การขจัดสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินในคนไทยที่ป่วยด้วยภาวะไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย โดยวิธีออนไลน์ฮีโมไดอะฟิลเตรชั่น

นาย อัญชนะ พานิช

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2546
ISBN: 974-17-4266-5
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

BETA-2 MICROGLOBULIN CLEARANCE IN END-STAGE RENAL DISEASE THAI PATIENTS BY ON-LINE HEMODIAFILTRATION

Mr. Anchana Panich

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Medicine
Department of Medicine
Faculty of Medicine
Chulalongkorn University
Academic year 2003

ISBN: 974-17-4266-5

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การขจัดสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินโดยวิธีออนไลน์ฮีโมไดอะฟิลเตรชั่นในคนไทยที่ป่วยด้วยภาวะไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย
โดย	นาย อัญชนะ พานิช
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษา	ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมชาย เอี่ยมอ่อง
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม	ศาสตราจารย์ นายแพทย์ เกรียง ตั้งสง่า

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้นับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญามหาบัณฑิต

…….. คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ ภิรมย์ กมลรัตนกุล)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

…….. ประธานกรรมการ
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ กัมมันต์ พันธุมจินดา)

…….. อาจารย์ที่ปรึกษา
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมชาย เอี่ยมอ่อง)

…….. อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ เกรียง ตั้งสง่า)

…….. กรรมการ
(อาจารย์ แพทย์หญิง สมนพร บุณยะรัตเวช สองเมือง)

…….. กรรมการ
(อาจารย์ วีนัส อุดมประเสริฐกุล)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

อัญชนะ พานิช : การขจัดสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินโดยวิธีออนไลน์ฮีโมไดอะฟิลเตรชั่นในคนไทยที่ป่วยด้วยภาวะไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย (BETA-2 MICROGLOBULIN CLEARANCE IN END-STAGE RENAL DISEASE THAI PATIENTS BY ON-LINE HEMODIAFILTRATION) อ. ที่ปรึกษา : ศ. นพ. สมชาย เอี่ยมอ่อง, อ. ที่ปรึกษาร่วม : ศ. นพ. เกรียง ตั้งสง่า ; 43 หน้า. ISBN : 974-17-4266-5.

ในภาวะไตวายเรื้อรังจะมีของเสียโมเลกุลใหญ่โดยเฉพาะอย่างยิ่ง สารเบต้าทูไมโครโกลบูลินคั่งในร่างกายและเชื่อว่าอาจก่อในเกิดความเจ็บป่วยตามมา การขจัดสารเหล่านี้ออกจากร่างกายด้วยการวิธีการฟอกเลือกในปัจจุบัน (high-flux hemodialysis) มีประสิทธิภาพต่ำ วิธีการฟอกเลือดที่เรียกว่า ออนไลน์ฮีโมไดอะฟิลเตรชั่น (On-line hemodiafiltration) สามารถขจัดสารที่มีขนาดใหญ่ได้ดีกว่า รวมถึงสารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน ยังไม่มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของการฟอกเลือดวิธีนี้ในประเทศไทย การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษากลไกการขจัดสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินโดยวิธีออนไลน์ฮีโมไดอะฟิลเตรชั่นและศึกษาขนาดของอัตราและวิธีการให้สารน้ำที่เหมาะสมในคนไทย

ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย 10 ราย เป็นชาย 5 คน หญิง 5 คน (อายุเฉลี่ย 58±14 ปี) สาเหตุของไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายจากโรคเบาหวาน 2 คน ภาวะความดันโลหิตสูง 2 คน เอส แอล อี 1 คน ภาวะทางเดินปัสสาวะอุดตัน 1 คน โรคถุงน้ำในไต 1 คน RPGN 1 คนและไม่ทราบสาเหตุ 2 คน ผลการศึกษาพบว่าการให้สารน้ำตำแหน่งหลังตัวกรองในอัตรา 125 มิลลิลิตรต่อนาที มีอัตราการขจัดของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน 124±13 มิลลิลิตรต่อนาที มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.001$) เมื่อเทียบกับการให้สารน้ำในอัตรา 75 มิลลิลิตรต่อนาที ซึ่งมีอัตราการขจัด 102±13 มิลลิลิตรต่อนาทีและมากกว่าการฟอกเลือดแบบประสิทธิภาพสูง (high-flux hemodialysis) ซึ่งมีอัตราการขจัด 45±8 มิลลิลิตรต่อนาที ($p<0.0001$) และพบว่าการขจัดที่เกิดจากการดูดซับตัวกรองไม่แตกต่างกันระหว่างการให้สารน้ำทั้งสองวิธี (48±22 และ 44±16 มิลลิลิตรต่อนาทