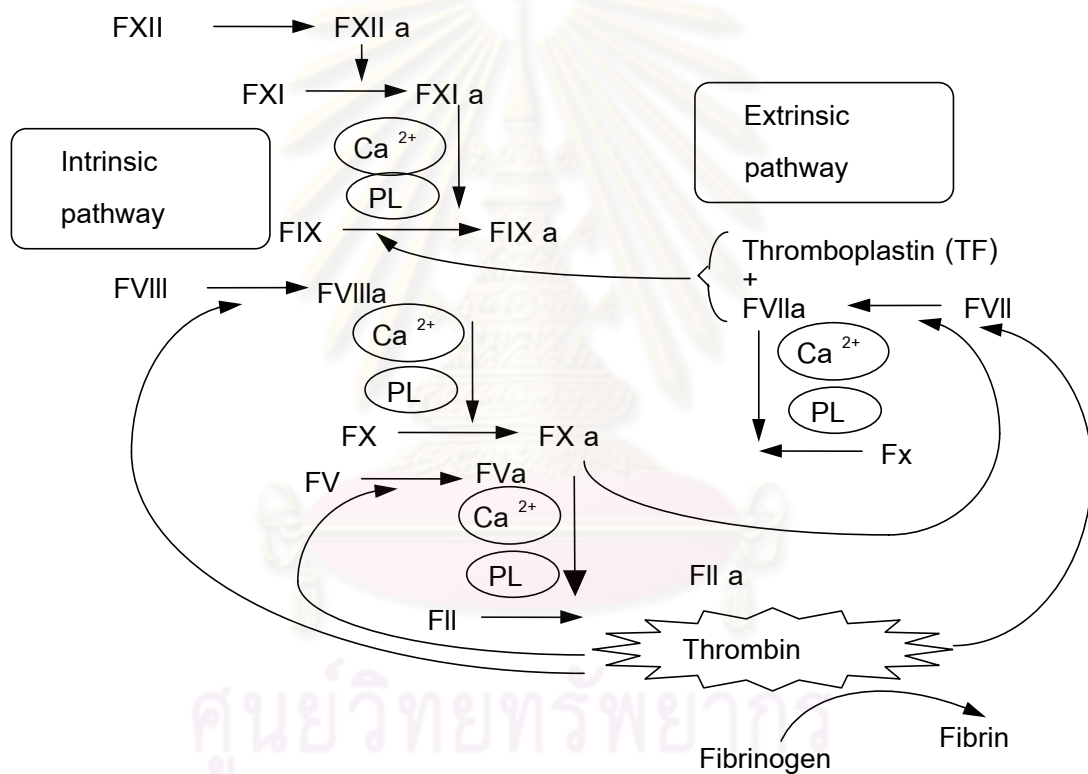
1. intrinsic pathway เป็นขบวนการแข็งตัวที่เริ่มต้นในหลอดเลือด
2. extrinsic pathway เป็นขบวนการแข็งตัวที่เริ่มต้นนอกหลอดเลือด

(F = coagulation factor, Ca²⁺ = ionized calcium, PL = phospholipid)

1.1.2 ขบวนการแข็งตัวของเลือดภายนอกหลอดเลือด (extrinsic coagulation pathway or tissue factor pathway)

เป็นขบวนการแข็งตัวที่เริ่มต้นปฏิกิริยาภายนอกหลอดเลือด ขบวนการนี้จะเกิดขึ้นเมื่อมีการฉีกขาดของเส้นเลือดหรือเกิดความผิดปกติของเนื้อเยื่อรอบ ๆ เส้นเลือด ทำให้มีการหลั่งสารกระตุ้นจากเนื้อเยื่อรอบ ๆ เส้นเลือด (tissue factor หรือ thromboplastin) เข้ามาในกระแสเลือด และจับกับสารแข็งตัวต่าง ๆ โดยเฉพาะ coagulation factor VII ซึ่งจะกระตุ้น coagulation factor X ทำให้เกิดการกระตุ้นต่อเนื่องจนเกิดการแข็งตัวของเลือดกลายเป็นก้อนเลือดเช่นเดียวกับขบวนการแข็งตัวของเลือดภายในหลอดเลือด

ขบวนการแข็งตัวของเลือดทั้งภายในและภายนอกหลอดเลือดจะมีความสัมพันธ์กัน รวมทั้งการเกิดขบวนการแข็งตัวของเลือดดังกล่าว ยังมีผลย้อนกลับไปควบคุมขบวนการกระตุ้นสารแข็งตัวต่างๆ ให้เหมาะสมกับความต้องการของร่างกายในขณะนั้น เช่น เมื่อเกิดการฉีกขาดของเส้นเลือดจะกระตุ้นขบวนการแข็งตัวของเลือดจนได้ thrombin และเกิดก้อนเลือดขึ้นมา แต่ถ้าก้อนเลือดที่ได้มาไม่เพียงพอสำหรับการปิดบาดแผลของของเส้นเลือดที่รุนแรง ร่างกายจะอาศัย thrombin ย้อนกลับไปกระตุ้น coagulation factor V , VII และ VIII ให้ทำงานมากขึ้นเพื่อให้ขบวนการการแข็งตัวดำเนินต่อไปจนได้ก้อนเลือดที่เพียงพอกับความต้องการได้ (รูปที่ 9)



รูปที่ 9 ขบวนการควบคุมการกระตุ้นการแข็งตัวของเลือดโดย thrombin (thrombin generation cascade with feedback mechanism)

นอกจากสารแข็งตัวที่มีความจำเป็นสำหรับขบวนการแข็งตัวของเลือดที่เกิดขึ้นในร่างกายมนุษย์ข้างต้นแล้ว ร่างกายยังต้องอาศัยปัจจัยอื่น ๆ ช่วยให้ขบวนการแข็งตัวของเลือดรวดเร็วขึ้น เช่น phospholipid, calcium ion, เกร็ดเลือดและโปรตีนบางชนิดในเลือด เช่น platelet factor 4 เป็นต้น ปัจจัยดังกล่าวเหล่านี้จะมีบทบาทช่วยในการกระตุ้นสารแข็งตัวต่าง ๆ โดยเฉพาะ

coagulation factor II และ X ทำให้ทำงานมากขึ้นและเกิดการแข็งตัวของเลือดได้ดีขึ้น รวมทั้งเมื่อมีเส้นเลือดฉีกขาด เกร็ดเลือดที่อยู่ในเลือดจะลอยเข้าไปรวมตัวจับกับ collagen ที่อยู่รอบ ๆ เส้นเลือด โดยมีโปรตีนที่หลั่งจาก endothelial cell คือ von Willebrand factor (vWF) ซึ่งมีลักษณะคล้ายกาวเชื่อมให้เกร็ดเลือดจับกับ collagen แน่นขึ้น ทำให้รอยฉีกขาดของเส้นเลือดลดลงหรือหมดไป นอกจากนั้นเกร็ดเลือดและ platelet factor 4 ยังมีบทบาทช่วยกระตุ้นกระบวนการแข็งตัวของเลือดภายนอกหลอดเลือดได้ ดังนั้นเกร็ดเลือดและโปรตีนในเลือดเหล่านี้มีบทบาทช่วยให้กระบวนการแข็งตัวของเลือดดีขึ้น ถ้ามีการยับยั้งปัจจัยเหล่านี้จะทำให้กระบวนการแข็งตัวของเลือดเสียไป

1.2 ขบวนการยับยั้งการแข็งตัวของเลือดหรือขบวนการสลายก้อนเลือด

ดังได้กล่าวมาแล้วนอกจากขบวนการการแข็งตัวของเลือดข้างต้น ยังมีขบวนการอื่น ๆ ที่เกิดขึ้นต่อเนื่องไปกับขบวนการแข็งตัวของเลือดที่เกิดขึ้น โดยเฉพาะขบวนการยับยั้งการแข็งตัวของเลือดหรือขบวนการสลายก้อนเลือด เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดการสร้างก้อนเลือดมากเกินไปจนเกิดความอุดตันและลิ่มเลือดจนเกิดการอุดตันของเส้นเลือดนั้นซึ่งจะอาจทำให้เกิดการขาดเลือดของอวัยวะในบริเวณนั้นได้ ดังนั้นขบวนการยับยั้งการแข็งตัวของเลือดหรือขบวนการสลายก้อนเลือดจึงมีบทบาทในการควบคุมการแข็งตัวของเลือดให้เหมาะสม

1.2.1 ขบวนการยับยั้งขบวนการการแข็งตัวของเลือด

ภายในร่างกายจะมีสารยับยั้งการแข็งตัวของเลือดไม่ให้เกิดมากเกินไปจนความจำเป็น ในสภาวะปกติสารยับยั้งเหล่านี้จะทำงานน้อยมาก แต่เมื่อเริ่มขบวนการแข็งตัวของเลือดจะเกิดการกระตุ้นสารยับยั้งเหล่านี้ให้ทำงานมากขึ้นและสามารถย้อนกลับไปควบคุมการแข็งตัวของเลือดให้เหมาะสม สารยับยั้งเหล่านี้มีหลายชนิด เช่น antithrombin III, heparin cofactor II, protein C หรือ protein S เป็นต้น ซึ่งจะขอกล่าวรายละเอียดเฉพาะสารยับยั้งที่สำคัญ คือ

ก. antithrombin III

antithrombin III เป็นสารที่อยู่ในเลือด มีหน้าที่ยับยั้งสารแข็งตัวต่าง ๆ โดยเฉพาะ coagulation factor IIa , IXa , Xa , XIa และ XIIa นั่นคือ antithrombin III สามารถขัดขวางขบวนการแข็งตัวของเลือด แต่ในภาวะปกติ antithrombin III จะทำงานได้น้อยและไม่สามารถขัดขวางขบวนการแข็งตัวของเลือดได้เต็มที่ ขบวนการแข็งตัวของเลือดจึงดำเนินไปตามปกติ เมื่อมีการกระตุ้นการทำงานของ antithrombin III เช่น มีการเพิ่มขึ้นของ heparin sulfate ที่อยู่บนผิวของ endothelium ที่ผิดปกติ หรือจากการที่ผู้ป่วยได้รับยา heparin เป็นต้น จะทำให้ antithrombin III ทำงานมากขึ้นและสามารถยับยั้งสารแข็งตัวดังกล่าวข้างต้นได้

ข. heparin cofactor II

heparin cofactor II สามารถยับยั้ง coagulation factor IIa โดยในสภาวะปกติสาร heparin cofactor II ทำงานน้อยหรือไม่ทำงานแต่จะถูกกระตุ้นโดย dermatan sulfate ซึ่งเป็นสารที่อยู่ในเนื้อเยื่อรอบนอกเส้นเลือดหรือจากการที่ผู้ป่วยได้รับยา heparin

ค. protein C และ protein S

protein C และ protein S (เป็น cofactor ของ protein C) สามารถยับยั้ง coagulation factor VIIIa และ Va ทำให้ขบวนการแข็งตัวของเลือดเสียไป protein C ยังมีบทบาทในขบวนการสลายก้อนเลือดซึ่งจะกล่าวต่อไป โดยในสภาวะปกติ protein C ทำงานน้อยหรือไม่ทำงานแต่จะถูกกระตุ้นโดย coagulation factor IIa และ thrombomodulin บนผิวของ endothelial cell

ง. prostacyclin (PGI₂)

endothelial cell ที่อยู่ในบริเวณใกล้เคียงกับเส้นเลือดที่ผิดปกติหรือฉีกขาดจะหลั่ง arachidonic acid จาก cell membrane phospholipids โดยอาศัย phospholipase A₂ หลังจากนั้นพบว่า enzyme cyclooxygenase-1 (COX-1) จะย่อย arachidonic acid ของ endothelium ให้กลายเป็น PGI₂ ซึ่ง PGI₂ จะกระตุ้นผ่าน adenylate cyclase และ cAMP มีผลยับยั้ง platelet aggregation จึงช่วยลดการแข็งตัวของเลือดได้

จ. nitric oxide (NO)

NO เกิดจากการย่อย L-arginine ที่อยู่ใน endothelium โดยอาศัยเอนไซม์ nitric oxide synthase (NOS) ซึ่ง NO จะกระตุ้นผ่าน guanylate cyclase และ cGMP มีผลยับยั้ง platelet adhesion และ aggregation จึงช่วยลดการแข็งตัวของเลือดได้

1.2.2 ขบวนการสลายก้อนเลือด (fibrinolysis)

ขบวนการสลายก้อนเลือดเป็นขบวนการที่ร่างกายใช้ขจัดก้อนเลือดที่เกิดขึ้นแล้วภายในร่างกายโดยอาศัยสารภายในเลือด คือ plasminogen สารนี้จะถูกย่อยสลายโดย tissue plasminogen activator (tPA) ให้กลายเป็น plasmin ซึ่งมีคุณสมบัติสามารถย่อยสลายก้อนเลือดได้ ขบวนการ fibrinolysis นี้จะถูกกระตุ้นเมื่อเกิดขบวนการแข็งตัวของเลือดขึ้นในร่างกาย ส่วน protein C สามารถยับยั้ง plasminogen activator inhibitor ในเลือด (plasminogen activator inhibitor สามารถยับยั้ง plasminogen activator ทำให้ย่อย plasminogen ไม่ได้ นั่นคือ protein C ยับยั้ง plasminogen activator inhibitor จึงสามารถช่วยให้ขบวนการสลายก้อนเลือดทำงานดีขึ้น) ดังนั้น fibrinolysis จึงเป็นขบวนการลดปริมาณก้อนเลือดที่แข็งตัวอยู่ในร่างกายให้ลดลงหรือหมดไป ถ้ามีการขัดขวางขบวนการสลายก้อนเลือดนี้จะทำให้มีการสะสมของก้อนเลือดในร่างกายมากขึ้น

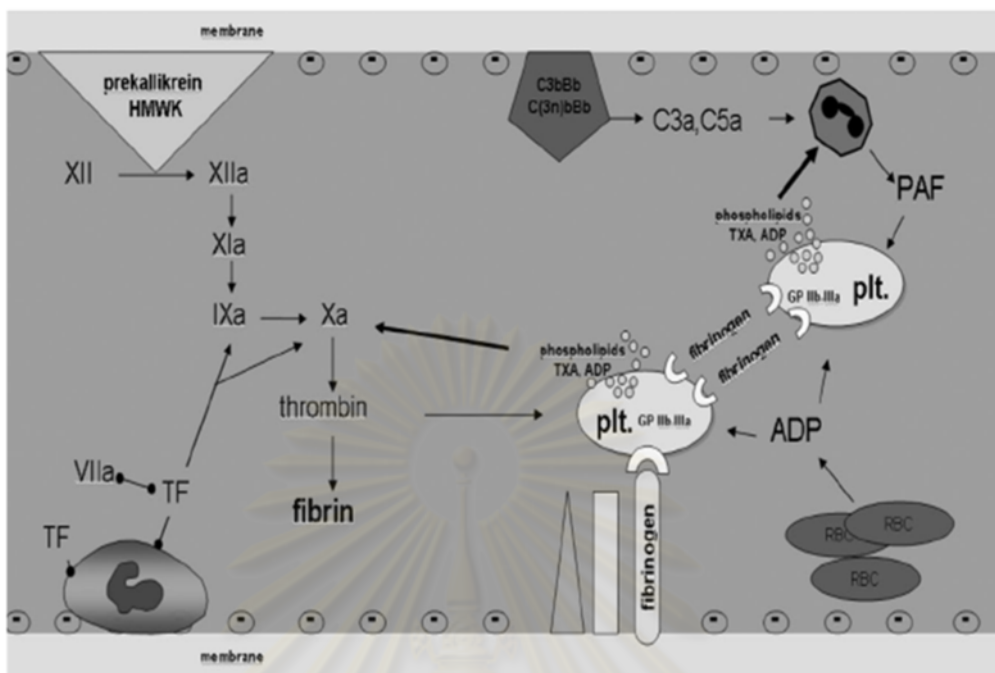
ความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยโรคไตวาย

uremic toxin ที่สะสมมากขึ้นในผู้ป่วยโรคไตวาย ทำให้เกิดความผิดปกติของ coagulation system พบว่า uremia ทำให้เกิดภาวะเลือดออกง่ายผิดปกติ จาก platelet dysfunction และการใช้ anticoagulant ขณะที่ฟอกเลือด ในทางตรงข้ามผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรัง มีอัตราการเกิด thrombosis มากกว่าประชากรทั่วไป ซึ่งเชื่อว่าเกิดจาก systemic inflammation และ diffuse endothelial damage กระตุ้นให้เกิดภาวะ hypercoagulability นอกจากนี้ยังตรวจพบว่ามีภาวะกระตุ้น platelet และ monocyte มากขึ้น ระดับของ antithrombin ที่ลดลง หนึ่งใน ESRD ยังพบว่ามียกระดับของ protein C และ protein S ที่ลดลง

2. ขบวนการแข็งตัวของเลือดในระหว่างการฟอกเลือด

ขบวนการแข็งตัวของเลือดในระหว่างการฟอกเลือดจะคล้ายกับขบวนการแข็งตัวของเลือดในร่างกายมนุษย์ แต่เนื่องจากการฟอกเลือดจำเป็นต้องนำเลือดที่มีของเสียต่าง ๆ ออกมาจากเส้นเลือดเข้าสู่สายส่งเลือดและตัวกรอง การฟอกเลือดทำให้เกิด turbulent blood flow และ high shear rate กระตุ้นเกร็ดเลือดโดยตรง ทำให้เกิด hemostasis และ thrombosis ตามมา จากการที่ blood flow ซ้ำขณะผ่านตัวกรอง เกร็ดเลือดจะจับกับ fibrinogen ที่เกาะกับผิวของตัวกรองผ่านทาง GPIIb/IIIa receptor บน platelet การจับกันทำให้เกร็ดเลือดปล่อยสารกระตุ้นการรวมตัวของเกร็ดเลือด และกระตุ้น coagulation cascade นอกจากนี้ยังกระตุ้น granulocyte และ monocyte ปล่อย tissue factor กระตุ้น coagulation cascade ต่อเนื่อง แสดงดังในรูปที่ 10

ระดับการกระตุ้น coagulation cascade ขึ้นกับ blood flow และความเข้มข้นของ factor VIIa นอกจากเกิดลิ่มเลือดใน dialyzer แล้วยังสามารถเกิดลิ่มเลือดใน extracorporeal circuit ส่วนอื่นได้แก่ใน vascular access, blood line, arterial and venous bubble trap โดยเฉพาะตำแหน่งนี้เกิดลิ่มเลือดได้มากเพราะเลือดไหลช้าและมีฟองอากาศซึ่งกระตุ้นการเกิดลิ่มเลือด ส่วนปัจจัยอื่นที่ทำให้วงจรอุดตันเร็วได้แก่ ความเข้มข้นของเลือดที่สูงและการให้เลือดทดแทนผ่านทางวงจรการฟอกเลือด ดังนั้นการแข็งตัวของเลือดในระหว่างการฟอกเลือดจึงมีความแตกต่างในบางประการคือ



รูปที่ 10 แสดงกลไกการกระตุ้นการเกิดลิ่มเลือดภายในตัวกรอง [2]

ADP, adenosine diphosphate; C, complement factor; GP, glycoprotein; HMWK, high molecular weight kinogens; PAF, platelet activating factor released by polymorphonuclear cells; plt, platelets; RBC, red blood cells; TF, tissue factor expressed by adhering monocytes; TXA, thromboxane A₂

2.1 ขบวนการแข็งตัวของเลือดภายในหลอดเลือด

ขบวนการแข็งตัวของเลือดในระหว่างการฟอกเลือดส่วนใหญ่จะมีลักษณะคล้ายในร่างกายมนุษย์ แต่มีความแตกต่างเล็กน้อย คือ ในระหว่างการฟอกเลือดจะกระตุ้นขบวนการแข็งตัวของเลือดมากขึ้น โดยมีหลักฐานพบว่ามีการทำงานเพิ่มขึ้นของ antithrombin III ที่จับกับ coagulation factor IIa การทำงานของ heparin cofactor เพิ่มขึ้น รวมทั้งมีการทำงานของ protein C มากขึ้น เพราะการฟอกเลือดสามารถขจัดสารที่คอยยับยั้งหรือต้านการทำงานของ protein C ให้ลดลงได้

2.2 ขบวนการแข็งตัวของเลือดภายนอกหลอดเลือดและเกร็ดเลือด

การรวมตัวของเกร็ดเลือดในระหว่างการฟอกเลือดจะแตกต่างจากในร่างกาย เพราะเกร็ดเลือดไม่จำเป็นต้องอาศัยตัวเชื่อม vWF ที่หลังจาก endothelial cell แต่การรวมตัวของเกร็ดเลือดจะเกิดขึ้นโดยตรงจากการสัมผัสกับสิ่งแปลกปลอมต่าง ๆ เช่น ตัวกรอง หรืออาจเป็นผลจากการ

เปลี่ยนแปลงของโปรตีนที่ติดอยู่ที่ตัวกรองเป็นต้น จากการศึกษายังพบว่าในระหว่างการฟอกเลือด มีการเพิ่มขึ้นของ vWF ที่หลังจาก endothelial cell ซึ่งตรวจพบความผิดปกติได้ชัดเจนเมื่อใช้ตัวกรองชนิด cuprophane โดยเฉพาะในช่วงแรกของการทำงานของเครื่องฟอกเลือด เกร็ดเลือดที่อยู่ในเลือดจะลอยเข้าไปรวมตัวกันมากขึ้นจนจำนวนเกร็ดเลือดที่อยู่ในเลือดลดลงชั่วคราวและยังพบว่ามีภาวะกระตุ้นการทำงานของเกร็ดเลือด ทำให้ส่งเสริมการรวมตัวของเกร็ดเลือดมากขึ้น จากการศึกษาต่อมาพบความสำคัญของเกร็ดเลือดที่ทำให้เกิดก้อนเลือดในระหว่างการฟอกเลือด เช่น ในผู้ป่วยที่มีจำนวนเกร็ดเลือดในเลือดต่ำมากจะเกิดก้อนเลือดในระหว่างการฟอกเลือดลดลง จึงสามารถลดปริมาณยาหรือไม่ใช้ป้องกันการแข็งตัวของเลือดได้ในระหว่างการฟอกเลือด รวมทั้งการให้ยาต้านการทำงานของเกร็ดเลือดแก่ผู้ป่วย พบว่าสามารถลดการเกิดก้อนเลือดในระหว่างฟอกเลือดได้

2.3 ขบวนการสลายก้อนเลือด

ในระหว่างการฟอกเลือดพบว่าขบวนการสลายก้อนเลือดทำงานมากขึ้น โดยเพิ่มการผลิต tissue-type plasminogen activator จาก endothelial cell มากขึ้น เข้าใจว่าสาเหตุเกิดจากปฏิกิริยาระหว่างเลือดกับตัวกรอง แต่มีรายงานไม่แน่ชัดถึงบทบาทในการป้องกันการแข็งตัวของเลือดในระหว่างการฟอกเลือด

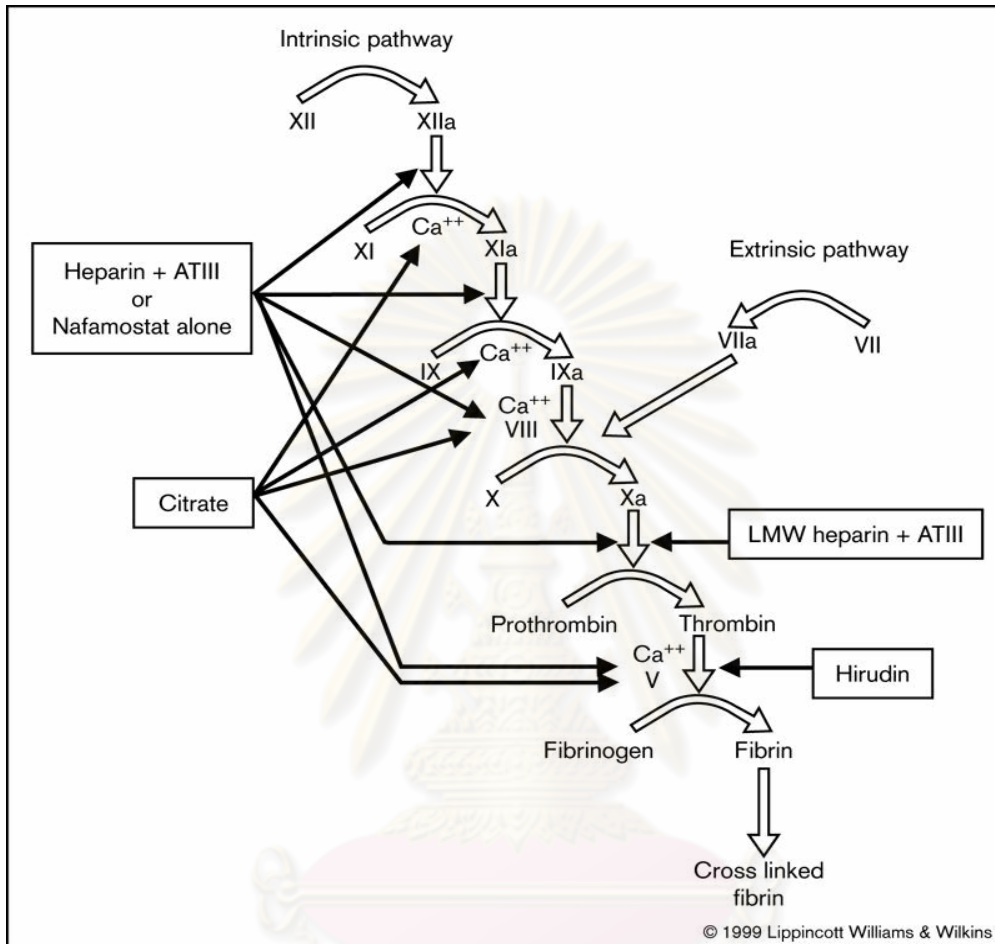
2.4 เครื่องมือและวิธีการในการฟอกเลือด

เครื่องมือในการฟอกเลือดจำเป็นต้องได้รับการออกแบบให้เหมาะสม เช่น การไหลของเลือดควรไหลคล่องตัวไม่ติดขัด มีความต้านทานการไหลเวียนของเลือดในระบบฟอกเลือดน้อย ไม่มีตำแหน่งที่เลือดหยุดนิ่งและวัสดุที่นำมาผลิตอุปกรณ์เครื่องใช้ ควรเกิดปฏิกิริยากับเลือดของผู้ป่วยน้อยที่สุด โดยเฉพาะตัวกรองซึ่งจำเป็นต้องสัมผัสกับเลือดตลอดเวลา ถ้าตัวกรองมีปฏิกิริยากับเลือดของผู้ป่วยมากจะเกิดการแข็งตัวของเลือดได้ง่าย ปัจจุบันมีความพยายามที่จะพัฒนาวัสดุที่นำมาผลิตตัวกรองให้มีความสามารถในการป้องกันการแข็งตัวของเลือดได้เองโดยไม่ต้องอาศัยยาป้องกันการแข็งตัวของเลือด ส่วนเทคนิคการฟอกเลือดมีบทบาทต่อการเกิดลิ่มเลือดระหว่างการฟอกเลือดอย่างมากโดยเฉพาะอย่างยิ่งในการทำ continuous renal replacement therapy (CRRT) ซึ่ง coagulation เป็นปัญหาสำคัญที่ทำให้ circuit survival ลดลง เช่น ปัญหาของการ vascular access ทำให้การไหลของเลือดไม่ดีหรือต้องหยุดชะงักจนเกิดการแข็งตัวของเลือดได้ การให้เลือดระหว่างฟอกหรือผู้ป่วยมีความเข้มข้นของเลือดสูงจากยา erythropoietin ทำให้เลือดแข็งตัวง่ายขึ้น การเตรียมตัวกรองหรือการให้ยาป้องกันการแข็งตัวของเลือดไม่เหมาะสมและอีกหลายปัจจัยแสดงดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดการแข็งตัวของเลือดใน extracorporeal circuit [3]

Patient factors	<p>Platelet count and function</p> <p>Activation of coagulation via tissue factor pathway</p> <p>Decrease in the concentration of natural anticoagulants</p> <p>Antithrombin, heparin cofactor II, activated protein C</p> <p>Inhibition of fibrinolysis</p> <p>Transfusion of blood products</p>
Vascular access	<p>Malpositioning and kinking</p> <p>Vascular filling</p> <p>Changes in patient position</p> <p>Geometry, length, and diameter of the catheter</p>
Extracorporeal circuit	<p>Filter characteristics (material, geometry, surface, hollow fiber length, pore diameter, heparin-coating)</p> <p>Tubing (material, coating)</p> <p>Blood-air contact in the bubble trap chamber</p> <p>Intermittent blood flow reductions</p>
Treatment characteristics	<p>Blood flow</p> <p>Filtration fraction</p> <p>Pre- or postdilution</p>

ปัจจุบันมี anticoagulant หลายชนิดมีฤทธิ์ยับยั้งการกระตุ้นในตำแหน่งต่างๆกันของ coagulation cascade แสดงดังรูปที่ 11



รูปที่ 11 แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของสารต้านการแข็งตัวของเลือดในตำแหน่งต่างๆ ของการเกิด coagulation cascade

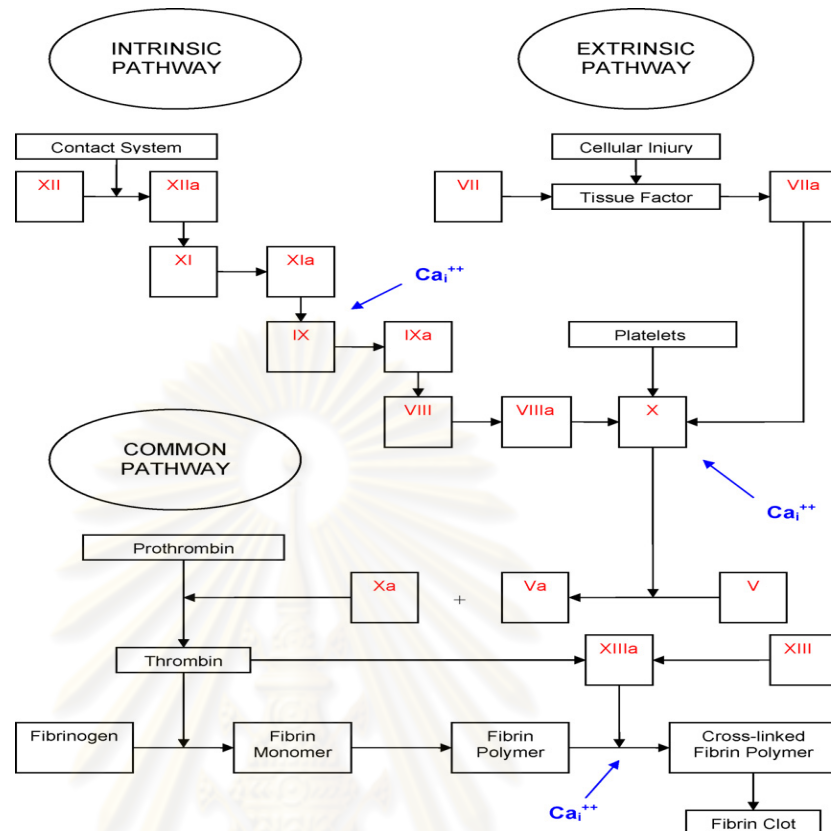
ในปัจจุบันมีการใช้ anticoagulant เพื่อลดการเกิดลิ่มเลือดในวงจรขณะทำการฟอกเลือดอย่างแพร่หลายโดยเฉพาะ heparin แต่มีความเสี่ยงต่อการเกิด life-threatening hemorrhagic complications สูงถึงร้อยละ 25-30 [4,5] ใน CRRT และยังกระตุ้นให้เกิดภาวะ heparin induced thrombocytopenia ในบางรายมีการใช้ anticoagulant อื่นในการทำ CRRT แทน heparin แต่นิยมใช้น้อยกว่า (ตารางที่ 2) และยังคงมีความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกง่ายในร่างกาย

ตารางที่ 2 คำแนะนำการใช้ anticoagulants ในการทำ CRRT ในผู้ป่วยที่ไม่มีความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกง่าย [2]

	Loading	Maintenance	Monitoring	Target
Unfractionated heparin	2000-5000 IU	5-10 IU/kg per hour	APTT	1-1.4 times normal
Nadroparin, dalteparin	15-25 IU/kg	5 IU/kg per hour	Anti-Xa	0.25-0.35 IU/ml
Enoxaparin	0.15 mg/kg	0.05 mg/kg per hour	Anti-Xa	0.25-0.35 IU/ml
Danaparoid	750 U	1-2 U/kg per hour	Anti-Xa	0.25-0.35 IU/ml
Fondaparinux	No loading if used	2.5 mg/day	Anti-Xa	0.25-0.35 IU/ml
r-Hirudin	UFH	0.005-0.01 mg/kg/hour	ECT	80-100 s
Argatroban	No loading	0.5-2 µg/kg per minute	APTT	1-1.4 times
Dermapatan sulfate	250 µg/kg	15 mg/hr	APTT	normal
Nafamostat	150 mg	0.1-0.5 mg/kg per hour	APTT	1-1.4 times
	No loading			normal
				Prefilter APTT > 2-2.5 x

APTT activated partial thromboplastin time, ECT ecarin clotting time

ดังนั้นในรายที่ไม่สามารถให้ anticoagulant ได้จึงมีการ flush normal saline ล้างวงจรเป็นระยะ เพื่อเพิ่มอายุการใช้งานของวงจร [6] แต่ปัญหาวงจรอุดตันจากการเกิดลิ่มเลือด, inadequate dialysis, ลิ่มเป็ลืองค่าใช้จ่ยและเพิ่มภาระงานแก่บุคลากรก็ยังคงเป็นปัญหาสำคัญ จึงเป็นที่มาของการใช้ regional citrate anticoagulation ซึ่งไม่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยและเพิ่ม circuit survival โดยกลไกการออกฤทธิ์แสดงในดั่งรูปที่ 12



รูปที่ 12 citrate จับกับ calcium ที่ตำแหน่งต่างๆในการยับยั้งกระบวนการเกิดลิ่มเลือด

ในขณะที่ฟอกเลือดจะเติม citrate ผ่าน prefilter เพื่อจับกับ calcium ใน dialyzer เกิด calcium-citrate complex ทำให้ระดับ ionized calcium (iCa^{2+}) ใน extracorporeal circuit มีระดับต่ำลง และมีการเติม calcium ในเลือดที่ผ่านการกรองของเสียก่อนกลับคืนสู่ผู้ป่วย ทำให้ระดับ calcium ในร่างกายไม่เปลี่ยนแปลง จึงไม่มีฤทธิ์ anticoagulant ในร่างกาย การปรับขนาดการให้ citrate ขึ้นกับ blood flow โดยมีเป้าหมาย citrate concentration 3-5 mmol/ลิตร ใน filter [7] และมีระดับ postfilter iCa^{2+} concentration น้อยกว่า 0.35 mmol/ลิตร บางแห่งจะมีการกำหนดขนาดการใช้ citrate คงที่ ไม่มีการปรับและไม่มีการตรวจติดตาม postfilter iCa^{2+} เพื่อให้การใช้งานสะดวกขึ้น ได้แสดงข้อดีข้อเสียของการใช้ citrate ทั้ง 2 วิธีในตารางที่ 3 [2]

ตารางที่ 3 แสดงข้อดีและข้อเสียของการปรับขนาด citrate โดยการ monitor postfilter iCa^{2+} และการไม่ปรับขนาด citrate ตาม postfilter iCa^{2+}

Anticoagulant target	Pro	Con
Calculated (citrate) in filter 3-5 mmol/L	Fixed ratio of citrate flow and blood flow No extra monitoring Fixed buffer supply to patient	Anticoagulation may not be optimal
(iCa^{2+}) postfilter 0.25-0.35 mmol/L	Optimal anticoagulation	Adjustment of citrate flow gives varying buffer supply to patient

ในขณะที่ทำการฟอกเลือดพบว่า citrate บางส่วนจะถูกกำจัดโดยการ convection หรือการ diffusion และมีบางส่วนเข้าสู่ผู้ป่วย เมื่อ citrate เข้าสู่ร่างกายจะถูกเปลี่ยนเป็น citric acid และ $NaHCO_3$ ตามสมการ



citric acid จะเข้าสู่ mitochondria และถูกสลายผ่าน Krebs cycle ที่ตับเป็นส่วนใหญ่ ส่วนที่เหลือถูกขจัดที่ skeletal muscle และ renal cortex มีการศึกษาเทียบระดับของพลาสมา citrate ระหว่างผู้ป่วย ESRD (n=7) และคนปกติ (n=11) โดยการให้ citrate (ACD-A solution) infusion 0.33 mmol/kg/h เป็นเวลา 3 ชั่วโมงและทำการวัดระดับพลาสมา citrate ที่ 20, 40, 60, 90, 120, 180 นาทีระหว่างให้ citrate และ 10, 20, 40, 60, 90, 120 นาทีหลังหยุดให้ citrate พบว่าไม่มีความแตกต่างของระดับพลาสมา citrate ทั้ง basal และ peak ระหว่างกลุ่มทั้งสอง และพบค่า citrate half-life ประมาณ 50 นาทีในกลุ่ม ESRD และประมาณ 60 นาทีในคนปกติโดยไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ และพบค่า citrate clearance ใน ESRD 0.31 ลิตร/นาที และในคนปกติ 0.35 ลิตร/นาที ซึ่งไม่มีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน จากการศึกษาจึงสรุปว่าการขจัด citrate ในผู้ป่วยที่เป็นโรคไตเรื้อรังไม่แตกต่างจากคนปกติ สามารถใช้ได้อย่างปลอดภัยในการทำ HD [8]

การขจัด citrate โดยการทำให้ CRRT ขึ้นกับ CRRT dose ไม่ขึ้นกับ modality ค่า citrate clearance ประมาณเท่ากับ urea clearance ค่า sieving coefficient ของ citrate 0.87-1.0 ไม่แตกต่างกันระหว่าง CVVH และ CVVHD [9,10] นอกจากนั้นการขจัด citrate ยังขึ้นกับ citrate concentration ใน filter และค่า filtration fraction ถ้าค่า fractions สูงจะมีการขจัด citrate สูงด้วย

เนื่องจาก citrate ถูกสลายผ่านทางตับเป็นหลัก จึงมีข้อควรระวังในการใช้ในผู้ป่วยโรคตับ [11] อาจเกิด citrate toxicity ได้ จะตรวจพบ wide anion gap metabolic acidosis [12] นอกจากนี้ citrate เมื่อถูกสลายได้เป็น Na^+ และ HCO_3^- ทำให้เกิด electrolyte imbalance ที่พบได้บ่อย ได้แก่ ภาวะ metabolic alkalosis และภาวะ hypernatremia (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 4 แสดงภาวะ metabolic derangements ระหว่างการใช้ citrate และการแก้ไข [2]

Derangement	Cause and signs	Adjustment
Metabolic acidosis	<p>Insufficient removal of metabolic acids</p> <p>Anion gap increases</p> <p>Loss of buffer substrate is higher than delivery</p> <p>Citrate metabolism decreases (iCa^{2+} decreases, $\text{tot Ca}/\text{Ca}^{2+}$ increases [more than 2.1-2.5], and anion gap increases)</p>	<p>Increase continuous renal replacement therapy dose (filtrate or dialysate flow) to 35 mL/kg per hour</p> <p>Increase bicarbonate replacement <i>or</i> increase bicarbonate dialysate flow <i>or</i> give additional bicarbonate <i>or</i> increase citrate flow (cave accumulation)</p> <p>Decrease citrate delivery <i>or</i> stop increase dialysate <i>or</i> filtrate flow increase bicarbonate replacement <i>or</i> increase bicarbonate dialysate flow</p>
Metabolic alkalosis	<p>Delivery of buffer substrate is higher than loss</p> <p>Decreased loss of buffer due to a decline in filtrate flow</p>	<p>Decrease bicarbonate replacement <i>or</i> decrease bicarbonate dialysate flow <i>or</i> stop additional bicarbonate i.v. <i>or</i> decrease citrate flow (cave anticoagulation)</p> <p>Change filter</p> <p>Increase filtrate flow</p>

ตารางที่ 4 (ต่อ) แสดงภาวะ metabolic derangements ระหว่างการใช้ citrate และการแก้ไข

[2]

Hypocalcemia	Loss of calcium is higher than delivery (iCa^{2+} decreases and $totCa/iCa^{2+}$ is normal) Citrate metabolism decreases (metabolic acidosis, $tot Ca/iCa^{2+}$ increases, and anion gap increases)	Increase i.v. calcium dose Increase i.v. calcium dose, decrease or stop citrate delivery increase dialysate or filtrate flow, increase bicarbonate replacement or increase bicarbonate dialysate flow
Hypercalcemia	Delivery of calcium is higher than loss	Decrease i.v. calcium dose
Hypernatremia	Delivery of sodium is higher than loss Decreased loss of sodium due to a decline in filtrate flow	Recalculate default settings Protocol violation • decrease sodium replacement • decrease dialysate sodium content • decrease trisodium citrate flow Change filter
Hyponatremia	Loss of sodium is higher than delivery	Recalculate default settings Protocol violation • increase sodium replacement • increase dialysate sodium content • increase trisodium citrate flow

iCa^{2+} , ionized calcium; i.v., intravenous; $tot Ca/iCa^{2+}$, ratio of total to ionized calcium

ในทางปฏิบัติมีข้อจำกัดในการส่งตรวจวัดระดับ citrate ในเลือดโดยตรง เนื่องจากความไม่คงตัวของน้ำยาที่ใช้ตรวจ อย่างไรก็ตามมีการส่งตรวจทางอ้อมเพื่อตรวจสอบของ citrate ในร่างกาย โดยประเมินจากภาวะ metabolic acidosis ที่มากขึ้น, anion gap กว้างขึ้น, ระดับ ionized calcium ต่ำลง และการเพิ่มขึ้นของอัตรา total Ca/iCa²⁺ โดยค่าอัตราดังกล่าวมีความสัมพันธ์กับระดับพลาสมา citrate (R=0.85) ในขณะที่ pH (R=-0.15) และ anion gap (R=0.36) ไม่มีความสัมพันธ์กับระดับพลาสมา citrate [13] มีการศึกษาพบว่า อัตรา total Ca /iCa²⁺ > 2.1 จะมีระดับพลาสมา citrate > 1mmol/L [14] และอัตรา total Ca /iCa²⁺ > 2.5 จะมีระดับพลาสมา citrate > 1.5 mmol/L มีความเสี่ยงต่อการเกิด citrate intoxication

มีรายงานการใช้ citrate เป็น anticoagulant สำหรับ hemodialysis (HD) ครั้งแรกในปี ค.ศ. 1961 โดย Morita และคณะ [15] ต่อมาในปี ค.ศ. 1988 Pinnick และคณะ [16] ได้รายงานผลการศึกษายืนยันว่า สามารถใช้ citrate เป็น anticoagulant ในการทำ HD ส่วนการใช้ citrate ในการทำ CRRT มีรายงานครั้งแรกในปี ค.ศ. 1990 โดย Mehta และคณะ [17] ศึกษาผลของ citrate ใน continuous arteriovenous hemodialysis (CAVHD) และได้มีผู้ศึกษาต่อมาใน continuous venovenous hemofiltration (CVVH) , continuous venovenous hemodialysis (CVVHD) , continuous venovenous hemodiafiltration (CVVHDF) โดยใช้ขนาดและเทคนิคแตกต่างกันเพื่อให้ได้ประสิทธิภาพที่ดีและผลข้างเคียงน้อยที่สุด

มีการศึกษาเปรียบเทียบ citrate กับ heparin ในแง่ circuit survival และ bleeding complication (ตารางที่ 5) ส่วนใหญ่เป็น retrospective หรือ prospective cohort ผลของ citrate ในแง่ circuit survival เมื่อเทียบกับ heparin มีทั้งดีกว่าและเลวกว่า ส่วนที่เป็น randomized controlled study พบว่า citrate มี circuit survival ที่ดีกว่า heparin ส่วนผลของ citrate ในเรื่อง bleeding complication พบว่าน้อยกว่า heparin [18,19]

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 5 แสดงผลการศึกษาของ citrate ก่อนหน้าในการทำ CRRT

Reference	Study design	n	Inclusion	CRRT, modality,dose	Anticoagulant dose,target circuit iCa^{2+} , target APTT/ACT	Citrate (mmol/L Q_B)	Circuit survival time(h)	Bleeding complication
CAVHD/ CVVHD (F) Mehta et al. [20] Ward et al. [21]	Retrospective controlled	C: 23, H: 11	C: high risk of bleeding	CAVHD predilution, Q_F C: 12–33 ml/min, Q_F UFH 9–26 ml/min	C: 24 mmol/h, UFH:3–12 U/kg per hour, circuit ACT, 200–250 s	Varying	C:63.1± 5.9UFH: 44.3±6.1 ($p =$ 0.07), 72 h patency 40% vs.25%	C: 0, UFH: 3
Gabutti et al. [22]	Combined retro and prospective cross-over	12	Temporary contra- indication for heparin	CVVHDF predilution, Q_B 150 ml/min, Q_R 1–1.5 l/h, Q_D 0–0.5 l/h	C: 13–20 mmol/h, adjusted to pH, UFH 830–1000 IU/h, syst. APTT slightly ↑	1.4–2.2	C: median 24.2 (IQR 17.4- 42.3), UFH: median 42.5 (IQR 20.6- 69.1)	C: 3, UFH:7
Mitchell et al. [23]	Observational cohort	C :8 H :19	Patients with bleeding	CVVHD, Q_B 75 ml/min, Q_D 1 l/h	C: 28mmol/h, iCa^{2+} 0.1–0.25 mmol/l, circuit ACT >200 s	6.2	C: 26±1.6 UFH: 18.3±11	

ตารางที่ 5 (ต่อ) แสดงผลการศึกษาศึกษาของ citrate ก่อนหน้าในการทำ CRRT

Tobe et al. [24]	Non-randomized controlled and prospective cohort	C: 30, UFH: 19	First 15 C: UFH, contra-indicated thereafter: all CRRT's with C	CVVHDF, $Q_b \geq 100$ ml/min, Q_d 20 ml/kg per hour	C 17 mmol/h, APTT 60–90 s, iCa^{2+} 0.25–0.35 mmol/L	2.8	C: 51.8±57.9, 90% at 48 h, UFH: 33.1±27.0, 35% at 48 h	
Maccariello et al. [25]	Prospective non randomized controlled	C: 17, LMWH:10, NSS:31	ARF patients	Not reported	Not reported	?	C: 67.6±34.2 ($p < 0.01$), LMWH: 34.4±23.6, NSS: 45.3±28.3	C: 0, LMWH: 1, NSS: 0
Swartz et al. [26]	C:prospective cohort, UFH: retrospective	C: 29, UFH: 29	CVVHD	CVVHD, Q_b 200 ml/min, $Q_d \geq 2$ L/h	C: 40mmol/h, $iCa^{2+} < 0.4$ mmol/L, UFH 500 IU/h fixed	3.3	C: 57.6±26.3, 10% clotting, UFH: ±24 h, clotting 50%	
Kutsogianns et al. [27]	Randomized controlled	C: 16, UFH: 14	No contra-indication for citrate or UFH	CVVHDF (predilution), Q_b 125 mL/min, Q_d 1 L/h, Q_r 1 L/h	C: 25mmol/h, iCa^{2+} 0.25–0.35 mmol/L	3.3	C: 124.5 (CI 95.3–157.4), UFH: 38.3 (CI 24.8–61.9) ($p < 0.001$)	C: lower risk of bleeding, RR 0.14 (CI 0.02–0.96)

ตารางที่ 5 (ต่อ) แสดงผลการศึกษาศึกษาของ citrate ก่อนหน้าในการทำ CRRT

CVVH predilution Hofmann et al. [28]	Prospective cohort, historical controls	C: 24, onlyNSS (n ?)	CVVH and coagulopathy active bleeding	CVVH predilution, Q_B 125 mL/min, Q_R 1-2 L/h	C: 23 mmol/h, $iCa^{2+} < 0.3$ mmol/L, NSS flush controls, 200 mL/h	3.1	45.4±24.5, patency at 48 h: C: 70%, NSS16% ($p < 0.001$)	Not reported
Thoenen et al. [29]	Retrospective historical controls	C 31, UFH 50	Cardiac surgery	CVVH predilution, Q_B 150 mL/min, Q_R 1 L/h	C: 18 mmol/h, in RF, Q_F dependent, UFH 500-775 IU/h	2	C: 1.0 filter/day, UFH: 1.1 filter/day	Mean loss equal, excessive loss, only with UFH
CVVH postdilution Monchi et al.[30]	Randomized cross-over	C-> UFH: 8, UFH->C: 12	Risk of bleeding not increased	CVVH postdilution, $Q_B \geq 150$ mL/min or $Q_F \geq 35$ mL/kg per hour	39 mmol/h, $iCa^{2+} < 0.3$ mmol/L, UFH 500-1000 IU/h, APTT 2x baseline	4.3	C: median 70 (IQR 44-140), UFH: median 40 (IQR 17-48) ($p < 0.001$)	Major bleeding, C: 0, UFH: 1, no.RBC U/day, C 0.2, UFH 1.0 ($p < 0.01$)

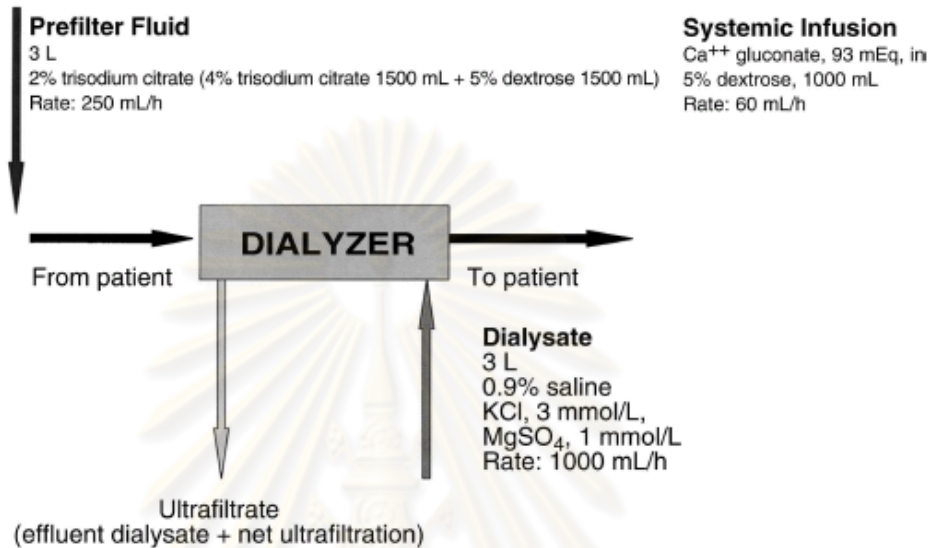
citrate (c), heparin(h), saline (NSS), CAVHD continuous arteriovenous hemodialysis, CVVHD (F) continuous venovenous hemodialysis (diafiltration), CVVH continuous venovenous hemofiltration, Q_B blood flow, Q_D dialysate flow, Q_F filtrate flow, Q_R replacement flow, RF replacement fluid, C citrate, UFH unfractionated heparin, iCa^{2+} ionized calcium, APTT activated partial thromboplastin time, ACT activated clotting time, IQR interquartile range, RBC red blood cell, → cross-over to, RR relative risk

ข้อมูลการใช้ regional citrate anticoagulation ใน CRRT ที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย

Palsson และคณะ [31] ทำการศึกษาชนิด retrospective study เก็บข้อมูลในปี ค.ศ. 1995-1996 ใช้ regional citrate anticoagulation โดยทำการศึกษาผู้ป่วยใน ICU ที่มีภาวะไตวายและได้รับการทำ CVVH โดยมีข้อห้ามของการใช้ heparin จำนวน 17 ราย โดยทุกรายใช้ vascular access เป็น double lumen catheter 14 F ใช้ตัวกรอง Renaflo II HF700 (polysulfone) prime circuit ด้วย NSS 2 ลิตรที่ผสม heparin 10,000 ยูนิต/ลิตร เปิด blood flow rate 180 มล./นาที, ultrafiltration rate 2 ลิตร/ชม. และใช้ prefilter citrate-based replacement fluid {trisodium citrate 13.3 mmol/ลิตร (40 mEq/ลิตร), NaCl 100 mmol/ลิตร, MgCl 0.75 mmol/ลิตร (1.5 mEq/ลิตร), 0.2% dextrose} โดยการปรับ replacement fluid ขึ้นกับ IV fluid ชนิดอื่นที่ผู้ป่วยต้องได้รับและ net fluid removed flush filter ทุก 4 ชั่วโมงด้วย normal saline 200 มล. ให้ calcium gluconate อีกเส้นต่างหาก ผสม 20 กรัมใน 5%DW 1 ลิตร การปรับ calcium gluconate ขึ้นกับระดับ prefilter iCa^{2+} โดยให้ 70 มล. เมื่อ prefilter iCa^{2+} 0.9-1.0 mmol/ลิตร, ให้ 60 มล. เมื่อ prefilter iCa^{2+} 1.0-1.1 mmol/ลิตร, ให้ 50 มล. เมื่อ prefilter iCa^{2+} 1.1-1.3 mmol/ลิตร โดยเฉลี่ยใช้ calcium gluconate 60 มล/ชม (2.8 mmol/ชม., 5.6 mEq/ชม.) ทำการเปลี่ยนตัวกรองเมื่อสงสัยว่า clot (UF rate น้อยกว่า 1,500 มล./ชม. ติดกันอย่างน้อย 2 ชั่วโมง) ผลการศึกษาพบว่า ใช้ตัวกรองทั้งหมด 85 อัน, clot 64 อัน อายุการใช้งานตัวกรองเฉลี่ย 29.5 ± 17.9 ชั่วโมง อีก 21 อันถูกหยุดจากสาเหตุอื่น สามารถควบคุม fluid, electrolyte balance, azotemia ได้ดีและไม่พบว่าภาวะเลือดออกผิดปกติ พบผู้ป่วย 2 รายเกิดภาวะ citrate toxicity โดยที่ iCa^{2+} ต่ำลง, total Ca สูงขึ้น, wide anion gap metabolic acidosis (ผู้ป่วย 1 ราย วินิจฉัยว่า sepsis จาก meningococemia ส่วนอีกรายวินิจฉัยว่า fulminant hepatic failure) ซึ่งทั้ง 2 รายได้รับการหยุด citrate เปลี่ยนเป็น bicarbonate based replacement fluid แทน เมื่อติดตามผล iCa^{2+} สูงขึ้น total Ca ต่ำลงและ acidosis ดีขึ้นหลังแก้ไข โดยผู้ป่วยรายที่ 2 เสียชีวิต มีผู้ป่วย 9 รายจาก 17 รายสามารถกลับบ้านได้ จากการศึกษาโดยใช้ trisodium citrate 18.6 mmol/ชม. (citrate replacement fluid 1.4 ลิตร/ชม.)

Tolwani และคณะ [32] ทำการศึกษาในปี ค.ศ. 1999 แบบ retrospective study ที่ University of Alabama at Birmingham ในผู้ป่วย CVVHDf 29 รายโดยใช้ 2 % Trisodium citrate solution (5 % dextrose 1,500 มล. + 4 % trisodium citrate 1,500 มล.) infusion rate 250 มล./ชม. ปรับตาม postfilter iCa^{2+} keep 0.25-0.5 mmol/ลิตร, blood flow rate 150 มล./ชม., dialysate ประกอบด้วย 0.9 % saline + KCl 3 mmol/ลิตร + MgSO₄ 1 mmol/ลิตร rate

1,000 มล./ชม. และ 10 % calcium gluconate 93 mEq ใน 5% dextrose 1,000 มล. rate 60 มล./ชม. keep systemic iCa^{2+} 1.0-1.1 mmol/ลิตร ตามรูปที่ 13



รูปที่ 13 แสดง protocol การใช้ citrate ของ Towani ในปี ค.ศ. 1999

พบอัตราการอยู่รอดของวงจรร้อยละ 61 ที่ 48 ชั่วโมง ไม่พบว่ามี significant bleeding หรือภาวะ citrate toxicity แต่ regimen นี้มี effluent rate เพียง 1,250 มล./ชม. และมีข้อจำกัดในการปรับเปลี่ยนปริมาณของ prefilter fluid เนื่องจากเกิด metabolic complication ได้ง่าย

ในปี ค.ศ. 2003-2005 Tolwani และคณะ [33] ได้ทำการศึกษาชนิด prospective study ในผู้ป่วย CVVHdf ใช้ prefilter 0.67% citrate replacement fluid (Na 140 mEq/ลิตร, citrate 23 mmol/ลิตร) และ 0.5% citrate replacement fluid (Na 140 mEq/ลิตร, citrate 18 mmol/ลิตร) 1,000-2,000 มล./ชม. และใช้ dialysate (bicarbonate-25 solution -Na 140 mmol/ลิตร, Cl 118.5 mmol/ลิตร, Mg 0.58 mmol/ลิตร, K 4 mmol/ลิตร) 1,000-2,500 มล./ชม. โดยมี total effluent rate 35 มล./กก. พบว่า dialyzer survival ไม่แตกต่างกันแต่ 0.67% citrate พบว่ามี mild metabolic alkalosis

สำหรับงานวิจัยนี้ใช้ปริมาณ citrate และการ monitor อ้างอิงตาม Protocol ของ Tolwani (Alabama protocol) (ตารางที่ 6) โดยเปลี่ยนจาก CVVHdf เป็น CVVH

ตารางที่ 6 University Alabama at Birmingham CWHDf Protocol

Device	Cobe Prisma Machine, M100 prepump infusion set, AN 69 dialyzer
Priming	Heparinized prime solution: heparin 2,000 unit in 1 L of NSS. Prime pump with two bags of solution and discard.
Blood flow rate	150 ml/min (100-150 ml/min)
Replacement fluid orders	<ul style="list-style-type: none"> ● Use TSC 0.5% as replacement solution. ● Final concentration : Na 140 mmol/L, Cl 89 mmol/L, citrate 18 mmol/L ● Flow rate (ml/h) of TSC to be determined by nephrology 1,000-2,000 mL/hr
Dialysate fluid orders	<ul style="list-style-type: none"> ● Use Bicarbonate-25 solution as dialysate. ● Final concentration: Na 140 mmol/L, K 4 mmol/L, Cl 118.5 mmol/L, HCO₃ 25 mmol/L, Mg 0.58 mmol/L ● Flow rate (ml/h) to be determined by nephrology 1,000-2,500 ml/hr
Calcium fluid orders	<ul style="list-style-type: none"> ● Calcium gluconate ,38.75 mmol/L(1 amp:4.65 mEq or 90 mg elemental calcium) in 1 L of normal saline ● Start rate of calcium gluconate drip at 60 ml/h. Check serum ionized calcium level from patient every 6 hr <ul style="list-style-type: none"> >1.3 mmol/L → decrease rate by 10 ml/h 0.9-1.3 mmol/L → no change 0.8-0.9 mmol/L → increase rate by 10 ml/hr <0.8 mmol/L → increase rate by 20 ml/h

ตารางที่ 6 (ต่อ) University Alabama at Birmingham CVVHDf Protocol

Monitoring order

- Check chemistry before initiation of CRRT and every 6 hr .Notify if HCO₃ <15 or >35 mmol/L
- Check ionized calcium from blue port of CRRT (post filter) at 1 hr after initiation of CRRT and every 6 hr. Notify if postfilter ionized calcium is > 0.5 mmol/L
- Check serum ionized calcium from patient at 1 hr after initiation of CRRT and every 6 hr. Notify if serum ionized calcium is outside designated range of 0.9-1.3 mmol/L
- Check arterial blood gases before initiation of CRRT. Notify if pH > 7.45 or <7.20

เนื่องจากการปรับสื่อน้ำของ Alabama ค่อนข้างไม่ยุ่งยากและมีข้อมูลการใช้ที่มี metabolic derangement น้อยมาก จึงนำมาปรับเปลี่ยน protocol เพื่อให้เหมาะสมกับ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เนื่องจากใช้ CVVH มากกว่า CVVHDf

Oxidative stress

ความสำคัญของ oxidative stress ในภาวะ sepsis และ systemic inflammatory response syndrome

ภาวะ sepsis เป็นสาเหตุการตายที่สำคัญใน ICU โดย infection และ endotoxemia กระตุ้น cascade ของ local และ systemic responses รวมทั้งเพิ่ม free radical production, cytokines การหลั่ง mediators หลายชนิดและ lipid peroxidation [34] ทำให้เกิด multiple organ failure ในที่สุด การตอบสนองของร่างกายที่เรียกว่า systemic inflammatory response syndrome (SIRS) เกิดในหลายภาวะ เช่น sepsis, respiratory failure, pancreatitis, trauma, burns, หรือ ischemia/ reperfusion การสร้าง free radical เป็นกลไกที่สำคัญ นำไปสู่การเกิด direct cellular injury และการกระตุ้น intracellular signaling cascades ภายใน inflammatory cells เป็นผลให้เกิด inflammatory response มากขึ้น

oxygen centered (เรียกว่า *reactive oxygen species*) หรือ nitrogen centered เกิดจาก nitric oxide metabolism ในสภาวะปกติถูกสร้างมาจาก leukocytes และ mitochondria และมีการสร้างมากขึ้นเมื่อมีภาวะ sepsis เกิดขึ้น free radicals ที่เกิดขึ้นจะกระตุ้นภายในเซลล์ เป็นผลให้ปล่อย nuclear transcription factor KB (NF KB) จาก inhibitory protein IKB ทำให้ NF KB จับกับ DNA มีการสร้าง transcription process ของ genes ที่เกี่ยวข้องกับการเกิด inflammation NF KB ทำหน้าที่ควบคุมการผลิต acute phase mediators ได้แก่ tumor necrosis factor α , interleukin-2 และ interleukin-2 receptors ซึ่งจะกลับไปกระตุ้น NF KB เกิดการ amplifying inflammatory cascade ตับจะมีการทำงานผิดปกติในช่วงแรกของ sepsis มีการศึกษาโดยการฉีด endotoxin เป็นผลให้เกิด lipid peroxidation และ membrane damage ในตับ มีการลดลงของระดับ free radical scavengers [35] sepsis ทำให้เกิดความไม่สมดุล ใน hepatic vasoregulatory gene expression ซึ่งรวมถึงการลดลงของระดับ glutathione (GSH) การเพิ่มขึ้นของ messenger RNA expression ของ endothelins, nitric oxide (NO) synthase และ heme oxygenase [36] ในปัจจุบันมีการใช้สารที่มีคุณสมบัติเป็น antioxidant (AOX) agents หลายชนิดดังแสดงในตารางที่ 7 เพื่อจำกัด free radicals ให้มีปริมาณเหมาะสม

ตารางที่ 7 antioxidants ที่มีการศึกษาใน sepsis และใช้ใน animal และ clinical supplementation trials [37]

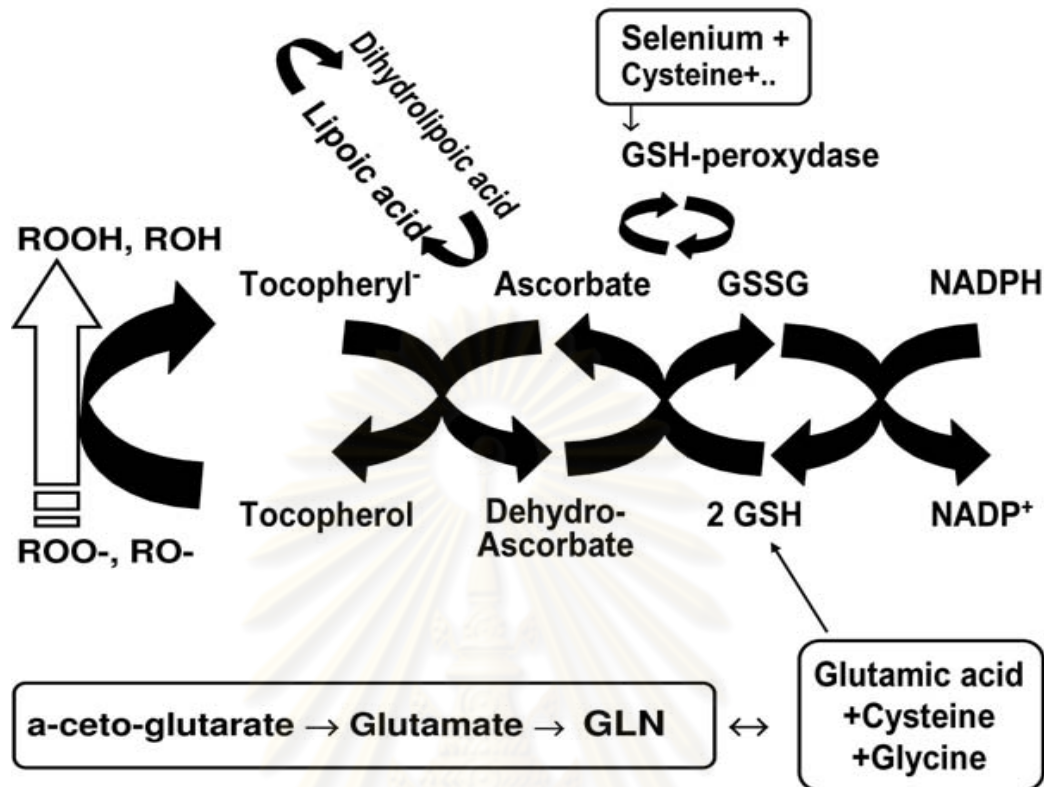
Antioxidant	Supplementation Trials ICU Patients	Comment
Selenium	Septic ICU patients [38,39] ; major burns in combination with Cu and Zn [40,41] ; trauma patients [42]	Ceiling effect > 750 µg/day ?
Zinc	Pneumonia in children: clinical course significantly shortened [43]	Immune depression if doses > 50 mg/day are provided
Cu-Se-Zn	Burns: trials showing reduction of infectious complications (pneumonia) and improved wound Healing [88,89]	Doses were calculated to compensate for the exudative losses
Vitamin E (α -tocopherol)	SIRS enteral supplementation [44]	Convincing animal data [45]
Vitamin C (ascorbic acid)	Burns, megadose during the first 24 hrs after injury [46] ; trauma, combined with vitamin E	Possibly an endothelial mechanism
β -carotene	In combination with vitamins C and E	

ตารางที่ 7 (ต่อ) antioxidants ที่มีการศึกษาใน sepsis และใช้ใน animal และ clinical supplementation trials

EPA/DHA	ARDS [47] ; sepsis: enteral route	The diets used in both trials contain combinations of many nutritional antioxidants
Glutamine	Glutamine-enriched enteral and parenteral nutrition with reduction of infectious complications [48,49,50,51]	Multimodal impact on the immune system
Glutathione	Combined with NAC [52]	
R- α -Lipoic acid	No	Suggestive animal data [53]
Melatonin	No	Many studies in non-ICU patients [54]
NAC	ARDS, sepsis, septic shock [55]	Disappointing despite many promising preliminary trials

ICU, intensive care unit; Cu, copper; Zn, zinc; Se, selenium; SIRS, systemic inflammatory response syndrome; EPA, eicosapentaenoic acid; DHA, docosahexaenoic acid; NAC, N-acetylcysteine; ARDS, acute respiratory distress syndrome.

classic AOXs จะเป็น potential electron donors และสามารถอยู่ได้ทั้ง reduced และ oxidized forms จึงสามารถเป็นได้ทั้ง antioxidant และ pro-oxidant ได้แสดงตัวอย่างในรูปแบบที่ 14



รูปที่ 14 แสดง interactions ระหว่าง selected antioxidants ; GSH, glutathione; ROOH, hydroperoxides; ROH, hydroxy derivatives ของ hydroperoxides; ROO, cumene peroxy; RO, alkoxy radical; GSSG, oxidized glutathione; NADPH, nicotinamide adenine dinucleotide phosphate ใน reduced state; NADP, nicotinamide adenine dinucleotide phosphate ใน oxidized state.

SIRS ทำให้เกิด reprioritization ของ protein synthesis และ redistribution ของ micronutrients จาก circulating compartment ไปยังเนื้อเยื่อ (tissues) และอวัยวะ (organs) ที่เกี่ยวข้องกับ immune defense และ synthesis ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงของ plasma AOX capacity ดังแสดงในตารางที่ 8

ตารางที่ 8 ผลสรุปการเปลี่ยนแปลง oxidative stress ในภาวะ sepsis และ systemic inflammatory response syndrome

Plasma Variable	
↑ Lipid peroxidation	↑ MDA (TBAR), F2-isoprostane
↑ NO synthesis	↑ Nitrite, nitrate, nitrotyrosine
↓ Circulating antioxidants	↓ Uric acid, protein SH groups, bilirubin (unconjugated) ↓ Ascorbic acid, α -tocopherol, β -carotene, lycopene ↓ Antioxidant enzymes (GSHPx) ↓ Selenium, zinc ↓ GSH
Xanthine oxidase activation	↑ Plasma xanthine oxidase

MDA, malondialdehyde acid; TBAR, thiobarbituric acid reacting; NO, nitric oxide; SH, sulfhydryl; GSHPx, seleno enzyme glutathione peroxidase; GSH, glutathione

ความสำคัญของ oxidative stress ในภาวะ CKD

ในผู้ป่วยที่มีภาวะCKD จะมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจมากขึ้น สาเหตุจากการเพิ่ม oxidative stress และ inflammation ปฏิกิริยา reduction/oxidation (redox) ที่เกิดขึ้นทำให้เกิดการ oxidation ของ macromolecules ใกล้เคียงตามมา อย่างไรก็ตาม reactive oxygen species ส่วนใหญ่จะมีผลต่อ amino acid residues หรือ lipid moieties ทำให้เมื่อมีการเพิ่มขึ้นของ oxidative stress จะเกิดการเปลี่ยนแปลงการทำงานของเซลล์ต่าง ๆ พบว่าในผู้ป่วย CKD จะมี oxidative stress มากขึ้น เกิด dysregulation ของ cellular process และทำให้เกิด vascular และ tissue injury ตามมา [56] แม้ว่าในช่วงหลายปีที่ผ่านมาจะมีการศึกษามากมายเกี่ยวกับสาเหตุ กลไกต่างๆ และผลแทรกซ้อนที่ตามมาของ CKD แต่การนำมาประยุกต์

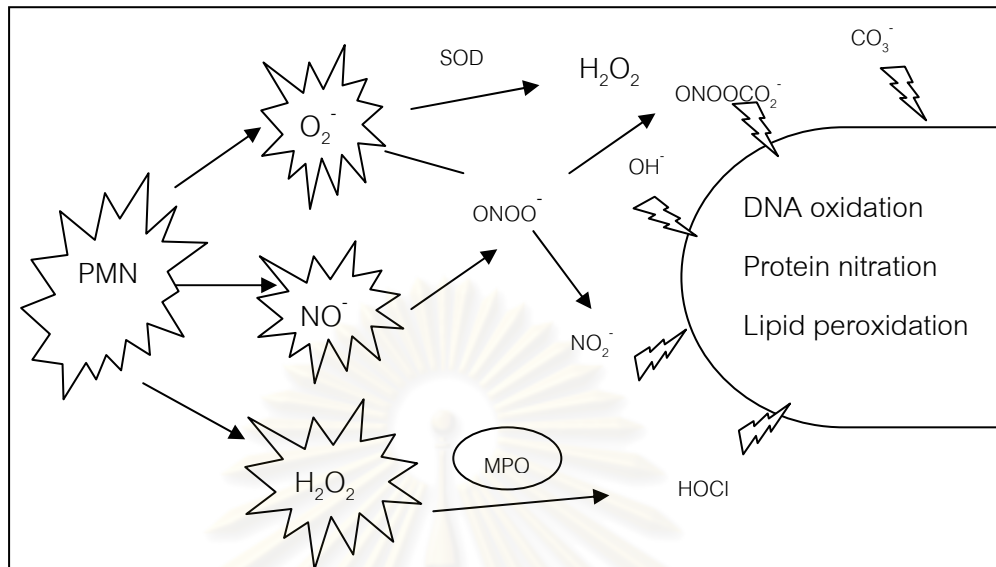
ยังได้ประโยชน์ใช้ในทางคลินิกไม่มาก มีการพัฒนาการทำ dialysis ที่มีประสิทธิภาพมากขึ้นแต่ อัตราการนอนรพ.และเสียชีวิตยังคงสูง มีการศึกษาเทียบระหว่าง dose ของการทำ dialysis และ อัตราตาย ทั้ง hemodialysis และ peritoneal dialysis (HEMO study และ ADEMEX Trial) [57,58] พบว่าขนาดที่สูงขึ้น ไม่ได้ลดอัตราการตายลง นอกจากนั้นมีการศึกษาใช้ยา ได้แก่ การให้ statins เพื่อลดอัตราการเกิด cardiovascular complications [59,60] การให้ homocysteine lowering therapies [61] การให้ noncalcium containing phosphorus binders [62] และการ targeting higher hemoglobin concentrations with erythropoietin [63,64] ก็ไม่ได้ช่วยลดอัตราการตายลง จึงเป็นที่สนใจศึกษาในปัจจุบันเกี่ยวกับการเกิด cardiovascular event ในผู้ป่วยโรคไต

uremic cardiovascular disease เกิดจาก accelerated atherogenesis ทำให้เกิด aggressive intimal hyperplasia และ medial vascular calcification พบ specific molecules (homocysteine, cysteine, nitric oxide inhibitors เช่น symmetric และ asymmetric dimethylarginine, proinflammatory cytokines เช่น interleukin-6) ที่สะสมมากในผู้ป่วยโรคไต ทำให้เกิด vascular injury ตามมา [65]

การเกิด oxidative stress ในภาวะ uremia ภาวะ uremia จะมีการสร้าง oxidants อย่างมากและมีการลดลงของ antioxidant reserve มีการศึกษาที่พบความสัมพันธ์ระหว่าง low-grade inflammation, endothelial dysfunction และ platelet activation ในผู้ป่วย CKD [66] พบ biomarkers ของ inflammation และ oxidative stress หลายชนิดสูงขึ้นในระยะที่ 3-5 CKD เมื่อเทียบกับในคนปกติ [67] ระดับ acute phase reactant (CRP) และ pro-inflammatory cytokine (IL-6) สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วย CKD [68]

ปัจจุบันมี biomarkers หลายชนิดที่พบใน CKD ร่วมกับภาวะที่มีการเพิ่ม oxidative stress เช่น สารที่เกิดจาก lipid peroxidation, advance oxidation protein products และการเปลี่ยนแปลงระดับ glutathione ในเลือด [69,70,71,72] ซึ่งระดับของสารเหล่านี้จะลดลงภายหลังการปลูกถ่ายไต [73] จึงเชื่อว่าไตเกี่ยวข้องกับการ modulating redox chemistry และการลดลงของ systemic oxidative stress แต่ยังไม่สามารถพิสูจน์ข้อสันนิษฐานได้

reactive oxygen species (ROS) และ reactive nitrogen species ไม่เพียงหมายถึง reactive oxygen และ nitrogen radicals (O_2^- , OH, และ NO) แต่ยังรวม nonradical derivatives (รูปที่ 15) เป็นผลให้เกิดการ oxidation ของ macromolecules ได้แก่ proteins, carbohydrates, lipids และ nucleic acids ทำให้เกิด cellular และ tissue injury ตามมา



รูปที่ 15 แสดงการเกิด reactive oxygen และ reactive nitrogen species [74]

superoxide anion (O_2^-) เป็น free radical ที่พบมาก เกิดจากการ reduction ของ oxygen ทาง nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oxidase ที่ผิวของ phagocyte พบ flavocytochrome (gp91phox) ที่มี binding sites สำหรับ NADPH และ FAD ที่ประกอบด้วย heme ที่ผิวของ phagocyte การสร้าง ROS ที่มากขึ้นจากการกระตุ้น NADPH oxidases เพื่อตอบสนองต่อ inflammatory diseases ที่เกิดขึ้น gp91 phox protein จะถูกกระตุ้น ภายหลังมีการ recruitment และ phosphorylation ของ regulatory proteins ทำให้ NADPH oxidase ทำงานเพิ่มขึ้น [75,76] การกระตุ้น NADPH oxidase regulatory pathway จะเกิดขึ้นอย่างรวดเร็วเมื่อมีภาวะติดเชื้อหรือเซลล์ถูกกระตุ้น การขาด NADPH oxidase ในเม็ดเลือดขาว จะเกิด chronic granulomatous disease ซึ่งจะพบมีการเกิดฝีเนื่องจากไม่สามารถกำจัด bacterial pathogens ได้

สามารถกระตุ้น superoxide radical ร่วมกับ free radical nitric oxide เกิดการสร้าง reactive nitrogen species peroxynitrite ($ONOO^-$) อย่างรวดเร็ว [77] ทำให้เกิด endothelial dysfunction และ atherogenesis นอกจากนั้นยังทำให้เกิด nitration และ oxidation ต่อ proteins, lipids และ nucleic acids การ conjugate peroxynitrite ($ONOOH^-$) เกิดขึ้นผ่าน 2 pathways ได้แก่ pathway แรกแปลงเป็น nitrate (NO_3^-) โดยไม่เกิด strong oxidant intermediates และ pathway ที่สองเกิด OH^- และ nitrogen dioxide (NO_2) ซึ่งทำให้เกิด fatty acid oxidation และ nitration ของ amino acids

Myeloperoxidase (MPO) เป็นเอนไซม์ ที่พบมากใน macrophages และ neutrophils ทำหน้าที่ catalyzes hypochlorous acid จาก hydrogen peroxide และทำให้เกิด chlorination ของ amino acids การเกิด oxidative pathway ภายในเม็ดเลือดขาว จาก peroxy nitrite และ hypochlorous acid จะถูก MPO เปลี่ยนเป็น chloride และ nitrogen dioxide ซึ่งเป็น potent oxidants [78]

พบว่า มีระบบ antioxidant ทั้งในเซลล์และนอกเซลล์ ทำหน้าที่ทำลายพิษ (detoxify) ของ specific free radicals และ oxidants อื่นๆ ในช่วง acute และ chronic injury พบว่า intracellular extracellular antioxidant ที่มากมายจะมีปริมาณลดลง ทำให้ oxidative stress เพิ่มมากขึ้น โปรตีน thiols และ low molecular weight thiols มีความสำคัญใน antioxidant defense พบว่า thiol ประกอบด้วย functional group -SH (reduced) และสามารถ oxidized ผ่าน disulfide bond formation (oxidized) thiol groups ทำปฏิกิริยากับ physiologic oxidants เกือบทุกชนิด เพื่อปรับภาวะ intracellular และ tissue reduction /oxidation (redox) ให้สมดุล [79] redox reactions ของ thiol group ประกอบด้วย proteins เช่น cysteine residues การ reversible oxidation ของ cysteine residues ภายใน cell ใช้เอนไซม์ ได้แก่ protein tyrosine phosphatase [80,81]

biological thiol /disulfide couples หลักคือ glutathione (GSH/GSSG), thioredoxin และ โปรตีนที่มี cysteine (R-Cys/R-CysSS) ภายในเซลล์ ส่วน thiols ภายนอกเซลล์มีความสำคัญต่อ antioxidant defense ในพลาสมา และ interstitial fluids การที่ circulating protein albumin มีปริมาณ thiols ที่ลดต่ำลงในภาวะ acute และ chronic kidney injury อาจมีผลต่อ antioxidant defense ที่ลดลง [82] และแม้ว่า protective thiols ลดลงในภาวะ kidney injury, oxidized thiols รวมทั้ง aminothiols homocysteine และ cysteine มีการสะสมและทำลาย endothelium [83] superoxide dismutases (SODs) เปลี่ยน superoxide radicals (O_2^-) ให้เป็น hydrogen peroxide (H_2O_2) และป้องกัน oxidative damage ใน mammalian tissues มี SODs 3 ชนิดคือ copper-zinc containing SOD (SOD1/CuZnSOD), manganese containing SOD (SOD2 /MnSOD) และ extracellular SOD (SOD3/EC-SOD) SOD1, SOD2 และ SOD3 พบได้มากในไตปกติโดยเฉพาะที่ renal tubule เทียบกับอวัยวะอื่น [84,85] การศึกษาในหนูก่อนหน้าที่มี SOD1-deficient และ transgenic SOD1 over-expressing mice พบว่า SOD1 เป็น major antioxidant enzyme regulating oxidative stress ในช่วงที่เกิด progressive renal injury ดังนั้น SODs อาจจะเป็นเป้าหมายในการรักษาโรคไตในอนาคต [86]

พบ peroxiredoxins, glutathione peroxidase, thioredoxin reductase และ catalase ในเซลล์ ทำหน้าที่หลักในการลดและลดการทำงาน (inactivate) hydrogen peroxide

ทำการตรวจ oxidative stress ใน in vivo ได้ยากเนื่องจากมีระดับต่ำ (low concentration), ทำปฏิกิริยารวดเร็ว (extreme reactivity), และค่าครึ่งชีวิตต่ำ (short biological half-life) ดังนั้นการศึกษาค้นคว้าส่วนใหญ่จึงตรวจ stable end-products ของ redox active chemical reactions มีวิธีมากมายตั้งแต่ low dynamic ranges (เช่น immunostaining) จนถึง powerful analytical assays เช่น liquid chromatography หรือ gas chromatography coupled with mass spectrometry การที่มี oxidative stress เพิ่มมากขึ้นสัมพันธ์กับกลไกการเกิดโรคหลายโรค ในปัจจุบันมีการใช้ biomarkers สำหรับตรวจระดับ oxidative stress ที่มี sensitivity และ specificity สูง [87,8788] ดังแสดงในตารางที่ 9



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 9 แสดง biomarkers ของ oxidative stress ที่มีการใช้ในคนอย่างแพร่หลาย

Protein
3-Nitrotyrosine
3-Chlorotyrosine
Dityrosine
Advanced glycated endproducts (AGEs)
Carboxymethyllysine
Advanced oxidation protein products
Protein thiols
Lipids
HODE
4-Hydroxynonaneal
F2-isoprostane
Malondialdehyde
Oxidized LDL
HOCl-modified LDL
Nucleic acids
DNA oxidation
8-oxodG
RNA oxidation

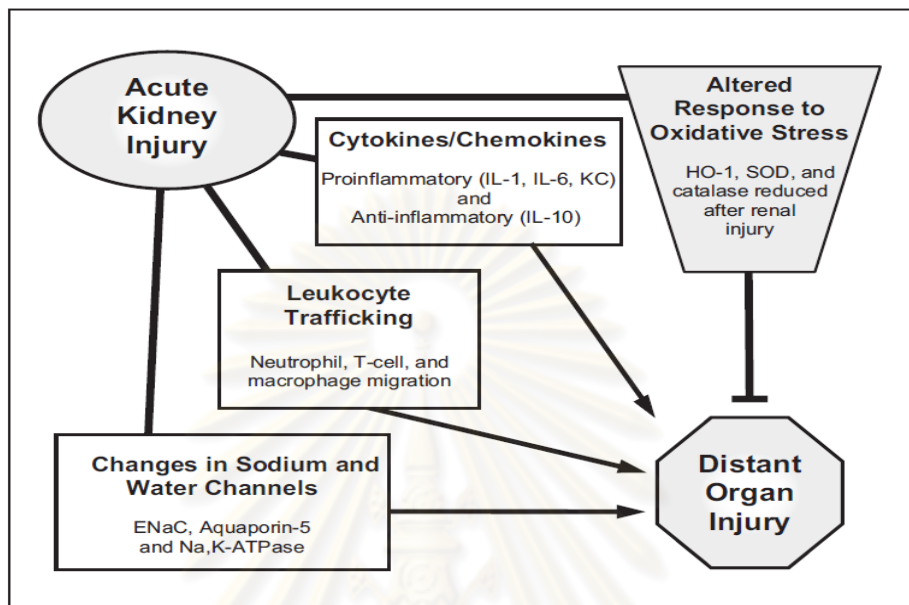
ในแง่ความสัมพันธ์ระหว่าง oxidative stress และ inflammation มีการศึกษาพบว่าระดับที่สูงขึ้นของ proinflammatory cytokines (IL-6) และ acute-phase reactant C-reactive protein มีความเสี่ยงต่อการเกิด cardiovascular morbidity และ mortality ในผู้ป่วยที่มีภาวะ uremia มากขึ้น [89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97] และมีการศึกษาพบว่าระดับของ malondialdehyde และ oxidized LDL สามารถใช้ทำนายอัตราการตายในผู้ป่วย uremia [98,99]

ภาวะ AKI และ distant-organ dysfunction

มีข้อมูลว่า AKI ทำให้ development และ exacerbation ภาวะ multiorgan failure โดยไม่ทราบกลไกที่แน่ชัด แต่เชื่อว่า AKI มีความสัมพันธ์กับ distant-organ dysfunction น่าจะเกิดจาก derangement ของ immunologic และ inflammatory cascades จากการสร้าง oxidative

stress ภายหลังการเกิดภาวะ AKI ทำให้เกิด distant-organ crosstalk ต่อเนื่องดังแสดงในรูปที่

16



รูปที่ 16 AKI นำไปสู่ distant-organ injury โดยผ่านทั้ง cellular และ molecular pathways AKI ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงการเกาะติดของ leukocyte ที่ distant organs ทำให้เกิด inflammatory damage พบการเปลี่ยนแปลง cytokine และ chemokine ภายหลังการเกิด renal injury ทั้งใน serum และ distant organs พบว่า AKI มีการเปลี่ยนแปลงระดับของ sodium และ water channels ในเนื้อเยื่อปอด นอกจากนี้ AKI ยังมีการปรับเปลี่ยนการตอบสนองของ oxidative stress ใน distant organs [100]

การเกิด leukocyte activation และ trafficking นั้น มีการศึกษาโดยใช้ rodent renal ischemia-reperfusion injury (IRI) models คือ การทำให้ไต 1 ข้างขาดเลือด พบว่ามี distant-organ leukocyte trafficking เกิดขึ้นภายหลังการเกิด AKI โดย flow cytometric analysis พบ neutrophil infiltration หลังเกิด ischemia 45 นาทีในช่วงที่ทำให้ขาดเลือด และพบในหลายอวัยวะที่ไม่มีการขาดเลือด ได้แก่ ไตอีกข้างที่ไม่ขาดเลือด ตับและม้ามในเวลา 60 นาทีหลังเริ่มทำการทดลอง [101] เป็นที่น่าสนใจว่าตรวจพบปริมาณ T cells มากขึ้นใน injured kidney เช่นกัน ในตับ ม้าม และไตด้านตรงข้ามภายในเวลา 3 ชั่วโมง มีการศึกษา AKI induced pulmonary injury และ neutrophil infiltration ที่อวัยวะอื่นอีกหลายการศึกษาในสัตว์ทดลองให้ผลเช่นเดียวกัน [102,103] นอกจากนี้ยังพบว่าภาย หลังเกิด kidney injury ทำให้ pulmonary vascular permeability เพิ่มขึ้นโดยพบว่า Evan's blue dye extravasation เชื่อว่าอาจเป็นผลจาก

macrophage ที่มีปริมาณมากขึ้น [104,105] มีการศึกษาในหนูที่ตัดไตทั้งข้าง 2 ข้าง นำมาทำให้เกิด acute lung injury โดยใช้สารละลาย HCl ทาง intratracheal และใช้ mechanical ventilation พบว่าใน neutrophil-depleted mice จะมีความรุนแรงของพยาธิสภาพที่ปอดน้อยกว่า เกิด oxygenation impairment น้อยกว่า

นอกจากนั้นในภาวะ AKI มีการเปลี่ยนแปลงของ cytokines และ chemokines ใน circulation มีผลต่อ systemic organ effects ในหนูทดลองหลังทำให้เกิด ischemia-reperfusion injury (IRI) จะพบระดับ serum IL-1 และ TNF- α สูงขึ้น 1 ชั่วโมงหลังเกิด kidney injury [106] และที่ 6 ชั่วโมงภายหลัง injury จะพบระดับ IL-1 และ TNF- α ที่ cardiac cells สูงขึ้น และที่ 48 ชั่วโมง cardiac myocytes จะมีการเพิ่มระดับ TUNEL staining ซึ่งเกี่ยวกับการเกิด apoptosis และ echocardiograms ที่ 48 ชั่วโมงพบว่า left ventricular dilatation อย่างมีนัยสำคัญ มีการศึกษาในหนูพบว่า pro-inflammatory cytokines ที่เพิ่มขึ้นใน ซีรัมภายหลัง kidney injury มีผลต่อ lung damage ตามมา [107,108] มีการศึกษาพบว่า AKI ยังทำให้มีการเปลี่ยนแปลงที่สมอง [109] มีการเพิ่มขึ้นของ liver enzymes [110]

พบว่า AKI-induced distant-organ dysfunction มีการเปลี่ยนแปลง oxidative stress เช่น heme-oxygenase-1 (HO-1) เป็นเอนไซม์ ที่ทำหน้าที่กระตุ้นการ degradation ของ heme จะมีการตอบสนองต่อภาวะ ischemic, nephrotoxic และ inflammatory stimuli เช่น ภาวะ atherosclerosis, vasculopathies และ acute ischemia พบว่าหนูที่มี homozygous knockouts สำหรับ HO-1 จะมีความไว (sensitive) ต่อการเกิด kidney ischemic reperfusion injury มีการเพิ่มของระดับ BUN และ creatinine GFR ลดลงและเพิ่มอัตราการตาย [111] และหนู HO-1 knockout ยังมีระดับ IL-6 สูงขึ้นใน serum หัวใจ และปอดหลังจากที่เกิด renal injury พบว่าในหนู unilateral renal IRI มีการลดระดับของ superoxide dismutase catalase และ glutathione ในตับ [112] นอกจากนี้ยังพบระดับ MPO และ TNF- α ที่ตับมากขึ้น สนับสนุนแนวคิดที่ว่าภาวะไตวายส่งผลกระทบต่อการทำงานของอวัยวะอื่นด้วยโดยที่ยังไม่ทราบกลไกที่แท้จริง

Bioincompatibility during hemodialysis

ในภาวะ uremia และมีการทำ hemodialysis พบระดับ intracellular calcium สูงกว่าปกติซึ่งเชื่อว่าเป็นผลจากการทำ dialysis มากกว่าจากภาวะ uremia [113,114] พบ neutrophil dysfunction , impaired phagocytosis และอัตราการติดเชื้อที่สูงขึ้น [115] เป็นผลจากการที่

PMN ถูกกระตุ้นด้วยผิวของตัวกรองภายในวงจร ขณะทำการฟอกเลือดพบว่า intracellular calcium จะสูงขึ้นอย่างรวดเร็วและกระตุ้นการเกิด degranulation ของ PMN [116,117]

Kaplow และคณะ [118] พบว่าในการทำ haemodialysis (HD) ในช่วงแรก จะพบมีการลดลงของเม็ดเลือดขาว (PMN) ชั่วคราว ขึ้นกับชนิดของ membrane [119,120,121] การเกิด neutropenia สัมพันธ์กับการกระตุ้น complement [122,123] และมีการ upregulation ของ integrin adhesion receptor CD11b และ downregulation ของ selectin adhesion molecule CD62L บน PMN ในร่างกาย [124,125,126] ทำให้เพิ่มการ adhesion และ aggregation ของ activated PMN ในตัวกรอง [127] การกระตุ้น PMN ไม่ได้เกิดจาก complement แต่เกิดจาก PMN สัมผัสกับ dialyzer โดยตรงมากกว่า นอกจากนั้นยังมีการศึกษาที่เชื่อว่า early HD-induced neutropenia เกิดจากการ trapping ของ activated PMN ใน lung vasculature นอกเหนือจากในตัวกรองโดยมีการศึกษาพิสูจน์ในสัตว์ทดลอง [128] แต่หลักฐานในมนุษย์มีเพียง การตรวจพบ radiolabelled leukocytes และการตรวจ blood gas analyses ที่พบว่า hypoxemia เกิดขึ้น [129,130,131]

มีการศึกษาพบ membrane-adherent leukocytes ลดลงถ้าใช้ dialyzer ที่ผ่านการทำ HD แล้ว [132] นอกจากนั้นยังมีผู้ทำการเก็บเม็ดเลือดขาวจาก dialyzers ภายหลัง HD พบมีค่าเฉลี่ย 53×10^6 เซลล์ [133] พบการเพิ่มขึ้นของ PMN adherence ทำให้เกิด HD-induced degranulation มีหลักฐานการตรวจพบ CD63 และ CD66b บนผิวของ PMN เพิ่มมากขึ้นซึ่งเป็น marker ของการ degranulation และพบว่า PMN มีการปล่อย intracellular granule ที่ประกอบด้วย MPO และ lactoferrin (LF) [134] โดยมี calcium เป็น key mediator ที่สำคัญ [135,136]

Bohler และคณะ [137] ทำการศึกษาในผู้ป่วย chronic hemodialysis 12 ราย โดยใช้ regional citrate เทียบกับการใช้ heparin ใน polymethyl methacrylate (PMMA) membrane ซึ่งเป็น synthetic membrane พบว่า regional citrate สามารถลดการสร้าง elastase และ lactoferrin ลงได้ แสดงว่า citrate สามารถลด PMN degranulation ได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับ heparin แต่การเกิด neutropenia และ การสร้าง C3a ไม่ได้ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ

Bos และคณะ [138] ทำการศึกษาแบบ cross-over ในผู้ป่วย chronic hemodialysis 10 ราย เปรียบเทียบระหว่าง citrate และ heparin โดยใช้ cellulose triacetate membrane พบว่า MPO และ LF ที่เกิดขึ้นในตัวกรอง พบว่า citrate สามารถลดการเพิ่มขึ้นของ MPO และ LF ที่เกิดขึ้นในตัวกรองเมื่อเทียบกับ heparin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ไม่พบความแตกต่างอย่าง

มีนัยสำคัญทางสถิติของการเกิด neutropenia และการเพิ่มขึ้นของ complement ระหว่าง heparin และ citrate เช่นเดียวกับของ Bohler

Gritters และคณะ [139] ทำการศึกษาแบบ cross-over ในผู้ป่วย chronic hemodialysis 8 ราย เปรียบเทียบ anticoagulant 3 กลุ่ม ระหว่าง citrate, dalteparin และ heparin ใช้ dialyzer ชนิด polysulfone ใช้ 15% trisodium citrate solution rate 100 ml/hr ทาง afferent line ต่ออัตราการไหลของเลือด 250 ml/min ผลการศึกษาพบว่า citrate สามารถลดการเพิ่มขึ้นของระดับ MPO และ PF4 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับ heparin และ dalteparin แสดงผลของระดับ MPO ดังตารางที่ และรูปที่ นอกจากนี้พบว่าลด ox-LDL ในกลุ่มที่ได้ citrate ภายหลัง 1 สัปดาห์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับ heparin และ dalteparin แต่ไม่พบความแตกต่างของ malondialdehyde (MDA), carboxymethyllysine (CML), asymmetric dimethylarginine (ADMA) ระหว่างกลุ่มทั้งสาม

Polanska และคณะ [140] ได้ทำ prospective study ศึกษา markers ของ thrombogenicity และ biocompatibility ระหว่าง continuous venovenous hemodiafiltration (CVVHDF) ในผู้ป่วย 9 ราย โดยใช้ regional citrate anticoagulation (RCA) ทำ 11 ครั้ง ใช้ polysulfone membrane ในผู้ป่วย 4 ราย ทำ 10 ครั้ง ใช้ heparin anticoagulation และใช้ polyacrylonitrile membrane เก็บเลือดที่เวลา 15, 60, 360 และ 1,440 นาที พบว่าในกลุ่ม RCA มีระดับ blood thrombocyte count, plasma thrombin-antithrombin III complexes, beta-thromboglobulin และ ระดับ von Willebrand factor ไม่แตกต่างจากระดับพื้นฐาน ระดับ plasma D dimer เพิ่มขึ้นที่เวลา 360 นาที ไม่มีความแตกต่างระหว่างก่อนและหลังตัวกรอง พบการเพิ่มขึ้นของระดับพลาสมา C5a และการลดลงของ blood leukocyte count ในช่วงแรกของการ CVVHDF เช่นเดียวกัน ส่วนในกลุ่มที่ได้ heparin ไม่พบว่ามี การเพิ่มขึ้นของ plasma thrombogenicity indices อย่างไรก็ตามพบระดับพลาสมา C5a เพิ่มขึ้นในช่วงแรกเช่นกัน จึงสรุปผลการศึกษาว่า citrate ยับยั้งการแข็งตัวของเลือดใน extracorporeal circuit เช่นเดียวกับ heparin แต่ไม่สามารถลดการกระตุ้น complement และการเกิด transient leukopenia ในระหว่างการทำ CVVHDF ได้

พบว่ามีความชุกของการเกิด bacterial infections ในผู้ป่วย ESRD เป็นผลจาก PMN dysfunction ทำให้เกิดภาวะ immune deficiency [141] ยังไม่ทราบปัจจัยที่เกี่ยวข้องต่อการเกิด PMN dysfunction แนชัด แต่เกี่ยวข้องกับภาวะ malnutrition, iron overload, uremic toxins, การเพิ่มขึ้นของระดับ intracellular calcium, zinc deficiency และ dialysis therapy [142] กลไก

การเกิด apoptosis มีความสัมพันธ์ต่อ PMN function Whyte และคณะ [143] พบ direct relationship ระหว่าง apoptosis และการสูญเสีย cytoskeletal functions, phagocytosis, degranulation และ respiratory burst ได้มีการศึกษานำ PMN leukocytes จาก healthy subjects มาบ่มเพาะด้วย uremic plasma พบว่าเกิด apoptosis rates และ dysfunctional pattern มากกว่ากลุ่มที่บ่มเพาะกับพลาสมาปกติ [144] ยังไม่ทราบว่าเป็นผลจาก uremia หรือ การทำ dialysis

Sardenberg และคณะ [145] ทำการศึกษาเกี่ยวกับการทำงานของ PMN กับการฟอกเลือดด้วยวิธีต่างๆ โดยการเก็บ PMN cells จากผู้ป่วย chronic haemodialysis (HD) 14 ราย ผู้ป่วย continuous peritoneal dialysis patients (CAPD) 14 ราย ผู้ป่วย chronic kidney disease (CKD) 14 ราย ผู้ป่วย pre-dialysis 14 ราย และกลุ่มควบคุม 14 ราย พบการเพิ่ม PMN apoptosis ในผู้ป่วย CKD ส่วนในผู้ป่วย CAPD และ HD พบว่าเกิด PMN apoptosis rates เช่นเดียวกับกลุ่มควบคุม ใน HD group พบว่า PMN มีการลดลงของ phagocytosis rates ในขณะที่ CAPD มี phagocytosis rates ไม่ต่างจากกลุ่มควบคุม การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าวิธีการรักษา มีผลต่อการเกิด phagocytosis ของ PMN ซึ่งสอดคล้องกับข้อมูลก่อนหน้า การทำ HD มีผลต่อการกระตุ้น PMN ในตัวกรอง ทำให้ phagocytosis ลดลง เกิด infection ได้ง่ายขึ้น

ความสำคัญทางคลินิกของ myeloperoxidase (MPO) ซึ่งใช้เป็น marker ในการวัด oxidative stress ในการวิจัย

myeloperoxidase (MPO) เป็น hemocontaining, cation, และ glycosylated protein มี molecular weight ประมาณ 144 kd พบอยู่ใน azurophilic granules ของเม็ดเลือดขาวชนิด polymorphonuclear (PMN หรือ neutrophil) พบน้อยมากในเม็ดเลือดขาวชนิดอื่นเช่น monocyte และ macrophage [146] ทำหน้าที่กระตุ้นการสร้าง hypochloric acid (HOCl) จาก hydrogen peroxide (H_2O_2) เมื่อมีการกระตุ้น neutrophil เกิด degranulation ปล่อยสาร oxidative stress ร่วมอีกหลายชนิดเช่น hydroperoxides, hypochloric acid และ hypothiocyanate [147,148]

ได้มีการนำ MPO มาใช้ในการศึกษา HD bioincompatibility ในปี ค.ศ. 1982 โดย Hallgren และคณะ [149] ได้ทำการวัดระดับ MPO ในซีรัมและ PMN ใน heparinized blood ระหว่างทำ HD พบว่ามีระดับ ซีรัม MPO สูงขึ้นและระดับ MPO ใน PMN มีค่าลดลงในตัวกรองชนิดที่เป็น plate dialyzers มากกว่า capillary cellulose dialyzers คาดว่าเกิดจากการ degranulate ของ PMN การศึกษาต่อมาพบระดับ plasma MPO สูงขึ้นหลายเท่าภายหลังการทำ

HD แม้ว่าจะมีการกระตุ้น complement และgranulocytopenia เพียงเล็กน้อย [150,150151,151152] ในปัจจุบันเนื่องจากมีการใช้ dialyzer ชนิด synthetic membrane อย่างแพร่หลาย ทำให้เกิด MPO activation ลดลงมากโดยเฉพาะ polysulfone dialyzers ในปีค.ศ. 2005 Wu และคณะ [153] ได้รายงานผลการศึกษาระดับซีรัม MPO สูงขึ้น 15 นาทีหลังจากเริ่มทำและพบว่าระดับ MPO ในกลุ่ม cellulose membrane มีค่าที่สูงมากกว่ากลุ่ม polysulfone membrane เกือบ 3 เท่า การศึกษานี้พบว่ามีการกระตุ้น MPO ในกลุ่ม polysulfone membrane ด้วยเช่นกัน

นอกจากพบ MPO ใน PMN ยังอาจพบที่ผนังของเส้นเลือดโดยเฉพาะเมื่อมีภาวะ inflammation [154,155,156,157] เกิดจาก PMN มาเกาะที่ผนังเส้นเลือดและปล่อยแกรนูล MPO มีประจุบวกจับกับ endothelial membrane ที่มีประจุลบ และเกิดการ transcytosis อย่างรวดเร็ว และอยู่ที่ตำแหน่ง basolateral site ของ endothelium และเหลือบางส่วนจับแน่นที่ extracellular matrix proteins เช่น fibronectin MPO สามารถทำให้เกิด vascular injury โดยผ่านหลายกลไกได้แก่ (1) กระตุ้น guanylate cyclase ทำให้ลดการทำงานของnitric oxide (2) สร้างสารที่มีฤทธิ์ต่อต้าน nitric oxide เช่น Cl-L-arginine และกรด hypochlorous ที่มีผลต่อ LDL (3) oxidized LDL กระตุ้นการทำงานของ macrophages (4) ลด NADP oxidase ที่เส้นเลือดทำให้มีการสร้าง chlorinating reactive species ทำลายเส้นเลือด [54,55,56,57]

vascular wall-bound MPO activity มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 3 วันและกลับเป็นปกติภายใน 7 วัน หลังฉีด MPOในขนาดที่ทำให้เกิด atherosclerosis อย่างไรก็ตาม MPO มีคุณสมบัติเหมือน hydrogen peroxide สามารถยับยั้ง endothelium relaxation เมื่ออยู่ใน normal vessel wall การประเมินระดับ MPO ต้องคิดถึง vascular source นอกจาก PMN เพราะเป็น reservoir ที่สำคัญของ MPO โดยเฉพาะอย่างยิ่งในภาวะที่มี inflammation และ atherosclerosis มีข้อมูลว่า heparin สามารถกระตุ้นการปล่อย MPO ระหว่างการทำ HD [158] เนื่องจาก heparan sulfate-containing glycosaminoglycans หรือ heparin-binding proteins อยู่บนผิวของ endothelial surface MPO จะจับกับอยู่กับprotein นี้ [159] เมื่อได้รับ exogenous heparin protein จะแย่งจับกับ protein ทำให้ MPO ถูกหลั่งออกมาอย่างรวดเร็ว การศึกษาก่อนหน้าพบว่าขนาดของ heparin ที่ใช้ในการทำ HD มีผลต่อการ release ของ glycosaminoglycan bound tissue factor pathway inhibitor เข้าสู่กระแสเลือด [160] แต่ยังไม่มีการศึกษาที่แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง heparin กับการเพิ่มปริมาณของระดับ plasma MPO ระหว่างการทำ HD หรืออาการทางคลินิกจากการกระตุ้น MPO ด้วย heparin

Matthijsen และคณะ [161] ได้ทำการศึกษาบทบาทของ MPO ในหนูที่เกิด renal failure จาก ischemia and reperfusion (I/R) พบว่าภายหลัง I/R หนูที่ขาด MPO (*Mpo*^{-/-}) จะมี renal function ลดลงน้อยกว่าเมื่อเทียบกับหนู wild-type (WT) อย่างมีนัยสำคัญ อาจเกิดจาก *Mpo*^{-/-} มีการลดลงของ neutrophil influx ($P = 0.017$) เมื่อเทียบกับ WT controls โดยที่การกระตุ้น complement และการเกิด apoptosis ไม่ลดลง

มีข้อมูลว่า MPO ทำให้เกิด endothelial injury และ atherogenesis ในมนุษย์ [162] พบว่าการเพิ่มขึ้นของ MPO สัมพันธ์กับ coronary heart disease และทำนายความเสี่ยงต่อการเกิด acute coronary syndromes ได้ในผู้ป่วย ESRD [163] MPO จะถูกหลั่งออกมาระหว่างทำการฟอกเลือดเนื่องจากผลของ membrane bioincompatibility [164] พบว่า MPO ที่มีระดับสูง สัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของ acute phase proteins และ pro inflammatory interleukins สัมพันธ์กับโรคหลอดเลือดและภาวะ protein energy wasting ในผู้ป่วยที่ทำ HD [165] และอัตราการตายในผู้ป่วยที่ทำ maintenance hemodialysis [166]

Honda และคณะ [166,167] ได้ทำการศึกษา MPO เทียบกับ oxidative stress marker ได้แก่ oxidized α_1 -antitrypsin (oxAT) ซึ่งเป็น potential marker ของ activated neutrophil-associated, high-sensitivity C-reactive protein (HsCRP) ในการเกิด carotid intima-media thickness (CIMT) และ protein energy wasting (PEW) ในผู้ป่วยที่ทำ HD ผลสรุปว่า high MPO และ high oxAT มีผลต่อ plaque formation

ภายหลังการเกิด ischemia/reperfusion injury จะมีการหลั่ง cytokines ทำให้พบว่า ภายหลังการทำ primary percutaneous coronary intervention (PPCI) จะเกิดภาวะ systemic inflammatory response syndrome (SIRS) ระดับ myeloperoxidase (MPO) ที่สูงเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด acute coronary syndrome และพบว่าภาวะ SIRS infarction ภายหลังการทำ PPCI สัมพันธ์กับระดับ MPO ที่สูงกว่าเมื่อเทียบกับในกลุ่มที่ไม่เกิดภาวะ SIRS [168]

บทที่ 3

วิธีการวิจัย

ประชากรและตัวอย่าง

ประชากรเป้าหมาย (population) คือ ผู้ป่วยอาการหนักในหอผู้ป่วยวิกฤตที่มีภาวะไตวาย และมีข้อบ่งชี้ที่ต้องได้รับการรักษาบำบัดทดแทนไตด้วยการฟอกเลือดอย่างต่อเนื่อง (CVVH, continuous venovenous hemofiltration)

ประชากรตัวอย่าง (sample) คือ ผู้ป่วยในหอผู้ป่วยวิกฤตทุกรายในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่มีภาวะไตวายและมีข้อบ่งชี้ที่ต้องได้รับการรักษาบำบัดทดแทนไตด้วยการฟอกเลือดอย่างต่อเนื่อง (CVVH, continuous venovenous hemofiltration)

กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษา (inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยในหอผู้ป่วยวิกฤตที่มีข้อบ่งชี้ในการฟอกเลือด อันได้แก่ ภาวะน้ำเกิน, ภาวะ hypercatabolism, ภาวะยูรีเมีย, ภาวะเลือดเป็นกรดและโปแตสเซียมสูง ที่ไม่สามารถแก้ไขด้วยยา มีความจำเป็นต้องทำการฟอกเลือด
2. ผู้ป่วยมีอายุมากกว่า 18 ปี
3. ผู้ป่วยมีความดันโลหิต $> 100/60$ มม.ปรอท (รวมถึงผู้ป่วยที่ได้รับยากระตุ้นความดันโลหิต)
4. ผู้เข้าร่วมการศึกษาต้องลงชื่อในใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัย หรือหากผู้ป่วยอาการหนักมากไม่สามารถเซ็นชื่อใน consent form ได้ สามารถให้ญาติเซ็นชื่อแทนได้

กฎเกณฑ์ในการตัดออกจากการศึกษา (exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่ได้รับ heparin , LMWH , coumadin ด้วยข้อบ่งชี้ก่อนการทำ CVVH
2. ผู้ป่วยมีปัญหา coagulopathy (INR > 2)
3. ผู้ป่วยที่ได้รับการทำ hemodialysis หรือ CVVH ภายใน 24 ชั่วโมง
4. ผู้ป่วยที่มี calcium > 12 มล./ดล.
5. ผู้ป่วยที่เป็นโรคตับอักเสบอย่างรุนแรง (SGOT/SGPT $> 1,000$ IU/ลิตร) ในช่วง 2 สัปดาห์ก่อนหน้า หรือมีภาวะโรคตับแข็ง (Child pugh score class C)
6. ผู้ป่วยที่มีภาวะ severe metabolic acidosis $\text{HCO}_3 < 15$ mmol/ลิตร หรือ severe

metabolic alkalosis $\text{HCO}_3^- > 35$ mmol/ลิตร

7. ผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกมากหรือเลือดออกในอวัยวะที่ทำให้เสียชีวิตได้ (ต้องได้รับ packed red cell อย่างน้อย 2 ถุงต่อวัน, massive hemoptysis, acute intracranial hemorrhage)

การคำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample Size Determination) [169]

ใช้วิธีคำนวณขนาดตัวอย่างโดยสูตรหาความแตกต่างของค่าเฉลี่ยตัวแปร 2 ตัวที่เป็นอิสระต่อกัน (mean difference between two independent sample)

แบ่งประชากรทั้งหมดเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกได้ heparin กลุ่มที่สองได้ citrate ในขณะที่ทำ CVVH โดยเปรียบเทียบปริมาณสาร myeloperoxidase หรือ MPO ในเลือดก่อนและหลังตัวกรองที่เวลาเริ่มต้น, 6 ชั่วโมงและ 24 ชั่วโมง

$$N = \frac{2(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2 + Z_{1-\alpha/2}^2}{\Delta^2}$$

$$\Delta = \frac{|\mu_2 - \mu_1|}{\sigma}$$

μ_1 คือ ค่าความแตกต่าง myeloperoxidase ในเลือดก่อนและหลังตัวกรองในกลุ่มที่ได้รับ heparin

μ_2 คือ ค่าความแตกต่าง myeloperoxidase ในเลือดก่อนและหลังตัวกรองในกลุ่มที่ได้รับ citrate

จากการทบทวนวรรณกรรม Bos JC และคณะ ได้ศึกษาระดับ MPO ในเลือดก่อนเข้าและหลังออกจากตัวกรองขณะ hemodialysis เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับ heparin และกลุ่มที่ได้รับ citrate

$$\text{มีค่าความแปรปรวน } (\sigma^2) = 8363.40 \text{ คำนวณจากสูตร } S_p^2 = \frac{(n_1-1)S_1^2 + (n_2-1)S_2^2}{n_1 + n_2 - 2}$$

เมื่อกำหนดค่า $\alpha = 0.05$, $\beta = 0.1$, power ที่ 90% จะได้ค่า $n = 16$ ราย

ในการศึกษานี้จะทำการศึกษาในประชากร 20 ราย เพื่อเพิ่มความเชื่อถือของงานวิจัย

การรวบรวมข้อมูล (data collection)

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยจะถูกสุ่มแบ่งเป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มที่ได้รับเฮปารินและกลุ่มที่ได้รับซิเตรดในการทำ CVVH โดยวิธี block-4 randomization ผู้ทำการวิจัยจะเก็บเลือดส่งตรวจที่ 3 จุดเวลา คือ เวลาเริ่มต้น, ที่ 6 ชั่วโมง, และที่ 24 ชั่วโมงโดยผู้ดำเนินการวิจัย

การสังเกตและการวัด (observation and measurement)

1. ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ได้แก่ เพศ, อายุ, สาเหตุไตวาย, การวินิจฉัยโรคโดยแพทย์เจ้าของไข้, apache II score, การใช้เครื่องช่วยหายใจ, การใช้ยากระตุ้นความดัน
2. ข้อมูลที่ศึกษา ได้แก่ ระดับ MPO ก่อนและหลังตัวกรอง, อายุการใช้งานของวงจร, electrolyte ในเลือด ได้แก่ Na, HCO₃, pre และ post filter iCa²⁺, total serum calcium, complete blood count, ผลการรักษา ได้แก่ ตายหรือกลับจากโรงพยาบาลได้ (การหยุด CVVH ก่อน 72 ชั่วโมง เนื่องจากสาเหตุอื่นเช่น ความดันโลหิตต่ำหรือหมดข้อบ่งชี้ จะพิจารณาโดยแพทย์เจ้าของไข้)
3. วิธีที่ใช้ในการวัดสารต่าง ๆ

- ทำการวัดระดับ MPO ใน EDTA plasma โดยใช้เทคนิค Sandwich ELISA, Biotin-labelled antibody ของบริษัท Biovender สามารถวัดความเข้มข้นของ MPO ในช่วง 0.4 to 100 นาโนกรัม/มล.

** ในกรณีที่ค่า Hb ก่อนและหลังตัวกรองไม่เท่ากันอาจเป็นผลจากการดึงน้ำในตัวกรองทำให้มีผลต่อการแปลผล MPO จึงใช้เทคนิคการปิด UF และลด blood flow rate ก่อนเก็บตัวอย่างเลือดและคำนวณค่า MPO หลังตัวกรองดังนี้
$$\frac{\text{MPO}_{\text{หลัง}} \times \text{Hb}_{\text{ก่อน}}}{\text{Hb}_{\text{หลัง}}}$$
 ที่จุดเวลานั้น

- ทำการตรวจ iCa²⁺ โดยใช้เครื่อง arterial blood gas ของบริษัท Meditop
- ทำการตรวจ CBC, BUN, Cr, electrolyte, total calcium, albumin โดยส่งตรวจห้องปฏิบัติการกลาง รพ.จุฬาลงกรณ์

Protocol ในการเก็บตัวอย่างเลือด

ผู้ป่วยจะถูกสุ่มเลือกเป็น 2 กลุ่ม

กลุ่มที่ 1 Heparin

Loading dose heparin 1,000 unit then 500 unit/hr

Replacement fluid : 0.45 % NaCl 900 mL + 3% NaCl 55 mL + 7.5%

NaHCO₃ 45 mL rate 1,300 mL/hr

(Na 137 mmol/L, HCO₃ 40 mmol/L)

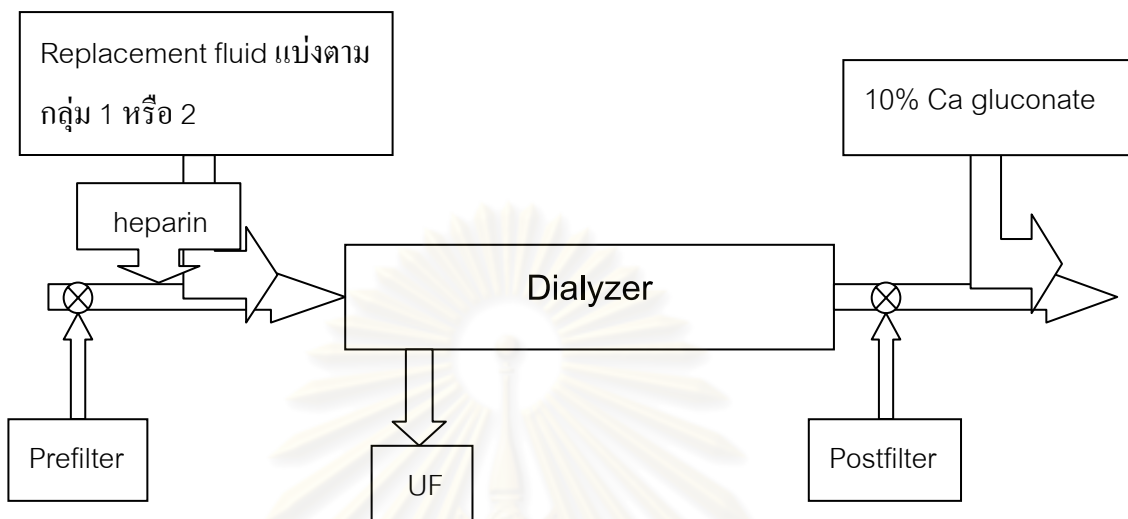
กลุ่มที่ 2 4 % Trisodium citrate (TSC)

Replacement fluid : 4% TSC 100 mL + 3 % NaCl 60 mL + 0.45% NaCl

840 mL rate 1,300 mL/hr

(Na = 136.3 mmol/L, HCO₃ = 40.8 mmol/L, TSC 13.6 mmol/L, TSC 5.2 gm/hr)

ได้แสดงการเติม replacement fluid , heparin, 10% Ca gluconate ในรูปที่ 17



รูปที่ 17 แสดงวงจร CVH และตำแหน่งเติมสารชนิดต่างๆ

การเตรียม solution

4% Trisodium citrate 500 mL (โดยศูนย์บริจาดโลหิต สภากาชาดไทย)

ประกอบด้วย 4 gm/dL of trisodium citrate dihydrate ($\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: 75 mmol/L)

เท่ากับ citrate 136 mmol/L

Na 408 mEq/L

Molecular weight : trisodium citrate ($\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$) 258

trisodium citrate dehydrate 294

10% Ca gluconate 10 mL/amp

10% Ca gluconate = 0.1 gm = 0.2325 mmol = 0.465 mEq/1mL

(10 mL/amp = 1 gm = 2.325 mmol = 4.65 mEq/amp)

การตั้งค่าเริ่มต้น เหมือนกันทั้ง 2 กลุ่ม

1. ต่อดวงจรโดยใช้ dialyzer ชนิดเดียวกัน คือ polyethersulfone (Pureflux 1.5 m² ของบริษัท Nippo)
2. Prime circuit ด้วย 0.9% NaCl 1 ลิตร + heparin 5,000 ยูนิต ตามด้วย 0.9% NaCl 1 ลิตร
3. Blood flow rate 120 มล./นาที

4. ปริมาณ replacement fluid และขนาด anticoagulant ทำตามกลุ่มที่ถูกแบ่งไว้ข้างต้น โดยไม่มีการปรับเพิ่มหรือลดปริมาณ fluid ในระหว่างการเก็บข้อมูล
5. Replacement 10% Ca gluconate ในกลุ่ม heparin 200 มล./วัน และ ในกลุ่ม citrate มล./วัน ในช่วงต้นและปรับปริมาณการให้ 10% Ca gluconate ตาม prefilter iCa²⁺ (ตารางที่ 10)
6. Net UF rate 0-100 มล./ชม.

การติดตามการรักษา

1. ส่งตรวจ iCa²⁺ 2 ตำแหน่ง คือ ก่อนเข้าตัวกรอง (prefilter iCa²⁺) และหลังออกจากตัวกรอง (postfilter iCa²⁺) โดยที่ prefilter iCa²⁺ จะแสดงถึงระดับ iCa²⁺ ในร่างกาย

การเก็บเลือดส่งตรวจจะทำการปิด net UF ก่อนเป็นเวลาประมาณ 5 นาที เก็บ post filter ก่อนแล้วทำการลด blood flow rate เหลือ 50 ml/min ประมาณ 30 วินาทีเพื่อลดการเกิด recirculation แล้วจึงทำการเก็บ prefilter

การปรับขนาด 10% calcium gluconate จะปรับตาม prefilter iCa²⁺ เหมือนกันทั้งกลุ่มที่ได้ citrate และ heparin ดังตารางที่ 10

ตารางที่ 10 แสดงการปรับ 10% calcium gluconate ตาม prefilter iCa²⁺

Prefilter iCa ²⁺ (mmol/L)	การปรับอัตรา 10% calcium gluconate
< 0.80	เพิ่ม 3 mL/hr
0.80-0.89	เพิ่ม 1.5mL/hr
0.90-1.20	ไม่ต้องปรับ
1.21-1.40	ลด 1.5mL/hr
>1.40	ลด 3 mL/hr

การปรับขนาด heparin ตาม aPTT และ vPTT ทุก 3 ชั่วโมงในช่วงแรกและ 6 ชั่วโมงเมื่อระดับ PTT คงที่แสดงดังตารางที่ 11

ตารางที่ 11 แสดงการปรับ heparin ตาม aPTT และ vPTT

aPTT	vPTT	action
35-45 (1.5 เท่า)	>65 (1.5-2 เท่า)	continue current rate
>45	any	ลด rate 100 unit/hr
<45	<65	เพิ่ม rate 100 unit/hr
<35	<65	เพิ่ม rate 200 unit/hr

2.การเก็บข้อมูล

เก็บตัวอย่างเลือดผ่านทางวงจร CVVH โดยส่งตรวจเลือดตัวอย่างดังนี้

ทั้ง 2 กลุ่มส่งตรวจปริมาณ electrolyte, total serum calcium, MPO, CBC, iCa^{2+} ก่อนตัวกรองและ MPO, CBC, iCa^{2+} หลังตัวกรอง ที่ 3 จุดเวลา คือ เวลาเริ่มต้น, 6 ชั่วโมงและ 24 ชั่วโมง

การวิเคราะห์ข้อมูล (Data Analysis)

1.ข้อมูลที่ได้จากการศึกษาจะอยู่ในรูป ค่าเฉลี่ยเลขคณิต \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (mean \pm SD)

2.เปรียบเทียบข้อมูลที่ได้ระหว่างกลุ่ม โดยใช้ paired T-test ในกรณีที่ข้อมูลมีการแจกแจงปกติ และ Mann-Whitney U test เมื่อข้อมูลแจกแจงไม่ปกติ

ใช้ค่า $p < 0.05$ ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 4

ผลการวิจัย

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

มีผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาทั้งสิ้น 20 ราย อายุระหว่าง 18-87 ปี เป็นชาย 12 ราย หญิง 8 ราย ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะไตวายฉับพลัน (acute kidney injury, AKI) สุ่มแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มที่ได้ซิเตรดและกลุ่มที่ได้เฮปารินกลุ่มละ 10 คน พบว่าข้อมูลทั่วไปก่อนเริ่มทำการศึกษาได้แก่ สาเหตุ AKI, การได้รับยากระตุ้นความดันโลหิต, การใช้เครื่องช่วยหายใจ, ระดับยูเรียเฉลี่ย, ระดับครีเอตินีนเฉลี่ย, ระดับฮีโมโกลบินเฉลี่ย, ระดับเม็ดเลือดขาวเฉลี่ย, ระดับเม็ดเลือดขาวชนิด polymorphonuclear (PMN) เฉลี่ย, ระดับเกร็ดเลือดเฉลี่ย, ระดับ calcium เฉลี่ย, ระดับ electrolyte เฉลี่ย, ระดับ myeloperoxidase (MPO) เฉลี่ย ระหว่าง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกัน (ตารางที่ 12)

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 12 ข้อมูลทั่วไปก่อนเริ่มทำการรักษา เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้เฮปารินและซีเตรด

	กลุ่มที่ได้เฮปาริน (n=10)	กลุ่มที่ได้ซีเตรด (n=10)	p value
เพศ (ชาย/หญิง)	7/3	5/5	
อายุเฉลี่ย (ปี)	66.3 ± 24.8	66.0 ± 13.5	0.98
สาเหตุหลักของภาวะ AKI			
Sepsis	6 ราย	5 ราย	
Myocardial infarction	1 ราย	2 ราย	
Post CABG	2 ราย	2 ราย	
Post aneurysmectomy	0 ราย	1 ราย	
Congestive heart failure	1 ราย	0 ราย	
Apache II score เฉลี่ย	22.2 ± 4.5	21.8 ± 3.0	0.86
ได้รับยากระตุ้นความดันโลหิต (ร้อยละ)	70	70	
ใช้เครื่องช่วยหายใจ (ร้อยละ)	50	80	
ระดับยูเรียเฉลี่ย (มก./ดล.)	87.2 ± 18.7	74.1 ± 28.8	0.07
ระดับครีเอตินีนเฉลี่ย (มก./ดล.)	4.3 ± 1.5	3.9 ± 1.9	0.56
ระดับแคลเซียมเฉลี่ย (มก./ดล.)	9.4 ± 1.0	9.2 ± 0.8	0.59
ระดับไอออนไนซ์แคลเซียมเฉลี่ย (มิลลิโมล/ลิตร)	1.1 ± 0.1	1.1 ± 0.1	0.16
ระดับอัลบูมินเฉลี่ย (กรัม/ดล.)	2.8 ± 0.5	2.7 ± 0.6	0.75
ระดับโซเดียมเฉลี่ย (มิลลิโมล/ลิตร)	133.3 ± 3.5	136.8 ± 4.1	0.10
ระดับคลอไรด์เฉลี่ย (มิลลิโมล/ลิตร)	97.4 ± 3.9	100.2 ± 4.3	0.23
ระดับไบคาร์บอเนตเฉลี่ย (มิลลิโมล/ลิตร)	21.9 ± 4.0	22.1 ± 5.4	0.92
ระดับฮีโมโกลบินเฉลี่ย (กรัม/ดล.)	9.3 ± 1.3	9.1 ± 1.0	0.67
ระดับเม็ดเลือดขาวเฉลี่ย ($\times 10^6$ เซลล์/ ลูกบาศก์มิลลิเมตร)	14,187 ± 5,359	17,497 ± 10,365	0.39

ตารางที่ 12 (ต่อ) ข้อมูลทั่วไปก่อนเริ่มทำการศึกษ เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้เฮปารินและซีเตรด

	กลุ่มที่ได้เฮปาริน (n=10)	กลุ่มที่ได้ซีเตรด (n=10)	p value
ระดับเม็ดเลือดขาว (PMN) เฉลี่ย (x 10 ⁶ เซลล์/ลูกบาศก์มิลลิเมตร)	12,443 ± 5,260	15,715 ± 9,546	0.36
ระดับเกร็ดเลือดเฉลี่ย (x 10 ⁶ เซลล์/ลูกบาศก์มิลลิเมตร)	202,200 ± 127,565	175,600 ± 106,074	0.63
ระดับ MPO เฉลี่ย (นาโนกรัม/มล.)	40.5 ± 21.3	56.7 ± 51.0	0.31

หลังเริ่มทำการศึกษา 6 ชั่วโมงได้ทำการเก็บเลือดส่งตรวจ (ตารางที่ 13) พบว่า ระดับ MPO ในกลุ่มที่ได้ซีเตรด (27.7 ± 34.6 ng/mL) ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้เฮปาริน (66.0 ± 63.5 ng/mL) แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.06) ส่วนระดับระดับฮีโมโกลบินเฉลี่ย, ระดับเม็ดเลือดขาวเฉลี่ย, ระดับเม็ดเลือดขาว (PMN) เฉลี่ย, ระดับเกร็ดเลือดเฉลี่ย ไม่มีความแตกต่างกันระหว่าง 2 กลุ่ม

ตารางที่ 13 ผลตรวจเลือดในร่างกายที่ 6 ชั่วโมงหลังเริ่มทำการศึกษา เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้เฮปารินและซีเตรด

	กลุ่มที่ได้เฮปาริน (n=10)	กลุ่มที่ได้ซีเตรด (n=10)	p value
ระดับฮีโมโกลบินเฉลี่ย (กรัม/ดล.)	9.9 ± 1.1	9.4 ± 1.2	0.38
ระดับเม็ดเลือดขาวเฉลี่ย (x 10 ⁶ เซลล์/ลูกบาศก์มิลลิเมตร)	16,136 ± 5,057	17,839 ± 8,702	0.60
ระดับเม็ดเลือดขาว (PMN) เฉลี่ย (x 10 ⁶ เซลล์/ลูกบาศก์มิลลิเมตร)	14,388 ± 5,083	16,096 ± 8,010	0.87
ระดับเกร็ดเลือดเฉลี่ย (x 10 ⁶ เซลล์/ลูกบาศก์มิลลิเมตร)	190,900 ± 122,644	140,200 ± 79,848	0.32
ระดับ myeloperoxidase เฉลี่ย (นาโนกรัม/มล.)	66.0 ± 63.5	27.7 ± 34.6	0.06

หลังเริ่มทำการศึกษา 24 ชั่วโมงได้ทำการเก็บเลือดส่งตรวจซ้ำ (ตารางที่ 14) พบว่า ระดับ MPO ในกลุ่มที่ได้ซิเตรด (28.9 ± 50.0 ng/mL) ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้เฮปาริน (40.3 ± 13.1 ng/mL) แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.07$) ส่วนระดับฮีโมโกลบินเฉลี่ย, ระดับเม็ดเลือดขาวเฉลี่ย, ระดับเม็ดเลือดขาว (PMN) เฉลี่ย, ระดับเกร็ดเลือดเฉลี่ย ไม่มีความแตกต่างกันระหว่าง 2 กลุ่ม

ตารางที่ 14 ผลตรวจเลือดในร่างกายที่ 24 ชั่วโมงหลังเริ่มทำการศึกษา เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้เฮปารินและซิเตรด

	กลุ่มที่ได้เฮปาริน (n=4)	กลุ่มที่ได้ซิเตรด (n=8)	p value
ระดับฮีโมโกลบินเฉลี่ย (กรัม/ดล.)	10.3 ± 0.5	10.5 ± 1.1	0.31
ระดับเม็ดเลือดขาวเฉลี่ย ($\times 10^6$ เซลล์/ลูกบาศก์มิลลิเมตร)	$15,613 \pm 6,750$	$18,385 \pm 7,874$	0.61
ระดับเม็ดเลือดขาว (PMN) เฉลี่ย ($\times 10^6$ เซลล์/ลูกบาศก์มิลลิเมตร)	$13,553 \pm 6,441$	$16,590 \pm 7,834$	0.52
ระดับเกร็ดเลือดเฉลี่ย ($\times 10^6$ เซลล์/ลูกบาศก์มิลลิเมตร)	$213,750 \pm 81,839$	$169,750 \pm 85,880$	0.31
ระดับ myeloperoxidase เฉลี่ย (นาโนกรัม/มล.)	40.3 ± 13.1	28.9 ± 50.0	0.07

เมื่อเปรียบเทียบระดับ MPO ก่อนและหลังตัวกรองที่เวลาเริ่มต้น, 6 ชั่วโมงและ 24 ชั่วโมงหลังเริ่มทำการศึกษาในแต่ละกลุ่ม (ตารางที่ 15) พบว่าในกลุ่มที่ได้เฮปารินมีระดับ MPO ก่อนและหลังตัวกรอง 40.5 ± 21.3 และ 39.7 ± 20.1 , 66.0 ± 63.5 และ 76.7 ± 69.8 , 40.3 ± 13.1 และ 35.8 ± 19.7 ng/mL (ที่เวลาเริ่มต้น, 6 ชั่วโมง และ 24 ชั่วโมง ตามลำดับ) พบว่าระดับ MPO หลังตัวกรอง (76.7 ± 69.8) สูงกว่าระดับ MPO ก่อนตัวกรอง (66.0 ± 63.5) ที่เวลา 6 ชั่วโมงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.02$) ส่วนที่เวลาเริ่มต้นและ 24 ชั่วโมงไม่พบว่ามี ความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนในกลุ่มที่ได้ซิเตรดมีระดับ MPO ก่อนและหลังตัวกรอง 56.7 ± 50.9 และ 59.5 ± 51.0 , 27.7 ± 34.6 และ 28.2 ± 33.5 , 28.9 ± 50.0 และ 23.2 ± 34.8 ng/mL (ที่เวลาเริ่มต้น, 6 ชั่วโมง และ 24 ชั่วโมง ตามลำดับ) ทั้ง 3 จุดเวลาไม่พบความแตกต่างของระดับ MPO ก่อนและหลังตัวกรองที่มีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 15 เปรียบเทียบระดับ MPO ก่อนและหลังตัวกรอง ในกลุ่มที่ได้เฮปารินและกลุ่มที่ได้ซีเตรด

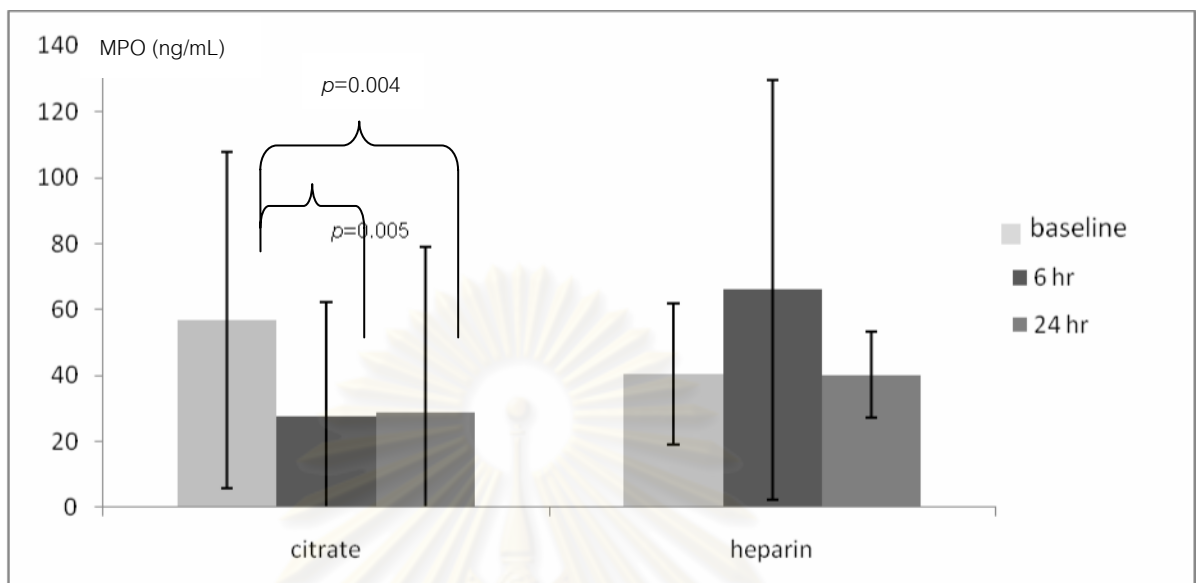
	ระดับ MPO ก่อนตัวกรอง(นาโนกรัม/มล.)	ระดับ MPO หลังตัวกรอง (นาโนกรัม/มล.)	p value
กลุ่มที่ได้เฮปาริน			
ที่ เวลาเริ่มต้น (n=10)	40.5 ± 21.3	39.7 ± 20.1	0.80
ที่ 6 ชั่วโมง (n=10)	66.0 ± 63.5	76.7 ± 69.8	0.02
ที่ 24 ชั่วโมง (n= 4)	40.3 ± 13.1	35.8 ± 19.7	0.38
กลุ่มที่ได้ซีเตรด			
ที่ เวลาเริ่มต้น (n=10)	56.7 ± 50.9	59.5 ± 51.0	0.25
ที่ 6 ชั่วโมง (n=10)	27.7 ± 34.6	28.2 ± 33.5	0.92
ที่ 24 ชั่วโมง (n= 8)	28.9 ± 50.0	23.2 ± 34.8	0.35

เมื่อทำการเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงระดับ MPO ที่เกิดขึ้นในตัวกรอง (ตารางที่ 16) ระหว่างกลุ่มที่ได้ซีเตรดและกลุ่มที่ได้เฮปาริน +2.8 (7.0) ng/mL และ -0.8 (9.4) ng/mL, +0.4 (12.3) ng/mL และ +10.7 (12.5) ng/mL, -5.7 (16.3) ng/mL และ -4.5 (6.9) ng/mL ที่เวลาเริ่มต้น, 6 ชั่วโมงและ 24 ชั่วโมงตามลำดับ ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่เมื่อเทียบการเปลี่ยนแปลงเป็นร้อยละของระดับ MPO ก่อนเข้าตัวกรองพบว่า ที่เวลา 6 ชั่วโมงกลุ่มที่ได้เฮปารินมีการเพิ่มขึ้นของระดับ MPO ร้อยละ +24.9 (46.1) มากกว่ากลุ่มที่ได้ซีเตรดร้อยละ +4.5 (39.6) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.01$)

ตารางที่ 16 การเปลี่ยนแปลงระดับ MPO ที่เกิดขึ้นในตัวอย่าง เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้เฮปารินและซีเตรด

	กลุ่มที่ได้เฮปาริน	กลุ่มที่ได้ซีเตรด	p value
ระดับ MPO ที่เปลี่ยนแปลง (นาโนกรัม/มล.)			
ที่ เวลาเริ่มต้น	-0.8 (9.4)	+2.8 (7.0)	0.39
ที่ 6 ชั่วโมง	+10.7 (12.5)	+0.4 (12.3)	0.11
ที่ 24 ชั่วโมง	-4.5 (6.9)	-5.7 (16.3)	0.84
ระดับ MPO ที่เปลี่ยนแปลง (ร้อยละ)			
ที่ เวลาเริ่มต้น	+12.1 (42.6)	+7.9 (14.7)	0.80
ที่ 6 ชั่วโมง	+24.9 (46.1)	+4.5 (39.6)	0.01
ที่ 24 ชั่วโมง	-14.9 (18.4)	+6.0 (40.0)	0.41

เมื่อเปรียบเทียบระดับ MPO ก่อนตัวอย่างในกลุ่มเดียวกันที่ 3 จุดเวลา พบว่าในกลุ่มที่ได้ซีเตรดมีระดับ MPO ก่อนตัวอย่างลดลงอย่างมีนัยสำคัญที่เวลา 6 ชั่วโมง และ 24 ชั่วโมงเทียบกับที่เวลาเริ่มต้น ($p=0.005$ และ $p=0.004$ ตามลำดับ) แต่ไม่พบความแตกต่างของระดับ MPO ก่อนตัวอย่างที่ 24 ชั่วโมงเมื่อเทียบกับที่ 6 ชั่วโมง ส่วนในขณะกลุ่มที่ได้เฮปารินไม่พบว่ามี ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบทั้ง 3 จุดเวลา (รูปที่ 18)



รูปที่ 18 เปรียบเทียบระดับ MPO ก่อนตัวกรองที่ 3 จุดเวลาคือ เวลาเริ่มต้น, 6 ชั่วโมงและ 24 ชั่วโมง ในกลุ่มที่ได้เฮปารินและซิเตรด

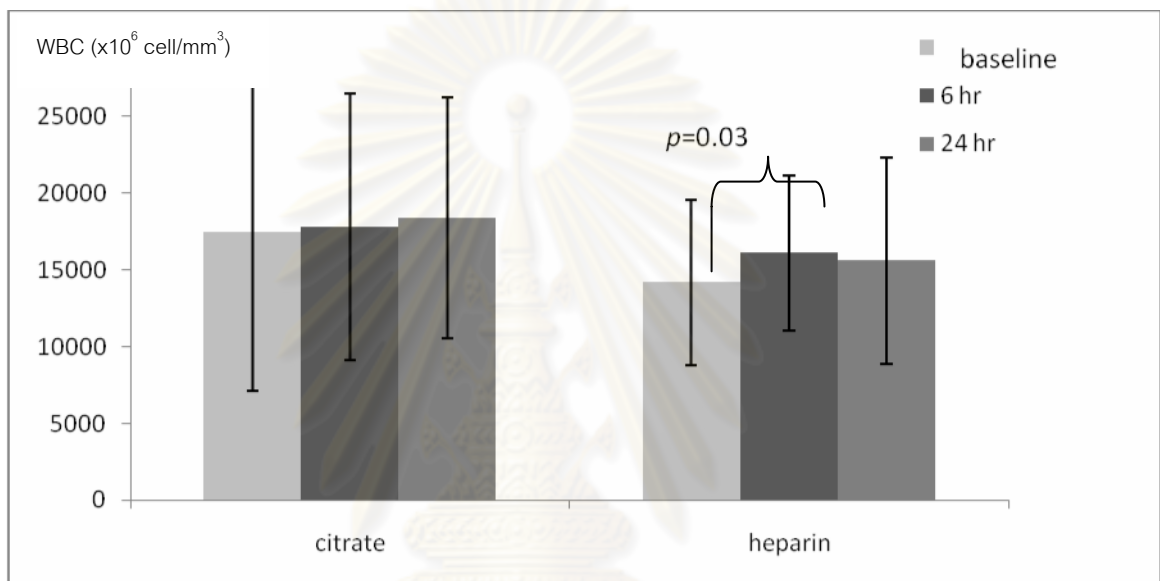
เมื่อทำการเปรียบเทียบอัตราการเปลี่ยนแปลงของระดับ MPO ในร่างกายระหว่างกลุ่มที่ได้ ซิเตรดและกลุ่มที่ได้เฮปารินในช่วงเวลา 6 ชั่วโมงแรกหลังเริ่มทำการศึกษ พบว่าใน 6 ชั่วโมงแรกกลุ่มที่ได้ซิเตรดมีอัตราการลดลงของระดับ MPO 4.9 ± 4.1 ng/mL/hr ในขณะที่กลุ่มที่ได้เฮปารินมีอัตราการเพิ่มขึ้นของระดับ MPO 4.3 ± 10.8 ng/mL/hr แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.04$) แต่เมื่อคิดอัตราการเปลี่ยนแปลงเป็นร้อยละของระดับ MPO เริ่มต้น พบว่าไม่มีความแตกต่างระหว่าง 2 กลุ่ม ($p > 0.05$) (ตารางที่ 17)

ตารางที่ 17 เปรียบเทียบอัตราการเปลี่ยนแปลงของระดับ MPO ก่อนตัวกรองระหว่างกลุ่มที่ได้เฮปารินและซิเตรดใน 6 ชั่วโมงแรก

	กลุ่มที่ได้เฮปาริน mean (SD)	กลุ่มที่ได้ซิเตรด mean (SD)	p value
อัตราการเปลี่ยนแปลงของระดับ MPO ในร่างกาย (นาโนกรัม/มล./ชม.)	4.3 (10.8)	-4.9 (4.1)	0.04
อัตราการเปลี่ยนแปลงของระดับ MPO ในร่างกาย (ร้อยละ/ชม.)	20.4 (44.4)	-8.2 (4.0)	0.07

ในกลุ่มที่ได้รับซิเตรด ไม่พบการเปลี่ยนแปลงปริมาณเม็ดเลือดขาวที่มีนัยสำคัญทางสถิติ เทียบระหว่างเริ่มต้น - 6 ชั่วโมง, เริ่มต้น - 24 ชั่วโมง, 6 ชั่วโมง - 24 ชั่วโมง

ในกลุ่มที่ได้รับเฮปาริน พบการเปลี่ยนแปลงปริมาณเม็ดเลือดขาวเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p=0.03$ เทียบระหว่างเริ่มต้น-6 ชั่วโมง แต่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงปริมาณเม็ดเลือดขาวที่มีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบระหว่างเริ่มต้น-24 ชั่วโมง, 6 ชั่วโมง-24 ชั่วโมง (ดังรูปที่ 19)

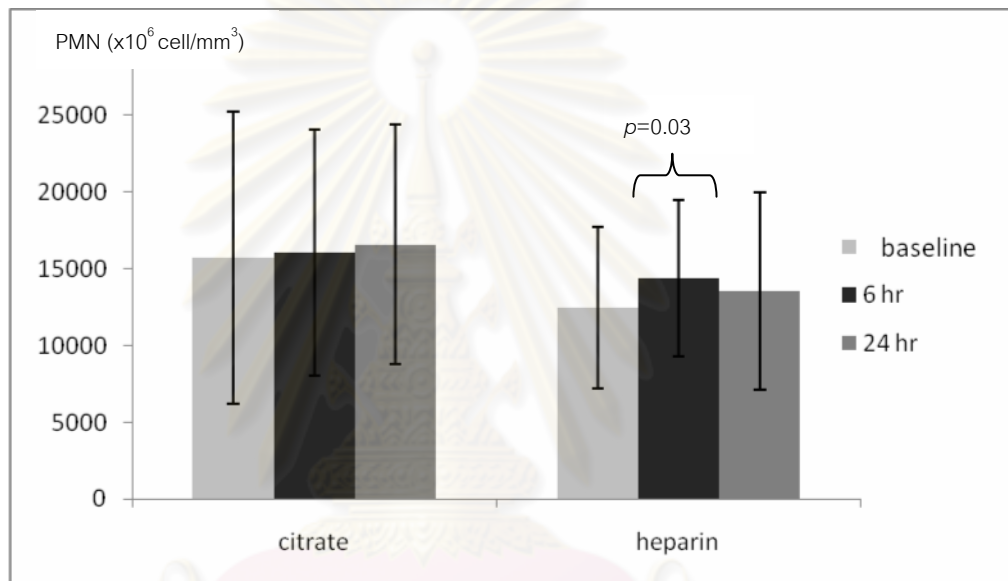


รูปที่ 19 เปรียบเทียบปริมาณเม็ดเลือดขาวก่อนตัวกรอง ที่เวลาเริ่มต้น, 6 ชั่วโมง และ 24 ชั่วโมง ในกลุ่มที่ได้เฮปารินและซิเตรด

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ในกลุ่มที่ได้รับซิเตรดไม่พบการเปลี่ยนแปลงปริมาณ PMN ก่อนตัวกรองที่มีนัยสำคัญทางสถิติเทียบระหว่างเริ่มต้น - 6 ชั่วโมง, เริ่มต้น - 24 ชั่วโมง, 6 ชั่วโมง - 24 ชั่วโมง

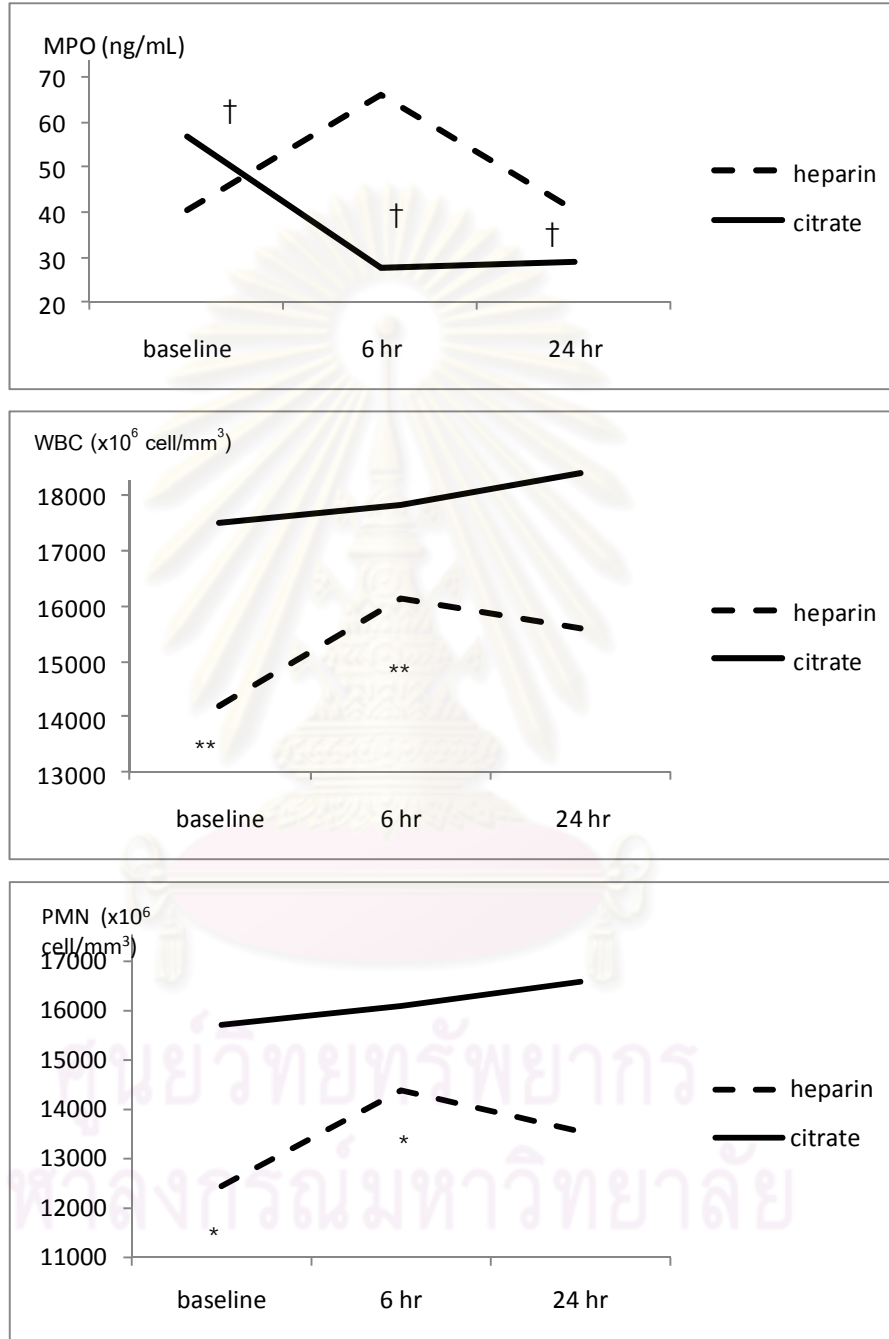
ในกลุ่มที่ได้รับเฮปารินพบการเปลี่ยนแปลงปริมาณ PMN ก่อนตัวกรองเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.03$) เทียบระหว่างเริ่มต้น - 6 ชั่วโมง แต่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงปริมาณ PMN ก่อนตัวกรองที่มีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบระหว่าง เริ่มต้น - 24 ชั่วโมง, 6 ชั่วโมง - 24 ชั่วโมง (รูปที่ 20)



รูปที่ 20 เปรียบเทียบปริมาณ PMN ก่อนตัวกรอง ที่เวลาเริ่มต้น, 6 ชั่วโมง และ 24 ชั่วโมง ในกลุ่มที่ได้เฮปารินและกลุ่มที่ได้ซิเตรด

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สรุปการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นก่อนตัวกรองของ MPO, WBC และ PMN ที่เวลาเริ่มต้น, 6 ชั่วโมง และ 24 ชั่วโมง (รูปที่ 21)



$\dagger p < 0.01$, MPO ก่อนตัวกรองที่เวลา 6 ชั่วโมงและ 24 ชั่วโมงเทียบกับที่เวลาเริ่มต้น

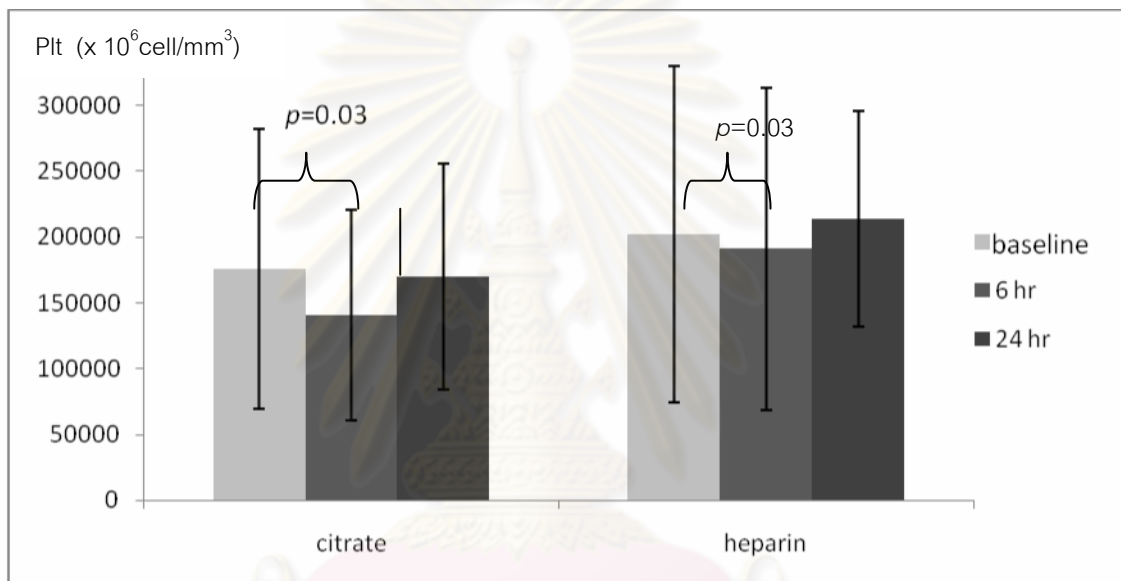
** $p < 0.05$, WBC ก่อนตัวกรองที่เวลา 6 ชั่วโมงเทียบกับที่เวลาเริ่มต้น

* $p < 0.05$, PMN ก่อนตัวกรองที่เวลา 6 ชั่วโมงเทียบกับที่เวลาเริ่มต้น

รูปที่ 21 แสดงระดับ MPO, WBC, PMN ก่อนตัวกรองที่เวลาเริ่มต้น, 6 ชั่วโมงและ 24 ชั่วโมง

ในกลุ่มที่ได้รับซิเตรด พบการเปลี่ยนแปลงปริมาณเกร็ดเลือดลดลงที่เวลา 6 ชั่วโมงเทียบกับเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.03$) แต่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงปริมาณเกร็ดเลือดที่มีนัยสำคัญทางสถิติเทียบระหว่างเริ่มต้น - 24 ชั่วโมง, 6 ชั่วโมง - 24 ชั่วโมง

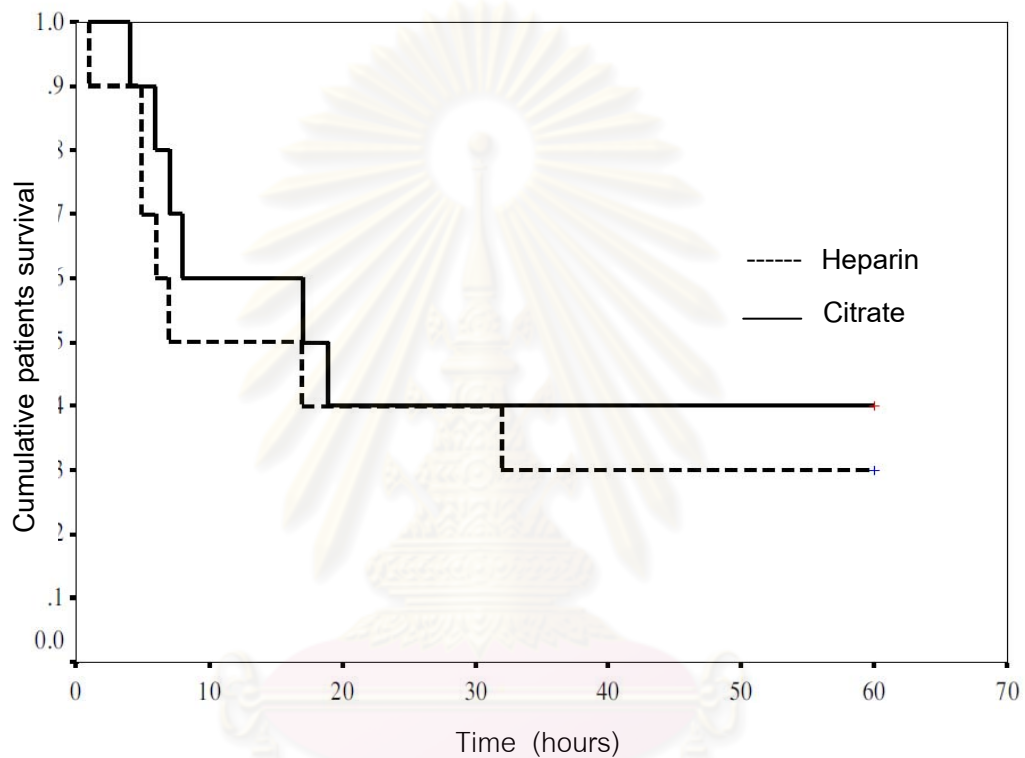
ในกลุ่มที่ได้รับเฮปาริน พบการเปลี่ยนแปลงปริมาณเกร็ดเลือดลดลงที่เวลา 6 ชั่วโมงเทียบกับเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.03$) แต่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงปริมาณเกร็ดเลือดที่มีนัยสำคัญทางสถิติเทียบระหว่างเริ่มต้น - 24 ชั่วโมง, 6 ชั่วโมง - 24 ชั่วโมงเช่นเดียวกับ citrate (รูปที่ 22)



รูปที่ 22 เปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของปริมาณเกร็ดเลือดก่อนตัวกรองที่เวลาเริ่มต้น, 6 ชั่วโมง และ 24 ชั่วโมง ในกลุ่มที่ได้เฮปารินและกลุ่มที่ได้ซิเตรด

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

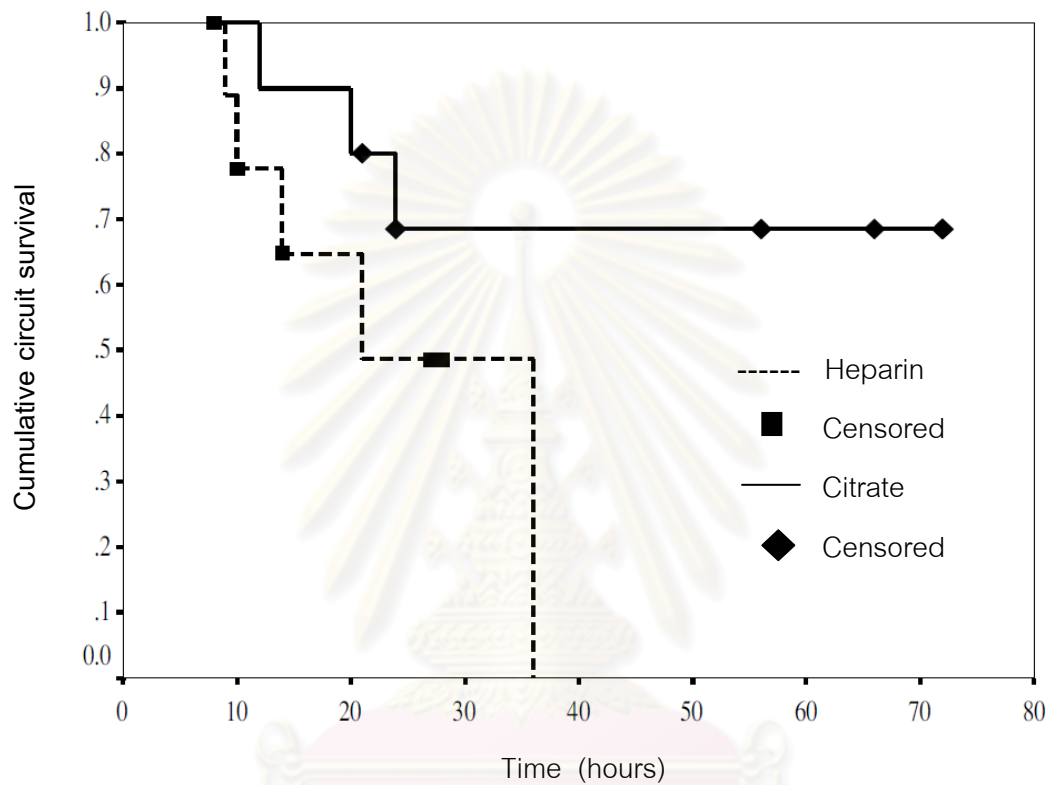
หลังจากเริ่มทำ CVVH มีผู้ป่วยเสียชีวิตทั้งหมด 13 ราย ภายในเวลา 60 วัน โดยเสียชีวิต 7 วันแรก 8 ราย อยู่ในกลุ่มซิเตรต 3 รายและกลุ่มเฮปาริน 5 ราย พบว่ากลุ่มที่ได้ซิเตรตและกลุ่มที่ได้เฮปารินมี survival time 30.1 วันและ 25.3 วัน 95% CI เท่ากับ (14.72, 45.48) และ (10.31, 40.29) ตามลำดับ ($p > 0.05$) (รูปที่ 23)



รูปที่ 23 Kaplan-Meier curve ในกลุ่มที่ได้เฮปารินและกลุ่มที่ได้ซิเตรต

ศูนย์เวชศาสตร์พยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ในกลุ่มที่ได้ซิเตรดมี circuit survival เฉลี่ย 55.31 ชั่วโมง 95% CI (39.54, 71.09) ยาวนานกว่า ในกลุ่มที่ได้เฮปารินที่มี circuit survival เฉลี่ย 24.83 ชั่วโมง 95% CI (15.91, 33.75) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.03$) (รูปที่ 24)



รูปที่ 24 แสดง circuit survival ในกลุ่มที่ได้เฮปารินและกลุ่มที่ได้ซิเตรด

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เมื่อเปรียบเทียบผล electrolyte ในเลือดที่เวลาเริ่มต้น , 6 ชั่วโมง , 24 ชั่วโมง ในกลุ่มที่ได้
ซีเตรดและกลุ่มที่ได้เฮปารินพบว่าอยู่ในเกณฑ์ปกติทั้งสองกลุ่มแสดงดังตารางที่ 18
ตารางที่ 18 ผล electrolyte ในเลือดที่เวลาเริ่มต้น , 6 ชั่วโมง , 24 ชั่วโมง ในกลุ่มที่ได้เฮปารินและ
ซีเตรด

	เริ่มต้น	6 ชั่วโมง	24 ชั่วโมง
กลุ่มที่ได้เฮปาริน			
Na (mmol/L)	133.3 ± 3.5	132.4 ± 4.4	134.0 ± 1.4
K (mmol/L)	4.4 ± 0.6	4.2 ± 0.6	4.2 ± 0.5
Cl (mmol/L)	97.4 ± 3.9	95.7 ± 4.3	92.8 ± 2.9
HCO ₃ (mmol/L)	21.9 ± 4.0	22.5 ± 3.9	24.8 ± 5.4
Total Ca (mg/dL)	9.4 ± 1.0	9.6 ± 0.8	10.2 ± 0.6
Prefilter iCa ²⁺ (mmol/L)	1.1 ± 0.1	1.2 ± 0.1	1.2 ± 0.1
Postfilter iCa ²⁺ (mmol/L)	1.0 ± 0.1	1.0 ± 0.1	1.0 ± 0.1
กลุ่มที่ได้ซีเตรด			
Na (mmol/L)	136.8 ± 4.1	135.2 ± 4.3	134.1 ± 3.1
K (mmol/L)	4.1 ± 0.8	4.1 ± 0.7	4.3 ± 0.5
Cl (mmol/L)	100.2 ± 4.3	97.1 ± 3.8	95.0 ± 3.3
HCO ₃ (mmol/L)	22.1 ± 5.4	21.5 ± 3.0	21.6 ± 2.2
Total Ca (mg/dl)	9.2 ± 0.8	9.9 ± 0.8	10.3 ± 0.9
Prefilter iCa ²⁺ (mmol/L)	1.1 ± 0.1	1.0 ± 0.1	1.1 ± 0.2
Postfilter iCa ²⁺ (mmol/L)	0.5 ± 0.1	0.4 ± 0.1	0.4 ± 0.1

ข้อมูลของผู้ป่วยแต่ละราย

ผู้ป่วยที่ได้รับเฮปารินรายที่ 1

Baseline characteristics	MPO		WBC		Results
	prefilter	postfilter	prefilter	postfilter	
Sex : male	start		start		Circuit survival :
Age : 18 yrs	54.21	66.76	22,040	21,780	
Diagnosis : sepsis,	6 hr		6 hr		28 hrs (non clot)
pneumonia,	143.98	190.75	20,900	21,960	
single ventricle	24 hr		24 hr		Dead : day 32
Apache II score : 15	63.16	21.16	22,100	23,220	
Inotropic drugs : Y	PMN		Hb		
Ventilator : Y	prefilter	postfilter	prefilter	postfilter	
BUN/Cr : 108/3.54	start		start		
Alb : 3.1	19,680	19,450	10.1	10.2	
	6 hr		6 hr		
	18,390	19,370	10.1	10.5	
	24 hr		24 hr		
	19,050	19,950	10.8	11.2	
	Plt		iCa ²⁺		
	prefilter	postfilter	prefilter	postfilter	
	start		start		
	224,000	204,000	1.31	1.20	
	6 hr		6 hr		
	231,000	233,000	1.24	1.15	
	24 hr		24 hr		
	232,000	235,000			

ผู้ป่วยที่ได้รับเฮปารินรายที่ 2

Baseline characteristics	MPO		WBC		Results
	prefilter	postfilter	prefilter	postfilter	
Sex : male	start		start		Circuit survival :
Age : 24 yrs	2.69	6.00	10,930	11,600	
Diagnosis : congestive heart failure	6 hr		6 hr		10 hrs (clot)
Apache II score : 17	10.10	25.60	14,910	15,100	
Inotropic drugs : Y	24 hr		24 hr		Dead : Day 6
Ventilator : N					
BUN/Cr : 64/3.5	PMN		Hb		
Alb : 2.3	prefilter	postfilter	prefilter	postfilter	
	start		start		
	9,960	10,580	9.3	9.3	
	6 hr		6 hr		
	14,190	14,360	10.1	10.3	
	24 hr		24 hr		
	Plt		iCa ²⁺		
	prefilter	postfilter	prefilter	postfilter	
	start		start		
	424,000	502,000	1.13	1.16	
	6 hr		6 hr		
	392,000	402,000	1.19	1.07	
	24 hr		24 hr		

ผู้ป่วยที่ได้รับเฮปารินรายที่ 3

Baseline characteristics	MPO		WBC		Results
	prefilter	postfilter	prefilter	postfilter	
Sex : female	start		start		Circuit survival :
Age : 73 yrs	66.79	51.60	11,810	11,480	
Diagnosis : sepsis	6 hr		6 hr		14 hrs (non clot)
Apache II score : 22	65.98	80.02	14,110	15,070	
Inotropic drugs : Y	24 hr		24 hr		Dead :
Ventilator : N					
BUN/Cr : 51/3.07	PMN		Hb		Day 5
Alb : 2.4	prefilter	postfilter	prefilter	postfilter	
	start		start		
	9,730	9,340	8.2	8.1	
	6 hr		6 hr		
	11,840	12,750	8.9	9.1	
	24 hr		24 hr		
	Plt		iCa ²⁺		
	prefilter	postfilter	prefilter	postfilter	
	start		start		
	244,000	237,000	1.23	1.09	
	6 hr		6 hr		
	247,000	249,000	1.18	0.98	
	24 hr		24 hr		

ผู้ป่วยที่ได้รับเฮปารินรายที่ 4

Baseline characteristics	MPO		WBC		Results
	prefilter	postfilter	prefilter	postfilter	
Sex : male	start		start		Circuit survival :
Age : 77 yrs	49.86	48.53	7,030	6,920	
Diagnosis : post MI	6 hr		6 hr		36 hrs (clot)
with acute stroke	19.62	17.69	7,620	7,750	
Apache II score : 29	24 hr		24 hr		Dead :
Inotropic drugs : N	55.00	59.05	7,920	8,390	
Ventilator : Y	PMN		Hb		Day 17
BUN/Cr : 87/4.97	prefilter	postfilter	prefilter	postfilter	
Alb : 2.9	start		start		
	5,370	5,290	9.7	9.8	
	6 hr		6 hr		
	5,620	5,710	9.6	9.3	
	24 hr		24 hr		
	6,280	6,650	9.7	9.8	
	Plt		iCa ²⁺		
	prefilter	postfilter	prefilter	postfilter	
	start		start		
	178,000	178,000	1.05	0.92	
	6 hr		6 hr		
	175,000	181,000	1.11	0.97	
	24 hr		24 hr		
	155000	170000	1.16	0.92	

ผู้ป่วยที่ได้รับเฮปารินรายที่ 5

Baseline characteristics	MPO		WBC		Results
	prefilter	postfilter	prefilter	postfilter	
Sex : male	start		start		Circuit survival :
Age : 74 yrs	58.11	56.88	9,840	10,040	
Diagnosis : post CABG	6 hr		6 hr		27 hrs (non clot)
Apache II score : 22	38.90	47.88	11,260	11,560	
Inotropic drugs : Y	24 hr		24 hr		Discharge
Ventilator : N	35.80	26.33	12,050	14,970	
BUN/Cr : 99/5.3	PMN		Hb		
Alb : 2.6	prefilter	postfilter	prefilter	postfilter	
	start		start		
	7,490	7,440	10.9	10.7	
	6 hr		6 hr		
	9,390	9,650	11.2	11.0	
	24 hr		24 hr		
	9,980	12,570	10.5	10.4	
	Plt		iCa ²⁺		
	prefilter	postfilter	prefilter	postfilter	
	start		start		
	111,000	88,000	1.10	0.98	
	6 hr		6 hr		
	89,000	95,000	1.24	1.05	
	24 hr		24 hr		
	146,000	147,000	1.26	1.10	

ผู้ป่วยที่ได้รับเฮปารินรายที่ 6

Baseline characteristics	MPO		WBC		Results
	prefilter	postfilter	prefilter	postfilter	
Sex : male	start		start		Circuit survival :
Age : 73 yrs	54.81	36.71	19,920	23,840	
Diagnosis : post CABG	6 hr		6 hr		9 hrs (clot)
Apache II score : 21	59.16	73.12	21,500	23,730	
Inotropic drugs : Y	24 hr		24 hr		Discharge
Ventilator : Y					
BUN/Cr : 93/4.24	PMN		Hb		
Alb : 2.9	prefilter	postfilter	prefilter	postfilter	
	start		start		
	18,050	21,740	11.6	11.8	
	6 hr		6 hr		
	19,500	21,330	11.8	12.0	
	24 hr		24 hr		
	Plt		iCa ²⁺		
	prefilter	postfilter	prefilter	postfilter	
	start		start		
	55,000	51,000	1.15	0.96	
	6 hr		6 hr		
	37,000	51,000	1.09	0.95	
	24 hr		24 hr		

ผู้ป่วยที่ได้รับเฮปารินรายที่ 7

Baseline characteristics	MPO		WBC		Results
	prefilter	postfilter	prefilter	postfilter	
Sex : male	start		start		Circuit survival :
Age : 81 yrs	22.73	24.29	13,840	13,870	
Diagnosis : sepsis	6 hr		6 hr		10 hrs (non clot)
Apache II score : 23	210	210	21,150	21,460	
Inotropic drugs : Y	24 hr		24 hr		Dead : day1
Ventilator : Y					
BUN/Cr : 78/4.65	PMN		Hb		
Alb : 2.9	prefilter	postfilter	prefilter	postfilter	
	start		start		
	12,680	12,700	9.1	9.2	
	6 hr		6 hr		
	19,880	20,130	9.4	9.1	
	24 hr		24 hr		
	Plt		iCa ²⁺		
	prefilter	postfilter	prefilter	postfilter	
	start		start		
	60,000	62,000	0.92	0.84	
	6 hr		6 hr		
	50,000	53,000	0.98	0.84	
	24 hr		24 hr		

ผู้ป่วยที่ได้รับเฮปารินรายที่ 8

Baseline characteristics	MPO		WBC		Results
	prefilter	postfilter	prefilter	postfilter	
Sex : female	start		start		Circuit survival :
Age : 79 yrs	24.39	25.30	8,610	8,830	
Diagnosis : post CABG	6 hr		6 hr		14 hrs (clot)
with aortic valve surgery	28.23	23.24	10,960	10,730	
Apache II score : 19	24 hr		24 hr		Admit > 60d
Inotropic drugs : N					
Ventilator : N	PMN		Hb		
BUN/Cr : 111/1.26	prefilter	postfilter	prefilter	postfilter	
Alb : 3.8	start		start		
	6,970	7,140	8.8	9.1	
	6 hr		6 hr		
	9,270	9,180	9.6	9.7	
	24 hr		24 hr		
	Plt		iCa ²⁺		
	prefilter	postfilter	prefilter	postfilter	
	start		start		
	144,000	117,000	1.23	1.02	
	6 hr		6 hr		
	140,000	151,000	1.42	1.13	
	24 hr		24 hr		

ผู้ป่วยที่ได้รับเฮปารินรายที่ 9

Baseline characteristics	MPO		WBC		Results
	prefilter	postfilter	prefilter	postfilter	
Sex : male	start		start		Circuit survival :
Age : 79 yrs	18.71	28.20	19,780	24,240	
Diagnosis : sepsis	6 hr		6 hr		21 hrs (clot)
CA lung	20.93	21.70	20,600	21,780	
Apache II score : 27	24 hr		24 hr		Dead : day 7
Inotropic drugs : Y			20,380	19,540	
Ventilator : Y	PMN		Hb		
BUN/Cr : 92/6.73	prefilter	postfilter	prefilter	postfilter	
Alb : 2.4	start		start		
	17,900	21,800	8.1	10.7	
	6 hr		6 hr		
	18,600	19,900	10.3	10.3	
	24 hr		24 hr		
	18,900	18,100	10.3	10.9	
	Plt		iCa ²⁺		
	prefilter	postfilter	prefilter	postfilter	
	start		start		
	403,000	543,000	1.15	1.15	
	6 hr		6 hr		
	373,000	371,000	1.19	1.04	
	24 hr		24 hr		
	322,000	345,000	1.27	1.04	

ผู้ป่วยที่ได้รับเฮปารินรายที่ 10

Baseline characteristics	MPO		WBC		Results
	prefilter	postfilter	prefilter	postfilter	
Sex : female	start		start		Circuit survival : 8 hrs (non clot)
Age : 87 yrs	52.25	59.61	18,070	17,530	
Diagnosis : sepsis	6 hr		6 hr		Dead : day 5
Apache II score : 27	63.25	76.32	18,350	17,760	
Inotropic drugs : N	24 hr		24 hr		
Ventilator : N					
BUN/Cr : 89/5.47	PMN		Hb		
Alb : 2.4	prefilter	postfilter	prefilter	postfilter	
	start		start		
	16,600	16,200	7.6	7.5	
	6 hr		6 hr		
	17,200	16,500	8.1	7.8	
	24 hr		24 hr		
	Plt		iCa ²⁺		
	prefilter	postfilter	prefilter	postfilter	
	start		start		
	179,000	181,000	1.14	0.91	
	6 hr		6 hr		
	175,000	165,000	1.20	1.06	
	24 hr		24 hr		

ผู้ป่วยที่ได้รับซิเตรตรายที่ 1

Baseline characteristics	MPO		WBC		Results
	prefilter	postfilter	prefilter	postfilter	
Sex : female	start		start		Circuit survival :
Age : 78 yrs	181.19	186.62	38,120	38,450	
Diagnosis : sepsis pneumonia	6 hr		6 hr		24 hrs (non clot)
	122.62	141.93	28,320	22,410	
Apache II score : 29	24 hr		24 hr		Dead :
Inotropic drugs : N	151.73	110.13	19,820	18,820	
Ventilator : Y	PMN		Hb		Day 17
BUN/Cr : 81/3.1	prefilter	postfilter	prefilter	postfilter	
Alb : 3.2	start		start		
	34,730	35,180	9.3	9.5	
	6 hr		6 hr		
	25,860	20,330	8.1	10.4	
	24 hr		24 hr		
	18,350	17,390	8.3	8.4	
	Plt		iCa ²⁺		
	prefilter	postfilter	prefilter	postfilter	
	start		start		
	334,000	352,000	1.07	0.4	
	6 hr		6 hr		
	200,000	163,000	0.99	0.46	
	24 hr		24 hr		
	222,000	225,000	0.89	0.47	

ผู้ป่วยที่ได้รับซีเทรตรายที่ 2

Baseline characteristics	MPO		WBC		Results
	prefilter	postfilter	prefilter	postfilter	
Sex : female	start		start		Circuit survival :
Age : 64 yrs	51.38	56.71	15,410	13,030	
Diagnosis : sepsis	6 hr		6 hr		24 hrs (clot)
Apache II score : 20	30.83	64.73	20,640	20,970	
Inotropic drugs :Y	24 hr		24 hr		Dead : Day 4
Ventilator :Y	8.10	11.49	14,650	14,670	
BUN/Cr : 46/4.87	PMN		Hb		
Alb : 2.3	prefilter	postfilter	prefilter	postfilter	
	start		start		
	12,370	10,350	8.1	10	
	6 hr		6 hr		
	18,270	18,640	9.6	9.7	
	24 hr		24 hr		
	11,540	11,620	12.1	12.1	
	Plt		iCa ²⁺		
	prefilter	postfilter	prefilter	postfilter	
	start		start		
	190,000	154,000	1.01	0.35	
	6 hr		6 hr		
	154,000	162,000	0.96	0.20	
	24 hr		24 hr		
	128,000	128,000	1.06		

ผู้ป่วยที่ได้รับซีเทรตรายที่ 3

Baseline characteristics	MPO		WBC		Results
	prefilter	postfilter	prefilter	postfilter	
Sex : female	start		start		Circuit survival :
Age : 75 yrs	97.11	91.48	26,470	26,000	
Diagnosis : sepsis	6 hr		6 hr		21 hrs (non clot)
Infective endocarditis	25.81	16.98	28,510	29,040	
Apache II score : 22	24 hr		24 hr		Dead : Day 7
Inotropic drugs : Y	6.43	6.91	28,430	26,270	
Ventilator : Y	PMN		Hb		Day 7
BUN/Cr : 37/1.80	prefilter	postfilter	prefilter	postfilter	
Alb : 2.3	start		start		Day 7
	23,660	23,040	10.1	10.0	
	6 hr		6 hr		Day 7
	25,920	26,140	10.4	10.7	
	24 hr		24 hr		Day 7
	26,440	24,960	10.9	10.2	
	Pit		iCa ²⁺		Day 7
	prefilter	postfilter	prefilter	postfilter	
	start		start		Day 7
	45,000	47,000	1.10	0.58	
	6 hr		6 hr		Day 7
	24,000	27,000	0.85	0.39	
	24 hr		24 hr		Day 7
	73,000	71,000	0.87	0.43	

ผู้ป่วยที่ได้รับซิเตรตรายที่ 4

Baseline characteristics	MPO		WBC		Results
	prefilter	postfilter	prefilter	postfilter	
Sex : female	start		start		Circuit survival :
Age : 32 yrs	28.29	31.82	15,300	16,270	
Diagnosis : Ig A with	6 hr		6 hr		12 hrs (clot)
RPGN, sepsis	21.56	17.47	12,890	12,670	
Apache II score : 20	24 hr		24 hr		Dead : Day 6
Inotropic drugs : Y					
Ventilator : Y	PMN		Hb		
BUN/Cr : 78/3.92	prefilter	postfilter	prefilter	postfilter	
Alb : 2.2	start		start		
	14,980	15,940	7.3	7.5	
	6 hr		6 hr		
	12,720	12,480	7.3	7.3	
	24 hr		24 hr		
	Plt		iCa ²⁺		
	prefilter	postfilter	prefilter	postfilter	
	start		start		
	79,000	79,000	0.98	0.48	
	6 hr		6 hr		
	56,000	57,000	0.99	0.50	
	24 hr		24 hr		

ผู้ป่วยที่ได้รับซิเตรดรายที่ 5

Baseline characteristics	MPO		WBC		Results
	prefilter	postfilter	prefilter	postfilter	
Sex : female	start		start		Circuit survival :
Age : 63 yrs	45.66	52.28	23,710	24,070	
Diagnosis : post CABG	6 hr		6 hr		56 hrs (non clot)
Apache II score : 21	28.35	27.82	26,240	19,500	
Inotropic drugs : Y	24 hr		24 hr		Discharge
Ventilator : N	13.32	12.10	29,690	29,630	
BUN/Cr : 74/3.0	PMN		Hb		
Alb : 3.0	prefilter	postfilter	prefilter	postfilter	
	start		start		
	22,690	22,910	9.1	9.3	
	6 hr		6 hr		
	25,110	18,560	10.6	11.4	
	24 hr		24 hr		
	28,560	28,590	11.0	11.2	
	Plt		iCa ²⁺		
	prefilter	postfilter	prefilter	postfilter	
	start		start		
	167,000	170,000	1.14	0.81	
	6 hr		6 hr		
	141,000	127,000	1.03	0.55	
	24 hr		24 hr		
	167,000	169,000	1.00	0.47	

ผู้ป่วยที่ได้รับซีเทรตรายที่ 6

Baseline characteristics	MPO		WBC		Results
	prefilter	postfilter	prefilter	postfilter	
Sex : male	start		start		Circuit survival :
Age : 76 yrs	66.68	80.65	10,450	9,690	
Diagnosis : sepsis	6 hr		6 hr		66 hrs (non clot)
Apache II score : 22	9.81	10.72	10,870	11,300	
Inotropic drugs : N	24 hr		24 hr		Dead ; day 19
Ventilator : Y	24.39	9.64	10,230	10,000	
BUN/Cr : 80/3.0	PMN		Hb		
Alb : 3.2	prefilter	postfilter	prefilter	postfilter	
	start		start		
	8,530	8,040	9.7	9.2	
	6 hr		6 hr		
	8,330	9,450	9.9	10.2	
	24 hr		24 hr		
	8,320	8,190	10.6	10.3	
	Plt		iCa ²⁺		
	prefilter	postfilter	prefilter	postfilter	
	start		start		
	227,000	172,000	1.12	0.41	
	6 hr		6 hr		
	226,000	222,000	0.94	0.40	
	24 hr		24 hr		
	229,000	224,000	0.91	0.39	

ผู้ป่วยที่ได้รับซิเตรตรายที่ 7

Baseline characteristics	MPO		WBC		Results
	prefilter	postfilter	prefilter	postfilter	
Sex : male	start		start		Circuit survival :
Age : 69 yrs	37.87	46.25	10,790	11,330	
Diagnosis : post aneurysmectomy	6 hr		6 hr		72 hrs (non clot)
Apache II score : 21	13.09	11.56	11,650	12,260	
Inotropic drugs : N	24 hr		24 hr		Dead ; day 8
Ventilator ; Y	10.75	18.45	15,430	15,550	
BUN/Cr : 39/1.36	PMN		Hb		
Alb : 2.1	prefilter	postfilter	prefilter	postfilter	
	start		start		
	9,740	8,990	8.4	8.3	
	6 hr		6 hr		
	10,820	11,270	8.6	8.7	
	24 hr		24 hr		
	14,750	14,870	11	11.2	
	Plt		iCa ²⁺		
	prefilter	postfilter	prefilter	postfilter	
	start		start		
	101,000	102,000	0.99	0.44	
	6 hr		6 hr		
	74,000	79,000	1.12	0.43	
	24 hr		24 hr		
	76,000	74,000	1.16	0.48	

ผู้ป่วยที่ได้รับซีเทรตรายที่ 8

Baseline characteristics	MPO		WBC		Results
	prefilter	postfilter	prefilter	postfilter	
Sex : male	start		start		Circuit survival :
Age : 70 yrs	41.30	40.32	23,200	23,050	
Diagnosis : post MI	6 hr		6 hr		72 hrs (non clot)
Apache II score : 24	12.23	11.17	24,260	23,640	
Inotropic drugs : Y	24 hr		24 hr		Discharge
Ventilator : Y	11.04	11.11	20,840	22,820	
BUN/Cr : 135/4.8	PMN		Hb		
Alb : 2.8	prefilter	postfilter	prefilter	postfilter	
	start		start		
	20,020	19,870	10.2	10.5	
	6 hr		6 hr		
	20,260	19,670	10.5	10.7	
	24 hr		24 hr		
	17,550	19,510	10.6	10.4	
	Plt		iCa ²⁺		
	prefilter	postfilter	prefilter	postfilter	
	start		start		
	363,000	341,000	0.89	0.43	
	6 hr		6 hr		
	282,000	276,000	0.81	0.43	
	24 hr		24 hr		
	326,000	324,000	0.66	0.32	

ผู้ป่วยที่ได้รับซีเทรตรายที่ 9

Baseline characteristics	MPO		WBC		Results
	prefilter	postfilter	prefilter	postfilter	
Sex : male	start		start		Circuit survival :
Age : 74 yrs	6.84	6.62	3,450	3,730	
Diagnosis : post CABG	6 hr		6 hr		72 hrs (non clot)
Apache II score : 21	3.50	4.27	4,940	4,880	
Inotropic drugs : Y	24 hr		24 hr		Admit > 60d
Ventilator : Y	5.40	6.55	7,990	8,530	
BUN/Cr : 83/5.52	PMN		Hb		
Alb : 2.2	prefilter	postfilter	prefilter	postfilter	
	start		start		
	3,130	3,410	8.7	8.7	
	6 hr		6 hr		
	4,470	4,400	8.5	8.5	
	24 hr		24 hr		
	7,210	7,780	9.5	9.7	
	Pit		iCa ²⁺		
	prefilter	postfilter	prefilter	postfilter	
	start		start		
	102,000	110,000	1.18	0.57	
	6 hr		6 hr		
	106,000	105,000	1.13	0.56	
	24 hr		24 hr		
	137,000	126,000	1.09	0.54	

ผู้ป่วยที่ได้รับซีเทรตรายที่ 10

Baseline characteristics	MPO		WBC		Results
	prefilter	postfilter	prefilter	postfilter	
Sex : male	start		start		Circuit survival :
Age : 59 yrs	10.69	13.09	8,070	8,630	
Diagnosis : post CABG	6 hr		6 hr		20 hrs (clot)
Apache II score : 18	9.61	10.26	10,070	10,370	
Inotropic drugs : Y	24 hr		24 hr		Discharge
Ventilator : N					
BUN/Cr : 8.8/7.71	PMN		Hb		
Alb : 3.7	prefilter	postfilter	prefilter	postfilter	
	start		start		
	7,300	7,800	10	9.5	
	6 hr		6 hr		
	9,200	9,400	10.8	10.9	
	24 hr		24 hr		
	Plt		iCa ²⁺		
	prefilter	postfilter	prefilter	postfilter	
	start		start		
	148,000	150,000	1.16	0.39	
	6 hr		6 hr		
	139,000	145,000	1.02	0.32	
	24 hr		24 hr		

บทที่ 5

สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

สรุปผลการวิจัย

เริ่มต้นการศึกษามีผู้ป่วยที่ทำการศึกษารวม 10 รายในแต่ละกลุ่ม ในกลุ่มเฮปารินมี 6 รายหยุดวงจรก่อน 24 ชั่วโมงโดย 3 รายจากวงจรอุดตันและ 3 รายจากสาเหตุอื่นที่ไม่เกี่ยวกับปัญหาของวงจรได้แก่ ความดันโลหิตต่ำ ในกลุ่มซิเตรดมี 2 รายที่หยุดวงจรก่อน 24 ชั่วโมงเนื่องมาจากวงจรอุดตันทั้ง 2 ราย

ข้อมูลพื้นฐานของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน ผู้ป่วยส่วนใหญ่เกิด AKI จากภาวะ sepsis ประมาณร้อยละ 50 ประมาณร้อยละ 70 ของผู้ป่วยที่ทำการศึกษาได้รับยากระตุ้นความดันโลหิตและประมาณร้อยละ 60 ใช้เครื่องช่วยหายใจขณะทำการศึกษา โดยที่จุดเริ่มต้นกลุ่มซิเตรดมีระดับ MPO สูงกว่ากลุ่มเฮปาริน (56.70 ± 50.97 และ 40.46 ± 21.34 ng/mL) แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ที่ 6 ชั่วโมงกลุ่มซิเตรดมีระดับ MPO ต่ำกว่ากลุ่มเฮปาริน (27.74 ± 34.56 และ 66.02 ± 63.54 ng/mL) แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.06$) และที่ 24 ชั่วโมงกลุ่มซิเตรดมีระดับ MPO ต่ำกว่ากลุ่มเฮปาริน (28.90 ± 49.98 และ 40.28 ± 13.07 ng/mL) แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.07$) เมื่อเทียบการเปลี่ยนแปลงของระดับ MPO ในกลุ่มเดียวกันที่ 3 จุดเวลาคือ เวลาเริ่มต้นและ 6 ชั่วโมง, เริ่มต้นและ 24 ชั่วโมง พบว่ากลุ่มซิเตรดมีการลดลงของระดับ MPO ที่เวลา 6 ชั่วโมงเทียบกับจุดเริ่มต้นและ 24 ชั่วโมงเทียบกับจุดเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.005$, $p=0.004$ ตามลำดับ) แต่ในกลุ่ม เฮปารินมีการเพิ่มขึ้นระดับ MPO ที่เวลา 6 ชั่วโมงเมื่อเทียบกับเวลาตั้งต้นและลดลงที่ 24 ชั่วโมงแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบอัตราการเปลี่ยนแปลงในช่วง 6 ชั่วโมงแรกระหว่างกลุ่มทั้งสอง พบว่ากลุ่ม ซิเตรดมีการลดลง (-4.88 ± 4.14 ng/mL/hr) ในขณะที่กลุ่มเฮปารินมีการเพิ่มขึ้น (4.26 ± 10.84 ng/mL/hr) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.04$) โดยไม่พบการเปลี่ยนแปลงของปริมาณ PMN หรือปริมาณ WBC ในกลุ่มซิเตรด แต่ในกลุ่มเฮปารินมีการเพิ่มปริมาณ PMN และปริมาณ WBC ที่เวลา 6 ชั่วโมงเมื่อเทียบกับเวลาเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.03$)

เมื่อเทียบการเปลี่ยนแปลงระดับ MPO ก่อนและหลังตัวกรองที่ 3 จุดเวลาคือ เวลาเริ่มต้น, 6 ชั่วโมงและ 24 ชั่วโมง ซึ่งเป็นคำถามหลักของงานวิจัย ในกลุ่มเฮปารินพบว่าที่ 6 ชั่วโมงระดับ

MPO หลังตัวกรองสูงกว่าก่อนตัวกรอง (76.67 ± 69.81 และ 66.02 ± 63.54 ng/mL) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.02$) แต่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของระดับ MPO ก่อนและหลังตัวกรองที่มีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มซีเทรต

มีผู้ป่วยจำนวน 5 รายในแต่ละกลุ่มหยุดการศึกษาก่อน 72 ชั่วโมงจากสาเหตุอื่นที่ไม่เกี่ยวข้องกับการทำงานของวงจร เมื่อเปรียบเทียบอายุการใช้งานของวงจรระหว่างกลุ่มทั้งสองพบว่า ในกลุ่มที่ได้รับซีเทรตมีอายุการใช้งานของวงจรที่ดีกว่ากลุ่มเฮปารินอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (55.31 ชั่วโมง, 24.83 ชั่วโมง) ($p=0.03$)

เมื่อเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของ electrolyte และ iCa^{2+} ระหว่างกลุ่มทั้งสองพบว่า iCa^{2+} ทั้งสองกลุ่มมีระดับ electrolyte และ iCa^{2+} ที่ไม่แตกต่างกันและอยู่ในเกณฑ์ปกติ ในระหว่างทำการศึกษาไม่พบว่ามีภาวะเลือดออกผิดปกติทั้งสองกลุ่ม

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาเสียชีวิตทั้งหมด 13 รายภายในเวลา 60 วัน พบว่าในกลุ่มที่ได้รับซีเทรตมีอายุเฉลี่ย 30.1 วัน ในขณะที่กลุ่มเฮปารินมีอายุเฉลี่ย 25.3 วัน ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

อภิปรายผลการวิจัย

จากผลการศึกษาในการทำ CVVH พบว่ามีการเกิด membrane bioincompatibility ในช่วง 6 ชั่วโมงแรก จากผลการเพิ่มปริมาณของ PMN และ WBC ก่อนตัวกรองในกลุ่มของเฮปารินที่เวลา 6 ชั่วโมงเทียบกับเวลาเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญ แสดงให้เห็นว่ามีการกระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดขาวในร่างกาย นอกจากนั้นปริมาณเกร็ดเลือดก่อนตัวกรองทั้งสองกลุ่มยังลดต่ำลงที่ 6 ชั่วโมง อาจเกิดการเกาะติดของเกร็ดเลือดที่ผิวตัวกรอง และหลังจาก 6 ชั่วโมงต่อเนื่องถึง 24 ชั่วโมงพบว่าผลการเกิด membrane bioincompatibility ลดลง เนื่องจากที่ 24 ชั่วโมงปริมาณของ PMN และ WBC ก่อนตัวกรองลดลงจากที่เวลา 6 ชั่วโมงและใกล้เคียงกับที่เวลาเริ่มต้น แสดงว่าการกระตุ้นให้ร่างกายมีการสร้างเม็ดเลือดขาวลดลง นอกจากนั้นปริมาณเกร็ดเลือดก่อนตัวกรองทั้งสองกลุ่มยังสูงขึ้นใกล้เคียงกับที่เวลาเริ่มต้น อาจเป็นเพราะเมื่อทำ CVVH นานขึ้นจะมีโปรตีนมาเคลือบผิวตัวกรอง ทำให้ปฏิกิริยาระหว่างเลือดและผิวตัวกรองลดลง เกิดภาวะ membrane bioincompatibility ลดลง

เมื่อเปรียบเทียบระดับ MPO ก่อนและหลังตัวกรองพบว่าไม่มีความแตกต่างกันในกลุ่มของซีเทรต แต่พบว่ามี การเพิ่มขึ้นของระดับ MPO หลังตัวกรองเทียบกับก่อนตัวกรองในกลุ่มของเฮปารินที่เวลา 6 ชั่วโมง สอดคล้องกับการศึกษาใน chronic HD ก่อนหน้าซึ่งพบว่าระดับ MPO หลัง

ตัวกรองสูงขึ้นเทียบกับก่อนตัวกรองในกลุ่มที่ได้เฮปารินตั้งแต่นาทีแรก แต่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงระดับ MPO ก่อนและหลังตัวกรองในกลุ่มที่ได้รับซิเตรด แต่การศึกษานี้พบความแตกต่างในกลุ่มเฮปารินที่ 6 ชั่วโมง ไม่พบตั้งแต่จุดเริ่มต้น อาจเป็นเพราะตัวกรองที่ใช้ในการศึกษานี้ (polyethersulfone) มีข้อมูลว่ากระตุ้นเม็ดเลือดขาวน้อยกว่าตัวกรองที่ใช้ในการศึกษาก่อนหน้า (polysulfone, PMMA, tricellulose acetate) และการศึกษาก่อนหน้าทำใน chronic HD ที่ใช้เวลาในการฟอกเลือดเพียง 4 ชั่วโมง ในขณะที่ CVVH ทำต่อเนื่องตลอดเวลา ใน chronic HD มีอัตราเร็วในการไหลของเลือดเร็วกว่า (300-400 มล./นาที่) ในขณะที่ CVVH มีอัตราเร็วในการไหลของเลือดช้ากว่า (100-200 มล./นาที่) และผู้ป่วยที่ทำการศึกษาก่อนหน้าอาการคงที่ ไม่มีภาวะวิกฤต เช่น ความดันโลหิตต่ำต้องใช้อายกระตุ้น หรือต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ นอกจากนี้ในการศึกษานี้ทำการเก็บตัวอย่างเลือดที่ขณะเริ่มต้น, 6 ชั่วโมง และ 24 ชั่วโมง ช่วงเวลาห่างกันนานกว่าการทำ chronic HD จึงอาจทำให้ไม่พบความแตกต่างของระดับ MPO ก่อนและหลังตัวกรองเหมือนการศึกษาใน chronic HD ก่อนหน้าและจำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาอาจน้อยเกินไป จึงไม่พบความแตกต่าง เนื่องจากการคำนวณจำนวนประชากรที่เข้าร่วมการศึกษาจากการทำ chronic HD และตัวกรองที่ใช้มี membrane bioincompatibility มากกว่า

ซิเตรดสามารถลดระดับ MPO ในร่างกายได้ที่เวลา 6 และ 24 ชั่วโมง ซึ่งผลของซิเตรดในแง่นี้ไม่เคยมีการพบมาก่อนใน chronic HD และไม่พบผลการลดระดับ MPO นี้ในกลุ่มที่ได้รับเฮปาริน แต่เมื่อเทียบระดับ MPO ระหว่างกลุ่มทั้งสองที่ 6 และ 24 ชั่วโมงพบว่าจุดตั้งต้นซิเตรดมีระดับ MPO สูงกว่าเฮปารินแต่ไม่มีนัยสำคัญ แต่พบว่าที่ 6 และ 24 ชั่วโมงกลุ่มซิเตรดมีระดับ MPO ที่ต่ำกว่ากลุ่ม เฮปาริน ($p=0.06$, $p=0.07$ ตามลำดับ) และการลดลงของระดับ MPO ในกลุ่มซิเตรดที่จุดเวลาต่าง ๆ ไม่มีความสัมพันธ์กับปริมาณ PMN เนื่องจากปริมาณ PMN ไม่ได้ลดลง นอกจากนั้นปริมาณ PMN ในกลุ่มซิเตรดสูงกว่ากลุ่มเฮปารินทั้ง 3 จุดเวลา การที่ระดับ MPO ในร่างกายลดลงโดยที่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงก่อนและหลังตัวกรองในกลุ่มซิเตรด อาจเกิดจากการเปลี่ยนแปลงของระดับ MPO ในตัวกรองไม่มากพอที่จะเห็นความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างก่อนและหลังตัวกรอง ที่จุดเวลาต่าง ๆ เนื่องจากเหตุผลข้างต้น แต่การเปลี่ยนแปลงของระดับ MPO เพียงเล็กน้อยและต่อเนื่องเป็นเวลานานอาจทำให้ระดับ MPO ในร่างกายเปลี่ยนแปลงได้ หรืออีกเหตุผลคือ ซิเตรดอาจมีฤทธิ์เป็นสารต้านอนุมูลอิสระ (antioxidant) ในร่างกาย ลดการสร้าง MPO ในร่างกายโดยไม่เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงของระดับ MPO ที่เกิดขึ้นในตัวกรองและปริมาณ PMN ไม่ได้ลดลง ซึ่งแสดงให้เห็นว่า ซิเตรดอาจมีฤทธิ์ลดการหลั่งแกรนูลของเม็ดเลือดขาวในร่างกายของผู้ป่วยวิกฤตที่มีภาวะไตวายฉับพลัน ซิเตรดจึงอาจลด

ภาวะการอักเสบ (inflammation) และอาจทำให้เม็ดเลือดขาวมีความสามารถในการ phagocytosis ดีขึ้นได้

สรุปจากการศึกษา ซีเตรดมีอายุวงจรวานานกว่าจึงเปลี่ยนตัวกรองน้อยครั้งกว่าเกิดการกระตุ้นเม็ดเลือดขาวน้อยกว่า ลดระดับ MPO ซึ่งเป็น oxidative stress ในร่างกาย เป็นผลดีต่อผู้ป่วยวิกฤตที่มีภาวะไตวายฉับพลันที่มีสาร oxidative stress ในเลือดมาก และจากการศึกษาใน chronic HD พบว่ามีการทำงานของ PMN ลดลงซึ่งเป็นผลมากจากการหลังแกรนูโลในตัวกรอง แต่ไม่เคยมีการศึกษาใน CVVH มาก่อน ซีเตรดอาจมีผลช่วยทำให้ PMN ทำงานดีขึ้น อาจลดการติดเชื้อและอัตราการตายในผู้ป่วยวิกฤตที่ต้องรับการทำ CVVH ซึ่งคงต้องทำการศึกษาต่อไป

อย่างไรก็ตามการใช้ซีเตรด protocol ของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ไม่พบว่ามี metabolic derangement และพบว่ามีอายุการใช้งานวงจรฟอกเลือดที่ยาวนานกว่าการใช้เฮปาริน จึงเป็นทางเลือกที่ดี แต่การเฝ้าติดตามระดับเกลือแร่ในร่างกายและภาวะแทรกซ้อนของซีเตรดยังยุ่งยากในอนาคตคงต้องมีการพัฒนาเทคนิคที่ดีขึ้นต่อไป

ข้อเสนอแนะ

ผู้ป่วยวิกฤตมีตัวแปรรบกวนการศึกษาค่อนข้างมาก มีอาการเปลี่ยนแปลงตลอดเวลา และได้ลดปัจจัยดังกล่าวด้วยการทำ randomization แล้ว แต่อย่างไรก็ตามในกลุ่มเฮปารินต้องหยุดการศึกษาก่อน 24 ชั่วโมงถึง 6 ราย ซึ่งอาจทำให้การแปรผลในแง่ต่าง ๆ ที่ 24 ชั่วโมงมีความน่าเชื่อถือลดลง แต่ที่เวลา 6 ชั่วโมงประชากรแต่ละกลุ่มยังคงครบ 10 รายและพบว่าซีเตรดสามารถลดการหลังแกรนูโลของเม็ดเลือดขาวแล้วเมื่อเทียบกับเฮปาริน แต่แม้ว่า drop out rate ที่ 24 ชั่วโมงจะมากแต่ยังพบว่ามีความสำคัญทางสถิติในบางประเด็น ในการศึกษาต่อไปหากเพิ่มประชากรมากขึ้นอาจพบความแตกต่างของระดับ MPO ที่ 6 ชั่วโมงและ 24 ชั่วโมงระหว่างกลุ่มทั้งสอง

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกที่ทำในผู้ป่วยวิกฤตที่ต้องได้รับการฟอกเลือดด้วยวิธี CVVH และพบว่าซีเตรดมีผลลดระดับ MPO ลดการเกิด degranulation ของ PMN อาจจะช่วยภาวะ sepsis และลดอัตราการตายใน ICU คงต้องรอทำการศึกษาต่อ

รายการอ้างอิง

- [1] Ronco C, et al. On-line monitoring of blood volume in continuous and intermittent renal replacement therapies. **Clin Intensive Care** 1999;10:125–9.
- [2] Joannidis M, Oudemans-van Straaten HM. Clinical review : Patency of the circuit in continuous renal replacement therapy. **Critical Care** 2007;11:218-27.
- [3] Oudemans-van Straaten H M, Wester JPJ, M. de Pont ACJ, Schetz M. Anticoagulation strategies in continuous renal replacement therapy : can the choice be evidence based? **Intensive Care Med** 2006;32:188–202.
- [4] Kaplan AA, Longnecker RE, Folkert VW. Continuous arteiovenous hemofiltration : A report of six months experience. **Ann Int med** 1984;100:358-67.
- [5] Ward DM, Mehta RL. Extracorporeal management of acute renal failure patients at high risk of bleeding. **Kidney int** 1993 ;43:237-44.
- [6] Paganini EP. Slow continuous hemofiltration and slow continuous ultrafiltration. **ASAIO trans** 1988 ;34:63-6.
- [7] Bakker AJ, Boerma EC, Keidel H, Kingma P, Van der Voort PH. Detection of citrate overdose in critical ill patients on citrate-anticoagulated venovenous haemofiltration:use of ionized and total/ionized calcium.**Clin Chem Lab Med** 2006;44:962-6.
- [8] Bauer E, Derfler K, Joukhadar C, Druml W. Citrate kinetics in patients receiving long-term hemodialysis therapy. **Am J Kidney Dis** 2005;46 :903-7.
- [9] Chadha V, Garg U, Warady BA, Alon US. Citrate clearance in children receiving Continuous venovenous renal replacement therapy. **Pediatr Nephrol** 2002;17:819-24.
- [10] Swartz R, Pasko D, O Toole J, Starmann B. Improving the delivery of continuous renal replacement therapy using regional citrate anticoagulation. **Clin Nephrol** 2004;61:134-43.

- [11] Kramer L, Bauer E, Joukhadar C, Strobl W, Gendo A, Madl C. Citrate pharmacokinetics and metabolism in cirrhotic and noncirrhotic critically ill patients. **Crit Care Med** 2003;31:2450-5.
- [12] Kirschbaum B, Galishoff M, Reines HD. Lactic acidosis treated with continuous hemodiafiltration and regional citrate anticoagulation. **Crit Care Med** 1992 ;20:349-53.
- [13] Hetzel GR, Taskaya G, Sucker C, Hennersdorf M, Grabensee B, Schmitz M. Citrate plasma levels in patients under regional anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration. **Am J Kidney Dis** 2006;48:806-11.
- [14] Meier-Kriesche HU, Gitomer J, Finkel K, Dubose T. Increased total to ionized calcium ratio during continuous venovenous hemodialysis with regional citrate anticoagulation. **Crit care med** 2001;29:748-52.
- [15] Morita Y, Johnson RW, Dorn RE, Hall DS. Regional anticoagulation during hemodialysis using citrate. **Am J Med Sci** 1961;242:32-42.
- [16] Pinnick RV, Wiegmann TB, Diederich DA. Regional citrate anticoagulation for hemodialysis in the patient at high risk for bleeding. **N Engl J Med** 1988 ;20:349-53.
- [17] Mehta RL, McDonald BR, Aguilar MM, Ward DM. Regional citrate anticoagulation for continuous arteriovenous hemodialysis in critically ill patients. **Kidney Int** 1990;38:976-81.
- [18] Kutsogiannis DJ, Gibney RT, Stollery D, Gao J. Regional citrate versus systemic heparin anticoagulation for continuous renal replacement in critically ill patients. **Kidney Int** 2005;67:2361-7.
- [19] Monchi M, Berghmans D, Ledoux D, Canivet JL, Dubois B, Damas P. Citrate vs. heparin for anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration: a prospective randomized study. **Intensive Care Med** 2004 ;30:260-5.
- [20] Mehta RL, McDonald BR, Ward DM. Regional citrate anticoagulation for continuous arteriovenous hemodialysis. An update after 12 months. **Contrib Nephrol** 1991 ;93:210-4.

- [21] Ward DM, Mehta RL . Extracorporeal management of acute renal failure patients at high risk of bleeding. **Kidney int** 1993;43:237-44.
- [22] Gabutti L, Marone C, Colucci G, Duchini F, Schonholzer C. Citrate anticoagulation in continuous venovenous hemodiafiltration : a metabolic challenge. **Intensive Care Med** 2002;28:1419–25.
- [23] Mitchell A, Daul AE, Beiderlinden M, Schafers RF, Heemann U, Kribben A . A new system for regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemodialysis (CVVHD).**Clin Nephrol** 2003;59:106–14.
- [24] Tobe SW, Aujla P, Walele AA, Oliver MJ, Naimark DM, Perkins NJ. A novel regional citrate anticoagulation protocol for CRRT using only commercially available solutions. **J Crit Care** 2003;18:121–9.
- [25] Maccariello E, Valente C, Nogueira L, Serpa L, Rocha E. Regional citrate anticoagulation : impact on membrane survival (abstract). **Blood Purif** 2003 ;21:183.
- [26] Swartz R, Pasko D, O'Toole J, Starmann B. Improving the delivery of continuous renal replacement therapy using regional citrate anticoagulation. **Clin Nephrol** 2004 ;61:134–43.
- [27] Kutsogiannis DJ, Gibney RT, Stollery D, Gao J. Regional citrate versus systemic heparin anticoagulation for continuous renal replacement in critically ill patients. **Kidney Int** 2005;67:2361-7.
- [28] Hofmann RM, Maloney C, Ward DM, Becker BN . A novel method for regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration (CVVHF). **Ren Fail** 2002 ;24:325–35.
- [29] Thoenen M, Schmid ER, Binswanger U, Schuepbach R, Aerne D, Schmidlin D. Regional citrate anticoagulation using a citrate-based substitution solution for continuous venovenous hemofiltration in cardiac surgery patients. **Wien Klin Wochenschr** 2002;114:108–14.

- [30] Monchi M, Berghmans D, Ledoux D, Canivet JL, Dubois B, Damas P. Citrate vs. heparin for anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration: a prospective randomized study. **Intensive Care Med** 2004;30:260-5.
- [31] Palsson R, Niles JL. Regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration in critically ill patients with a high risk of bleeding. **Kidney Int** 1999;55:1991-7.
- [32] Tolwani AJ, Campbell RC, Schenk MB, Allon M, Warnock DG. Simplified citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy. **Kidney Int** 2001;60:370-4.
- [33] Tolwani AJ, Prendergast MB, Speer RR, Stofan BS, Wille KM. A practical citrate anticoagulation continuous venovenous hemodiafiltration protocol for metabolic control and high solute clearance. **Clin J Am Soc Nephrol** 2006;1:79-87.
- [34] Galley HF, Davies MJ, Webster NR. Xanthine oxidase activity and free radical generation in patients with sepsis syndrome. **Crit Care Med** 1996;24:1649-53.
- [35] Sakaguchi S, Furusawa S. Oxidative stress and septic shock: Metabolic aspects of oxygen-derived free radicals generated in the liver during endotoxemia. **FEMS Immunol Med Microbiol** 2006;47:167-77.
- [36] Kim JY, Lee SM. Effect of alpha-tocopherol on the expression of hepatic vascular stress genes in response to sepsis. **J Toxicol Environ Health** 2005;68:2051-62.
- [37] Berger MM, Chiolo RL. Antioxidant supplementation in sepsis and systemic inflammatory response syndrome. **Crit Care Med** 2007;35:584-90.
- [38] Angstwurm MWA, Schottdorf J, Schopohl J. Selenium replacement in patients with severe systemic inflammatory response syndrome improves clinical outcome. **Crit Care Med** 1999;27:1807-13.
- [39] Angstwurm MWA, Engelmann L, Zimmermann T. Selenium in intensive care (SIC): Results of a prospective randomized, placebo controlled multi-centre study

- in patients with severe SIRS, sepsis, and septic shock. **Crit Care Med** 2006; 35:118–26.
- [40] Berger MM, Eggimann P, Heyland DK. Reduction of nosocomial pneumonia after major burns by trace element supplementation: Aggregation of two randomised trials. **Crit Care Med** 2006; 10:153.
- [41] Berger MM, Baines M, Raffoul W. Trace element supplements after major burns modulate antioxidant status and clinical course by way of increased tissue trace element concentration. **Am J Clin Nutr** 2007;85:1293–300.
- [42] Porter JM, Ivatury RR, Azimuddin K. Antioxidant therapy in the prevention of organ dysfunction syndrome and infectious complications after trauma: Early results of a prospective randomized study. **Am Surg** 1999;65:478–83.
- [43] Brooks WA, Yunus M, Wahed MA. Zinc for severe pneumonia in very young children: Double-blind placebo-controlled trial. **Lancet** 2004;363:1683–8.
- [44] Nathens AB, Neff MJ, Jurkovich GJ. Randomized, prospective trial of antioxidant supplementation in critically ill surgical patients. **Ann Surg** 2002;236:814–22.
- [45] Bulger EM, Maier RV. An argument for vitamin E supplementation in the management of systemic inflammatory response syndrome. **Shock** 2003; 19:99–103.
- [46] Tanaka H, Matsuda T, Miyagantani Y. Reduction of resuscitation fluid volumes in severely burned patients using ascorbic acid administration. **Arch Surg** 2000; 135:326–31.
- [47] Gadek JE, DeMichele SJ, Karlstad MD. Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, g-linolenic acid, and antioxidants in patients with acute respiratory distress syndrome. **Crit Care Med** 1999;27:1409–20.
- [48] Goeters C, Wenn A, Mertes N. Parenteral L-alanyl-L-glutamine improves 6-month outcome in critically ill patients. **Crit Care Med** 2002;30:2032–7.
- [49] Griffiths RD, Allen KD, Jones C. Glutamine TPN and intensive care acquired infections. **Clin Nutr** 2000;19:42.

- [50] Houdijk APJ, Nijveldt RJ, Van Leeuwen PAM. Glutamine-enriched enteral feeding in trauma patients: Reduced infectious morbidity is not related to changes in endocrine and metabolic responses. **J Parenter Enteral Nutr** 1999; 23:52–8.
- [51] Dechelotte P, Hasselmann M, Cynober L. L-alanyl-L-glutamine dipeptide-supplemented total parenteral nutrition reduces infectious complications and glucose intolerance in critically ill patients: The French controlled, randomized, double-blind, multicenter study. **Crit Care Med** 2006; 34:598–604.
- [52] Ortolani O, Conti A, Raffaele De Gaudio A. The effect of glutathione and N-acetylcysteine on lipoperoxidative damage in patients with early septic shock. **Am J Respir Crit Care Med** 2000;161:1907–11.
- [53] Wessner B, Strasser EM, Manhart N. Supply of R-alpha-lipoic acid and glutamine to casein-fed mice influences the number of B lymphocytes and tissue glutathione levels during endotoxemia. **Wien Klin Wochenschr** 2006;118:100–7.
- [54] Tan DX, Manchester LC, Reiter RJ. Significance of melatonin in antioxidative defense system: Reactions and products. **Biol Signals Recept** 2000;9:137–59.
- [55] Crimi E, Sica V, Williams-Ignarro S. The role of oxidative stress in adult critical care. **Free Radic Biol Med** 2006;40:398–406.
- [56] Himmelfarb J. Uremic Toxicity, Oxidative Stress, and Hemodialysis as Renal Replacement Therapy. **Seminars in Dialysis** 2009;22:636–43.
- [57] Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, Daugirdas JT, Greene T, Kusek JW; Hemodialysis (HEMO) Study Group. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. **N Engl J Med** 2002; 347:2010–9.
- [58] Paniagua R, Amato D, Vonesh E, Correa-Rotter R, Ramos A, Moran J. Effects of increased peritoneal clearances on mortality rates in peritoneal dialysis:

- ADEMEX, a prospective, randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:1307–20.
- [59] Wanner C, Krane V, Marz W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005; 353:238–48.
- [60] Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009;360:1395–407.
- [61] Jamison RL, Hartigan P, Kaufman JS, Goldfarb DS, Warren SR, Guarino PD. Effect of homocysteine lowering on mortality and vascular disease in advanced chronic kidney disease and end-stage renal disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;298:1163–70.
- [62] Suki WN, Zabaneh R, Cangiano JL, Reed J, Fischer D, Garrett L. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007;72:1130–7.
- [63] Besarab A, Bolton WK, Browne JK, Egrie JC, Nissenson AR, Okamoto DM. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med* 1998;339:584–90.
- [64] Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 355:2085–98.
- [65] Vanholder R, Glorieux G, De Smet R, Lameire N. New insights in uremic toxins. *Kidney Int* 2003; 84:6–10.
- [66] Landray MJ, Wheeler DC, Lip GY, Newman DJ, Blann AD, McGlynn FJ. Inflammation, endothelial dysfunction, and platelet activation in patients with chronic kidney disease: the chronic renal impairment in Birmingham (CRIB) study. *Am J Kidney Dis* 2004;43:244–53.

- [67] Oberg BP, McMenamin E, Lucas FL, McMonagle E, Morrow J, Ikizler TA . Increased prevalence of oxidant stress and inflammation in patients with moderate to severe chronic kidney disease. **Kidney Int** 2004;65:1009–16.
- [68] Shlipak MG, Fried LF, Crump C, Bleyer AJ, Manolio TA, Tracy RP . Elevations of inflammatory and procoagulant biomarkers in elderly persons with renal insufficiency. **Circulation** 2003;107:87–92.
- [69] Annuk M, Zilmer M, Lind L, Linde T, Fellstrom B. Oxidative stress and endothelial function in chronic renal failure. **J Am Soc Nephrol** 2001; 12:2747–52.
- [70] Bolton CH, Downs LG, Victory JG, Dwight JF, Tomson CR, Mackness MI. Endothelial dysfunction in chronic renal failure: roles of lipoprotein oxidation and pro-inflammatory cytokines. **Nephrol Dial Transplant** 2001;16:1189–97.
- [71] Mezzano D, Pais EO, Aranda E, Panes O, Downey P, Ortiz M. Inflammation, not hyperhomocysteinemia, is related to oxidative stress and hemostatic and endothelial dysfunction in uremia. **Kidney Int** 2001; 60:1844–50.
- [72] Witko-Sarsat V, Friedlander M, Nguyen Khoa T, Capeillere-Blandin C, Nguyen AT, Canteloup S. Advanced oxidation protein products as novel mediators of inflammation and monocyte activation in chronic renal failure. **J Immunol** 1998; 161:2524–32.
- [73] Simmons EM, Langone A, Sezer MT, Vella JP, Recupero P, Morrow JD. Effect of renal transplantation on biomarkers of inflammation and oxidative stress in end-stage renal disease patients. **Transplantation** 2005; 79:914–9.
- [74] Okamura DM, Himmelfarb J. Tipping the redox balance of oxidative stress in fibrogenic pathways in chronic kidney disease. **Pediatr Nephrol** 2009.
- [75] Lambeth JD. NOX enzymes and the biology of reactive oxygen. **Nat Rev Immunol** 2004;4:181–9.
- [76] Bedard K, Krause H. The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: physiology and pathophysiology. **Physiol Rev** 2007;87:245–313.

- [77] Beckman JS, Beckman TW, Chen J, Marshall PA, Freeman BA. Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87:1620–4.
- [78] Eiserich JP, Hristova M, Cross CE, Jones AD, Freeman BA, Halliwell B. Formation of nitric oxide-derived inflammatory oxidants by myeloperoxidase in neutrophils. *Nature* 1998;391:393–7.
- [79] Porubsky S, Schmid H, Bonrouhi M, Kretzler M, Malle E, Nelson PJ. Influence of native and hypochlorite-modified low-density lipoprotein on gene expression in human proximal tubular epithelium. *Am J Pathol* 2004;164: 2175–87.
- [80] Den Hertog J, Groen A, van der Wijk T. Redox regulation of protein tyrosine phosphatases. *Arch Biochem Biophys* 2005;434:11–5.
- [81] Groen A, Lemeer S, van der Wijk T, Overvoorde J, Heck AJ, Ostman A. Differential oxidation of protein-tyrosine phosphatases. *J Biol Chem* 2005;280:10298–304.
- [82] Himmelfarb J, Stenvinkel P, Ikizler TA, Hakim RM. The elephant in uremia: oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney Int* 2002;62:1524–38.
- [83] Scholze A, Rinder C, Beige J, Riezler R, Zidek W, Tepel M. Acetylcysteine reduces plasma homocysteine concentration and improves pulse pressure and endothelial function in patients with end-stage renal failure. *Circulation* 2004; 109:369–74.
- [84] Van Remmen H, Salvador C, Yang H, Huang TT, Epstein CJ, Richardson A. Characterization of the antioxidant status of the heterozygous manganese superoxide dismutase knockout mouse. *Arch Biochem Biophys* 1999; 363:91–7.
- [85] Folz RJ, Guan J, Seldin MF, Oury TD, Enghild JJ, Crapo JD. Mouse extracellular superoxide dismutase: primary structure, tissue-specific gene expression,

- chromosomal localization, and lung in situ hybridization. **Am J Respir Cell Mol Biol** 1997;17:393–403.
- [86] Gongora MC, Lob HE, Landmesser U, Guzik TJ, Martin WD, Ozumi K. Loss of extracellular superoxide dismutase leads to acute lung damage in the presence of ambient air: a potential mechanism underlying adult respiratory distress syndrome. **Am J Pathol** 2008; 173:915–26.
- [87] Pryor WA. Oxidative stress status: OSS, BOSS, and “Wild Bill” Donovan. **Free Radic Biol Med** 1999; 27:1135–6.
- [88] De Zwart LL, Meerman JH, Commandeur JN, Vermeulen NP. Biomarkers of free radical damage applications in experimental animals and in humans. **Free Radic Biol Med** 1999; 26:202–26.
- [89] Stenvinkel P. Malnutrition and chronic inflammation as risk factors for cardiovascular disease in chronic renal failure. **Blood Purif** 2001;19:143–51.
- [90] Arici M, Walls J. End-stage renal disease, atherosclerosis, and cardiovascular mortality: is C-reactive protein the missing link? **Kidney Int** 2001; 59:407–14.
- [91] Chertow GM, Soroko SH, Paganini EP, Cho KC, Himmelfarb J, Mehta RL. Mortality after acute renal failure: models for prognostic stratification and risk adjustment. **Kidney Int** 2006; 70:1120–6.
- [92] Ikizler TA, Wingard RL, Harvell J, Shyr Y, Hakim RM. Association of morbidity with markers of nutrition and inflammation in chronic hemodialysis patients: a prospective study. **Kidney Int** 1999;55:1945–51.
- [93] Stenvinkel P, Barany P, Heimbürger O, Pecoits-Filho R, Lindholm B. Mortality, malnutrition, and atherosclerosis in ESRD: what is the role of interleukin-6? **Kidney Int** 2002;80:103–8.
- [94] Lindholm B, Heimbürger O, Stenvinkel P. What are the causes of protein-energy malnutrition in chronic renal insufficiency? **Am J Kidney Dis** 2002;39:422–5.

- [95] Pecoits-Filho R, Barany P, Lindholm B, Heimbürger O, Stenvinkel P. Interleukin-6 is an independent predictor of mortality in patients starting dialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1684–8.
- [96] Chawla LS, Seneff MG, Nelson DR, Williams M, Levy H, Kimmel PL. Elevated plasma concentrations of IL-6 and elevated APACHE II score predict acute kidney injury in patients with severe sepsis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:22–30.
- [97] Bologa RM, Levine DM, Parker TS, Cheigh JS, Serur D, Stenzel KH. Interleukin-6 predicts hypoalbuminemia, hypocholesterolemia, and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998;32:107–14.
- [98] Jung HH, Choi DH, Lee SH. Serum malondialdehyde and coronary artery disease in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2004;24:537–42.
- [99] McCullough PA, Li S, Jurkowitz CT, Stevens L, Collins AJ, Chen SC. Chronic kidney disease, prevalence of premature cardiovascular disease, and relationship to short-term mortality. *Am Heart J* 2008; 156:277–83.
- [100] Carolyn M, Feltes Jennifer, Van Eyk, Hamid Rabb. Distant-Organ Changes after Acute Kidney Injury. *Nephron Physiol* 2008;109:80–4.
- [101] Miyazawa S, Watanabe H, Miyaji C, Hotta O, Abo T. Leukocyte accumulation and changes in extra-renal organs during renal ischemia reperfusion in mice. *J Lab Clin Med* 2002;139: 269 -78.
- [102] Kim do J, Park SH, Sheen MR, Jeon US, Kim SW, Koh ES. Comparison of experimental lung injury from acute renal failure with injury due to sepsis. *Respiration* 2006;73: 815–24.
- [103] Tokuyama H, Kelly DJ, Zhang Y, Gow RM, Gilbert RE. Macrophage infiltration and cellular proliferation in the non-ischemic kidney and heart following prolonged unilateral renal ischemia. *Nephron Physiol* 2007;106:54–62.
- [104] Kramer AA, Postler G, Salhab KF, Mendez C, Carey LC, Rabb H. Renal ischemia/reperfusion leads to macrophage-mediated increase in pulmonary vascular permeability. *Kidney Int* 1999;55:2362–7.

- [105] Zarbock A, Schmolke M, Spieker T, Jurk K, Van Aken H, Singbartl K. Acute uremia but not renal inflammation attenuates aseptic acute lung injury: a critical role for uremic neutrophils. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:3124–31.
- [106] Kelly KJ. Distant effects of experimental renal ischemia/reperfusion injury. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1549–58.
- [107] Molls RR, Savransky V, Liu M, Bevans S, Mehta T, Tuder RM. Keratinocyte-derived chemokine is an early biomarker of ischemic acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006;290:1187–93.
- [108] Hoke TS, Douglas IS, Klein CL, He Z, Fang W, Thurman JM. Acute renal failure after bilateral nephrectomy is associated with cytokine-mediated pulmonary injury. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:155–64.
- [109] Liu M, Liang Y, Chigurupati S, Lathia JD, Pletnikov M, Sun Z. Acute kidney injury leads to inflammation and functional changes in the brain. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1360–70.
- [110] Welborn MB, Moldawer LL, Seeger JM, Minter RM, Huber TS. Role of endogenous interleukin-10 in local and distant organ injury after visceral ischemia-reperfusion. *Shock* 2003;20:35–40.
- [111] Tracz MJ, Juncos JP, Croatt AJ, Ackerman AW, Grande JP, Knutson KL. Deficiency of heme oxygenase-1 impairs renal hemodynamics and exaggerates systemic inflammatory responses to renal ischemia. *Kidney Int* 2007;72:1073–80.
- [112] Serteser M, Koken T, Kahraman A, Yilmaz K, Akbulut G, Dilek ON. Changes in hepatic TNF-alpha levels, antioxidant status, and oxidation products after renal ischemia/reperfusion injury in mice. *J Surg Res* 2002;107:234–240.
- [113] Vanholder R, Ringgoir S, Dhondt A, Hakim R. Phagocytosis in uremic and hemodialysis patients : A prospective and cross sectional study. *Kidney Int* 1991;39:320-7.

- [114] Ward RA, McLeish KR. Polymorphonuclear leukocyte oxidative burst is enhanced in patients with chronic renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 1995;5:1697-702.
- [115] Alexiewicz JM, Smogorzewski M, Klin M, Akmal M, Massry SG. Effect of treatment of hemodialysis patients with nifedipine on metabolism and function of polymorphonuclear leukocytes. *Am J Kidney Dis* 1995;25:440-4.
- [116] Haag-Weber M, Mai B, Deppisch R, Gohl H, Horl WH. Studies of biocompatibility of different dialyzer membrane : Role of complement system, intracellular calcium and inositol-triphosphate. *Clin nephrol* 1994;41:245-51.
- [117] Haag-Weber M, Schollmeyer P, Horl WH. Granulocyte activation during hemodialysis in the absence of complement activation : Inhibition by calcium channel blockers. *Eur J Clin Invest* 1988;18:380-5.
- [118] Kaplow LS, Goffinet JA. Profound neutropenia during the early phase of hemodialysis. *JAMA* 1968;203:133-5.
- [119] Woffindin C, Hoenich NA, Matthews JNS. Cellulose-based haemodialysis membranes: biocompatibility and functional performance compared. *Nephrol Dial Transplant* 1992;7:340-5.
- [120] Ward RA, Schaefer RM, Falkenhagen D. Biocompatibility of a new high-permeability modified cellulose membrane for haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8:47-53.
- [121] Martin-Malo A, Castillo D, Castro M. Biocompatibility of dialysis membranes: a comparative study. *Nephrol Dial Transplant* 1991;2:55-8.
- [122] Craddock PR, Fehi J, Dalmaso AP, Brigham KL, Jacob HS. Hemodialysis leukopenia. *J Clin Invest* 1977;59: 879-88.
- [123] Craddock PR, Hammerschmidt D, White JG, Dalmaso AP, Jacob HS. Complement (C5a)-induced granulocyte aggregation in vitro. *J Clin Invest* 1977;60:260-4.


- [124] Arnaout MA, Hakim RM, Todd RF, Dana N, Colten HR. Increased expression of an adhesion-promoting surface glycoprotein in the granulocytopenia of hemodialysis. **N Engl J Med** 1985;312:457–62.
- [125] Himmelfarb J, Zaoui P, Hakim R. Modulation of granulocyte LAM-1 and MAC-1 during dialysis—a prospective, randomized controlled trial. **Kidney Int** 1992; 41: 388–95.
- [126] Alvarez V, Pulido R, Campanero MR, Paraiso V, de Landa-zuri MO. Differentially regulated cell surface expression of leukocyte adhesion receptors on neutrophils. **Kidney Int** 1991;40: 899–905.
- [127] Carlos TM, Harlan JM. Leukocyte-endothelial adhesion molecules. **Blood** 1994;7:2068–101.
- [128] Hakim RM. Clinical implications of hemodialysis membrane biocompatibility. **Kidney Int** 1993;44:484–94.
- [129] Kolb G, Hoffken H, Müller T, Havemann K, Joseph K, Lange H. Kinetics of pulmonary leukocyte sequestration in man during hemodialysis with different membrane-types. **Int J Artif Organs** 1990;13:729–36.
- [130] Schaefer RM, Becker W, Denek L, Heidland A. Sequestration of ¹¹¹Indium-labelled granulocytes into the lung during haemodialysis. **J Nephrol** 1990;4:235–9.
- [131] De Backer WZ, Verpooten GA, Borgonjon DJ, Vermeire PA, Lins RR, De Broe ME. Hypoxemia during hemodialysis: effects of different membranes and dialysate compositions. **Kidney Int** 1983;23:738–43.
- [132] Grooteman MPC, Nube´ MJ, Bos JC, van Limbeek J, Schoolt M, van Houte AJ. Ex vivo elution of dialyzers. **Blood Purif** 1996;14:421–30.
- [133] Grooteman MPC, Nube´ MJ, van Houte AY, Schoolt M, van Limbeek J. Granulocyte sequestration in dialyzers, a comparative study of three different membranes. **Nephrol Dial Transplant** 1995;10:1859–64.
- [134] Horl WH, Riegel W, Schollmeyer P. Plasma levels of main granulocyte components in patients dialyzed with polycarbonate and cuprophan membranes. **Nephron** 1987;45:272–6.

- [135] Bohler J, Donauer J, Birmelin M, Schollmeyer P, Horl WH. Mediators of complement-independent granulocyte activation during haemodialysis: role of calcium, prostaglandins and leukotrienes. **Nephrol Dial Transplant** 1993;8:1359–65.
- [136] Haag-Weber M, Schollmeyer P, Horl WH. Granulocyte activation during haemodialysis in the absence of complement activation: inhibition by calcium channel blockers. **Eur J Clin Invest** 1988;18:380–5.
- [137] Bohler J, Schollmeyer P, Dressel B, Dobos G. Reduction of granulocyte activation during hemodialysis with regional citrate anticoagulation : Dissociation of complement activation and neutrophil from neutrophil degranulation. **J Am Soc Nephrol** 1996;7:234-41.
- [138] Bos JC, Grooteman MPC, van Houte AJ, School M, van Limbeek J, Nube MJ. Low polymorphonuclear cell degranulation during citrate anticoagulation: a comparison between citrate and heparin dialysis. **Nephrol Dial Transplant** 1997;12:1387-93.
- [139] Gritters M, Grooteman MPC, Schoorl M. Citrate anticoagulation abolishes degranulation of polymorphonuclear cells and platelets and reduces oxidative stress during hemodialysis. **Nephrol Dial Transplant** 2006;21:153-9.
- [140] Polanska K, Opatrny K, Rokyta R, Krouzecky A, Vit L. Effect of Regional Citrate Anticoagulation on Thrombogenicity and Biocompatibility During CVVHDF. **Renal Failure** 2006;28:107–18.
- [141] Sarnak MJ, Jaber BL. Mortality caused by sepsis in patients with end-stage renal disease compared with the general population. **Kidney Int** 2000; 58: 1758–64.
- [142] Cohen G, Haag-Weber M. Immune dysfunction in uremia. **Kidney Int** 1997;52:S79–S82.
- [143] Whyte MK, Meagher LC, MacDermot J, Haslett C. Impairment of function in aging neutrophils is associated with apoptosis. **J Immunol** 1993;150:5124–34.

- [144] Cendoroglo M, Jaber BL, Balakrishnan VS, Perianayagam M, King AJ, Pereira BJ. Neutrophil apoptosis and dysfunction in uremia. **J Am Soc Nephrol** 1999;10: 93–100.
- [145] Sardenberg C, Suassuna P, Andreoli MCC, Watanabe R, Dalboni MA. Effects of uraemia and dialysis modality on polymorphonuclear cell apoptosis and function. **Nephrol Dial Transplant** 2006;21:160–5.
- [146] Arnhold J. Properties, functions, and secretion of human myeloperoxidase. **Biochemistry (Mosc)** 2004;69:4-9.
- [147] Maruyama Y, Lindholm B, Stenvinkel P. Inflammation and oxidative stress in ESRD—The role of myeloperoxidase. **J Nephrol** 2004;17:72-6.
- [148] Reeves EP, Nagl M, Godovac-Zimmermann J, Segal AW: Reassessment of the microbicidal activity of reactive oxygen species and hypochlorous acid with reference to the phagocytic vacuole of the neutrophil granulocyte. **J Med Microbiol** 2003;52:643-51.
- [149] Hallgren R, Venge P, Danielson BG : Neutrophil and eosinophil degranulation during hemodialysis are mediated by the dialysis membrane. **Nephron** 1982; 32:329-34.
- [150] Riegel W, Leverenz K, Schollmeyer P, Wilms H, Hörl WH: Plasma levels of main granulocyte components during hemodialysis: Effects of immunosuppression. **Nephron** 1987;46:161-6.
- [151] Hörl WH, Feinstein EI, Wanner C, Frischmuth N, Gosele A, Massry SG: Plasma levels of main granulocyte components during hemodialysis. Comparison of new and reused dialyzers. **Am J Nephrol** 1990;10:53-7.
- [152] Hörl WH, Riegel W, Schollmeyer P, Rautenberg W, Neumann S: Different complement and granulocyte activation in patients dialyzed with PMMA dialyzers. **Clin Nephrol** 1986;25:304-7.
- [153] Wu CC, Chen JS, Wu WM : Myeloperoxidase serves as a marker of oxidative stress during single haemodialysis session using two different biocompatible membranes. **Nephrol Dial Transplant** 2005;20:1134-9.

- [154] Malle E, Waeg G, Schreiber R, Grone EF, Sattler W, Grone HJ: Immunohistochemical evidence for the myeloperoxidase/H₂O₂/halide system in human atherosclerotic lesions: Colocalization of myeloperoxidase and hypochlorite modified proteins. **Eur J Biochem** 2000;267:4495-503.
- [155] Baldus S, Eiserich JP, Mani A : Endothelial transcytosis of myeloperoxidase confers Specificity to vascular ECM proteins as targets of tyrosine nitration. **J Clin Invest** 2001;108:1759-70.
- [156] Eiserich JP, Baldus S, Brennan ML: Myeloperoxidase, a leukocyte-derived vascular NO oxidase. **Science** 2002;296:2391-4.
- [157] Zhang C, Yang J, Jacobs JD, Jennings LK: Interaction of myeloperoxidase with vascular NAD(P)H oxidase derived reactive oxygen species in vasculature: Implications for vascular diseases. **Am J Physiol Heart Circ Physiol** 2003; 285:2563-72.
- [158] Daphna EM, Michaela S, Eynat P, Irit A, Rimon S: Association of myeloperoxidase with heparin: Oxidative inactivation of proteins on the surface of endothelial cells by the bound enzyme. **Mol Cell Biochem** 1998;183:55-61.
- [159] Powell AK, Yates EA, Fernig DG, Turnbull JE: Interactions of heparin/heparin sulfate with proteins: Appraisal of structural factors and experimental approaches. **Glycobiology** 2004;14:17-30.
- [160] Naumnik B, Borawski J, Mysliwiec M: Different effects of enoxaparin and unfractionated heparin on extrinsic blood coagulation during haemodialysis. **Nephrol Dial Transplant** 2003;18:1376-82.
- [161] Robert A. Matthijsen, Dennis Huugen, Nicole T. Hoebbers, Bart de Vries, Carine J. Peutz-Kootstra, et al. Myeloperoxidase Is Critically Involved in the Induction of Organ Damage after Renal Ischemia Reperfusion. **Am J Pathol** 2007;171:1743–52.
- [162] Nicholls SJ, Hazen SL. Myeloperoxidase and cardiovascular disease. **Arterioscler Thromb Vasc Biol** 2005;25:1102–11.

- [163] Baldus S, Heeschen C, Meinertz T, Zeiher AM, Eiserich JP, Münzel T; CAPTURE Investigators. Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes. **Circulation** 2003;108:1440–5.
- [164] Borawski J. Myeloperoxidase as a marker of hemodialysis biocompatibility and oxidative stress: The underestimated modifying effects of heparin. **Am J Kidney Dis** 2006;47:37–41.
- [165] Kalantar-Zadeh K, Balakrishnan VS. The kidney disease wasting: Inflammation, oxidative stress, and diet-gene interaction. **Hemodial Int** 2006;10:315–25.
- [166] Kalantar-Zadeh K, Brennan ML, Hazen SL. Serum myeloperoxidase and mortality in maintenance hemodialysis patients. **Am J Kidney Dis** 2006;48:59–68.
- [167] Honda H, Ueda M, Kojima S, Mashiba S, Hirai Y, Hosaka N, et al. Assessment of Myeloperoxidase and Oxidative α_1 -Antitrypsin in Patients on Hemodialysis. **Clin J Am Soc Nephrol** 2009;4:142–51.
- [168] Sima SF, Alberto DR, Pedro AG, CristinaEG, GabrielaBP. Role of Myeloperoxidase as Predictor of Systemic Inflammatory Response Syndrome in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction After Primary Percutaneous Coronary Intervention. **Am J Cardiol** 2009;104:634–7.
- [169] Machin D, Campbell MJ, Fayers PM, Alain PY. **Sample size tables for clinical studies**, second edition 1997;24-5.



ภาคผนวก (Appendices)

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ก (Appendix A)

เอกสารชี้แจงข้อมูลแก่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย (Research Subject Information Sheet)

ข้อมูลสำหรับผู้ป่วยหรือผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

ท่านได้รับเชิญเข้าร่วมโครงการวิจัยเรื่อง เปรียบเทียบการหลังกรองของเม็ดเลือดขาว ชนิดนิวโตรฟิลระหว่างกลุ่มที่ได้ซิเตรดและเฮปารินในการฟอกเลือดอย่างต่อเนื่อง (Comparison Effects of Heparin and Regional Citrate Anticoagulation on Polymorphonuclear Cell Degranulation in Continuous Venovenous Hemofiltration)

แพทย์ผู้ทำการวิจัยชื่อ

แพทย์หญิง อรอนงค์ เจียรสุจิตวิมล

สาขาวิชาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ที่ทำงาน หน่วยโรคไต ตึกกสิกรไทยชั้น 2 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

โทรศัพท์ติดต่อ 0-2256-4321 มือถือ 089-1700470

อาจารย์ที่ปรึกษา

อาจารย์ นายแพทย์ ชจร ตีรณธนากุล

ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมชาย เอี่ยมอ่อง

สาขาวิชาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

ศึกษาผลลดการหลังกรองของนิวโตรฟิลในตัวกรองขณะทำการฟอกเลือดอย่างต่อเนื่อง (CVVH) ของซิเตรด (citrate) เทียบกับเฮปาริน (heparin) ซึ่งสารทั้งสองใช้ป้องกันการเกิดลิ่มเลือดในตัวกรอง

วิธีการที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยจะได้รับการซักประวัติ ตรวจร่างกายอย่างละเอียด เมื่อเข้าเกณฑ์ที่สามารถเข้าร่วมการศึกษาและไม่มีข้อห้ามของการศึกษา จะแบ่งผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษากเป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มที่ได้ซิเตรด (regional citrate anticoagulation) และ กลุ่มที่ได้เฮปาริน (heparin anticoagulation) ขณะทำการฟอกเลือดอย่างต่อเนื่อง (CVVH) โดยอุปกรณ์และการดูแลในการฟอกเลือดอย่างต่อเนื่องเหมือนกันทั้ง 2 กลุ่ม มีการเจาะเลือดผ่านทางวงจรการฟอกเลือดทุก 6 ชั่วโมง เพื่อส่งตรวจดูค่าเกลือแร่ชนิดโซเดียม โพแทสเซียม คลอไรด์ ไบคาร์บอเนต แคลเซียม และ

สารที่หลังจากเม็ดเลือดชนิดนิวโทรฟิล โดยใช้ปริมาณเลือดครั้งละ 30 cc เพิ่มจากปกติครั้งละ 15 cc ในวันแรก และใช้ปริมาณเลือดครั้งละ 15 cc ตามปกติในวันต่อไปจนกว่าจะหยุดการฟอกเลือด โดยปกติวงจรการฟอกเลือดจะเปลี่ยนทุก 3 วัน ในการปรับเปลี่ยนสูตรน้ำยาที่ใช้ในการฟอกเลือดจะประเมินด้วยแพทย์เฉพาะทาง (โรคไต) เท่านั้น

ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยจะได้รับอุปกรณ์ตัวกรองชนิดสังเคราะห์ที่มีคุณสมบัติการกรองของเสียที่ดีมากในการฟอกเลือดและค่าตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นที่นอกเหนือจากการส่งตรวจตามปกติ โดยไม่เสียค่าใช้จ่ายเพิ่มจากผู้ป่วยอื่นที่ไม่ได้เข้ารับการการศึกษา

ความรับผิดชอบของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

เพื่อให้งานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จ จึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่ต้องได้รับความร่วมมือจากท่าน โดยผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยจะต้องทำการฟอกเลือดอย่างต่อเนื่องเป็นเวลาอย่างน้อย 24 ชั่วโมง หรือจนกว่าวงจรอุดตัน และต้องส่งเลือดตามเวลาที่กำหนดไว้คือ ทุก 6 ชั่วโมง

ความเสี่ยงที่อาจได้รับ

การได้รับซิเตรต (citrate) อาจทำให้เกิดภาวะเลือดเป็นกรด, เลือดเป็นด่าง, แคลเซียมต่ำ, แมกนีเซียมต่ำ, โซเดียมสูงได้ ยังไม่มีการใช้ในประเทศไทยอย่างแพร่หลาย แต่มีข้อมูลการใช้ซิเตรต (citrate) ในต่างประเทศมานานหลายสถาบันโดยมีการใช้ขนาด citrate ที่ต่างกัน ปริมาณ citrate ที่ใช้ในการศึกษานี้อ้างอิงจากของ Dr .Towani , Alabama university ซึ่งขนาดที่ใช้ค่อนข้างต่ำเมื่อเทียบกับของสถาบันอื่น จึงสามารถใช้ได้อย่างปลอดภัย และมีการเจาะเลือดทุก 6 ชั่วโมง ทำให้สามารถตรวจพบและแก้ไขภาวะเกลือแร่ผิดปกติได้อย่างรวดเร็ว ส่วนภาวะเลือดออกผิดปกติในร่างกายผู้ป่วยนั้นเกิดขึ้นน้อยมากเพราะแคลเซียมที่ต่ำมีผลเฉพาะในวงจรเท่านั้น มีการเติมแคลเซียมก่อนเข้าสู่ร่างกายผู้ป่วยทำให้แคลเซียมในร่างกายอยู่ในเกณฑ์ปกติ

ในกลุ่มที่ได้รับเฮปาริน (heparin) อาจมีภาวะเลือดออกได้เนื่องจากมีเฮปาริน (heparin) ส่วนหนึ่งเข้าสู่ร่างกายผู้ป่วย แต่อย่างไรก็ตามมีการส่งตรวจ PTT ทุก 6 ชั่วโมง และมีการเฝ้าระวังการเกิดภาวะเลือดออกตลอดเวลาในขณะที่อยู่ในหอผู้ป่วยวิกฤต

ประโยชน์ที่อาจได้รับ

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้จะได้อุปกรณ์ตัวกรองที่ใช้ในการฟอกเลือดโดยไม่เสียค่าใช้จ่ายเพิ่ม นอกจากนั้นจะได้ประโยชน์จากการใช้ซิเตรต (citrate) และเฮปาริน (heparin) คืออายุของวงจรฟอกเลือดยาวนานไม่ต้องเปลี่ยนบ่อย ซึ่งทั้ง 2 วิธีมีอายุของวงจรไม่แตกต่างกันแต่

ยาวนานกว่าการใช้ยาแก้ลิ่มเลือดอย่างชัดเจน อีกทั้งการใช้ยาแก้ลิ่มเลือดอาจมีการปนเปื้อนของเชื้อโรคขณะล้างวงจร ซึ่งการใช้ซิเตรต (citrate) และเฮปาริน (heparin) จะไม่มีการล้างวงจรด้วยน้ำเกลือ สามารถลดการปนเปื้อนของเชื้อโรคได้และในกลุ่มที่ใช้ซิเตรต (citrate) อาจได้รับผลที่ต้องการศึกษาคือ ลดการหลังแทรนูลของนิวโทรฟิลในตัวกรอง ทำให้มีนิวโทรฟิลที่มีประสิทธิภาพสามารถกำจัดเชื้อโรคในร่างกายผู้ป่วยดีขึ้น แต่ไม่ได้ยืนยันผลการรักษาว่าอาการของผู้ป่วยจะดีขึ้นจากการฟอกเลือดอย่างต่อเนื่องด้วยการใช้วิธีทั้งสอง เนื่องจากอาการของผู้ป่วยจะดีขึ้นหรือไม่ขึ้นกับปัจจัยอื่นอีกหลายประการ

คำชี้แจงเกี่ยวกับสิทธิของผู้ป่วย

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ หากท่านไม่สมัครใจจะเข้าร่วมการศึกษาแล้ว ท่านสามารถถอนตัวได้ตลอดเวลา การขอถอนตัวจากโครงการวิจัยจะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาโรคของท่านแต่อย่างใด

แพทย์ผู้ทำวิจัยอาจถอนท่านออกจากการเข้าร่วมการวิจัย เพื่อเหตุผลด้านความปลอดภัยของท่าน หรือเมื่อผู้สนับสนุนการวิจัยยุติการดำเนินงานวิจัย หรือในกรณีที่ท่านไม่ปฏิบัติตามระเบียบวิธีวิจัย

ท่านไม่จำเป็นต้องเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เพื่อประโยชน์ในการรักษาโรคที่ท่านเป็นอยู่ เนื่องจากมีแนวทางการรักษาอื่น ๆ หลายแบบสำหรับรักษาโรคของท่านได้ ดังนั้นจึงควรปรึกษาแพทย์ผู้ให้การรักษาท่านก่อนตัดสินใจ

ข้อมูลนี้อาจนำไปสู่การเปิดเผยตัวของท่าน จะได้รับการปกปิดและจะไม่เปิดเผยแก่สาธารณชน ในกรณีที่ผลการวิจัยได้รับการตีพิมพ์ ชื่อและที่อยู่ของท่านจะต้องได้รับการปกปิดอยู่เสมอ โดยจะใช้เฉพาะรหัสประจำโครงการวิจัยของท่าน

หากท่านไม่ได้รับการชดเชยอันควรต่อการบาดเจ็บหรือเจ็บป่วยที่เกิดขึ้นโดยตรงจากการวิจัย หรือท่านมีข้อปัญหาทางด้านจริยธรรมการวิจัย สามารถร้องเรียนได้ที่คณะกรรมการการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตึกอานันท์มหิตลชั้น 3 โรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์ ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพมหานคร 10330 โทร 0-2256-4455 ต่อ 14,15 ในเวลาราชการ

ขอขอบคุณในการร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้

หนังสือแสดงความยินยอมการเข้าร่วมในโครงการวิจัย

การวิจัยเรื่อง เปรียบเทียบการหลังแกรนูลของเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโตรฟิลระหว่างกลุ่มที่ได้ซีเตรดและเฮปารินในการฟอกเลือดอย่างต่อเนื่อง (Comparison Effects of Heparin and Regional Citrate Anticoagulation on Polymorphonuclear Cell Degranulation in Continuous Venovenous Hemofiltration)

ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว _____ เป็น _____
 ของผู้ป่วยชื่อ _____ ได้อ่านรายละเอียดจากเอกสารข้อมูลสำหรับ
 ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยที่แนบมา และข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการทำวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมถึงประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัย และแนวทางรักษาโดยวิธีอื่นอย่างละเอียด โดยผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่างๆ ด้วยความเต็มใจไม่ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผล และการบอกเลิกการเข้าร่วมวิจัยนี้ จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่นๆที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับต่อไป

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่า ข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อ จะผ่านกระบวนการต่างๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การวิเคราะห์ และการรายงานเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิทยาศาสตร์ รวมทั้งข้อมูลทางการแพทย์ในอนาคตหรือการวิจัยทางด้านเภสัชศาสตร์ เท่านั้น

ข้าพเจ้ายินดีลงนามในใบยินยอมนี้เพื่อเข้าร่วมการวิจัยด้วยความเต็มใจ

_____ ลงนามผู้ยินยอม

(_____) ชื่อตัวบรรจง

วันที่ _____

_____ ลงนามผู้ทำวิจัย

(_____) ชื่อตัวบรรจง

วันที่ _____

_____ ลงนามพยาน

(_____) ชื่อตัวบรรจง

วันที่ _____

ภาคผนวก ข (Appendix B)

แบบเก็บข้อมูลผู้ป่วย

ID_____

 Citrate Heparin

เพศ_____อายุ_____

date_____

date admission _____ date admission in ICU _____

weight_____height_____BMI_____

diagnosis_____ sepsis cardiovascular other

cause of renal failure_____

 endotracheal intubation and ventilator inotropic drug_____dose ก่อนทำ CVWH_____

APACHE II score_____

Date of last CVWH or HD_____

Date start CVWH Heparin_____

TSC_____

Day (stay in ICU)_____

Result discharge dead Cause of dead_____

___ Dead in 7 d หลัง CVWH

___ Dead in 14 d หลัง CVWH

___ Dead in 30 d หลัง CVWH

___ Dead in 60 d หลัง CVWH

___ Dead in 90 d หลัง CVWH

Before CVWH Bleeding ClottingDuring CVWH Bleeding Clotting at_____hr

Circuit survival _____hr

During CVWH PRC transfusion Plt transfusion FFP transfusionAmount of extra 7.5 % NaHCO₃ _____/ d

PTT											
Postfilter											
PTT											
Alb											



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

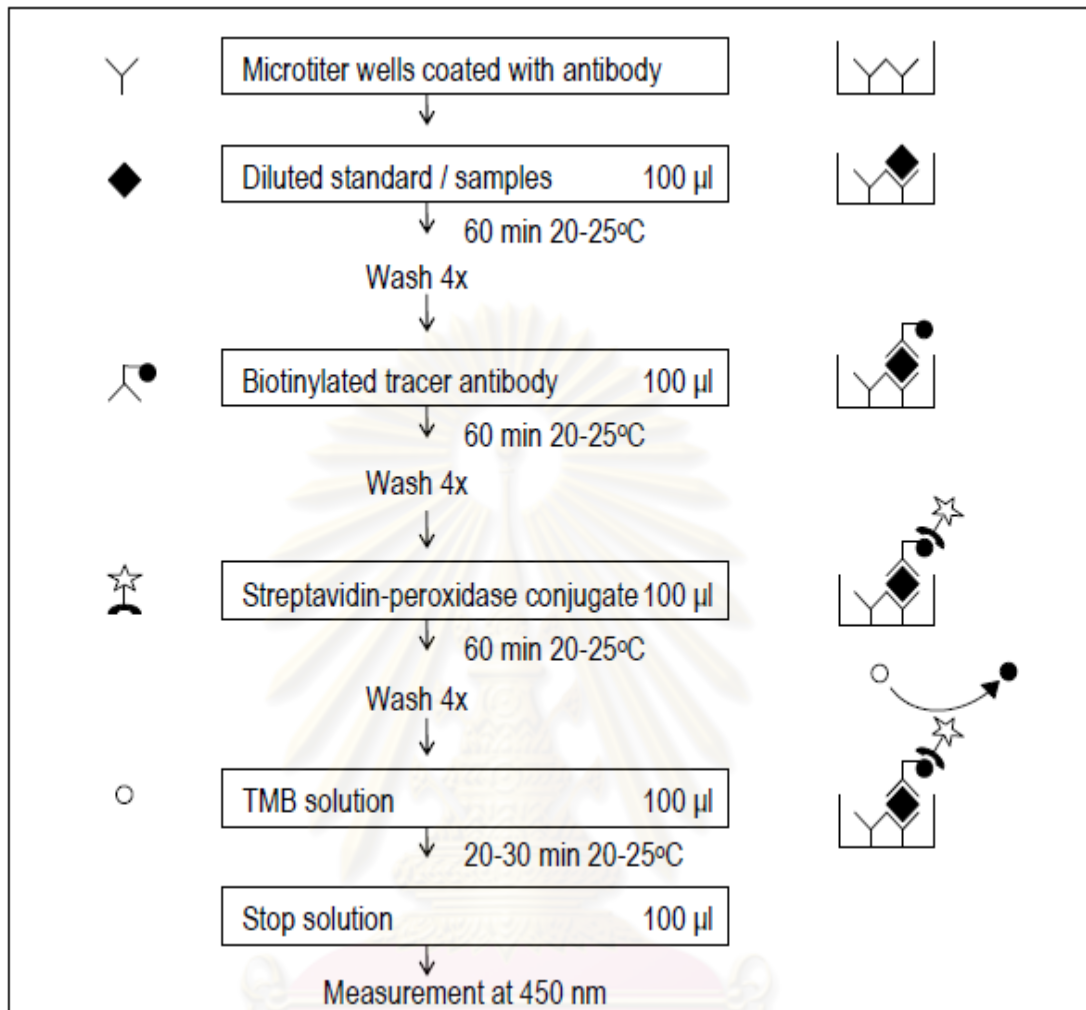
ภาคผนวก ค (Appendix C)

แสดงวิธีการตรวจระดับ MPO ด้วยวิธี ELISA (KIT ของบริษัท Biovendor)

หลังเก็บเลือดจากผู้ป่วย เลือดจะถูกปั่นเก็บ serum ที่อุณหภูมิ -70 องศาเซลเซียส และนำออกมาไว้ที่อุณหภูมิห้อง (ประมาณ 25 องศาเซลเซียส) ประมาณ 15 นาทีก่อนทำการตรวจ

ขั้นตอนการตรวจ

1. ใส่ 100 μ l ของ standard, samples, หรือ controls ในหลุมต่างๆ บน plate
2. ปิด plate ด้วย adhesive cover ต่อจากนั้น incubate 1 ชั่วโมงที่อุณหภูมิห้อง
3. ล้าง plates 4 ครั้งด้วย wash buffer
4. ใส่ 100 μ l ของ diluted tracer ลงในแต่ละหลุม
5. ปิด plate ด้วย adhesive cover ต่อจากนั้น incubate 1 ชั่วโมงที่อุณหภูมิห้อง
6. ล้าง plates 4 ครั้งด้วย wash buffer
7. ใส่ 100 μ l ของ diluted streptavidin-peroxidase ลงในแต่ละหลุม
8. ปิด plate ด้วย adhesive cover ต่อจากนั้น incubate 1 ชั่วโมงที่อุณหภูมิห้อง
9. ล้าง plates 4 ครั้งด้วย wash buffer
10. ใส่ 100 μ l ของ TMB substrate ลงในแต่ละหลุม
11. ปิด plate ด้วย adhesive cover ต่อจากนั้น incubate 20 – 30 นาทีที่อุณหภูมิห้องในที่มืด
12. ใส่ 100 μ l ของ stop solution ปิด plate ด้วย adhesive cover ต่อจากนั้น 30 นาทีอ่านผล
13. อ่านผลโดยใช้ความถี่แสง 450 nm



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ-นามสกุล	นางสาว อรอนงค์ เจียรสุจิตวิมล	
วัน เดือน ปีเกิด	1 ธันวาคม พ.ศ. 2520	
ภูมิลำเนา	กรุงเทพมหานคร	
ประวัติการศึกษาและการทำงาน		
ชั้นมัธยมศึกษา	โรงเรียนศึกษานารี	2533 - 2537
นิสิตคณะแพทยศาสตร์	จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	2538 - 2543
แพทย์เพิ่มพูนทักษะ	โรงพยาบาลพระปกเกล้า จ.จันทบุรี	2544
แพทย์ใช้ทุนกลุ่มงานอายุรกรรม	โรงพยาบาลพระปกเกล้า จ.จันทบุรี	2545 - 2546
แพทย์ประจำบ้านอายุรศาสตร์	โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์	2547 - 2549
แพทย์ประจำกลุ่มงานอายุรกรรม	โรงพยาบาลพระปกเกล้า จ.จันทบุรี	2550
แพทย์ประจำบ้านต่อยอดสาขาวิชาโรคไต	โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์	2551 - ปัจจุบัน
ปริญญาและประกาศนียบัตร		
แพทยศาสตรบัณฑิต (เกียรตินิยมอันดับ 2)	จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	2544
วุฒิปัตรแพทย์ผู้เชี่ยวชาญสาขาอายุรศาสตร์ทั่วไป		2549
สมาชิกสมาคมวิชาชีพ		
สมาชิกราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย		
สมาชิกสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย		
สมาชิกสมาคมปลูกถ่ายอวัยวะแห่งประเทศไทย		
สมาชิกแพทยสภา		

ศูนย์วิทยุโทรพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย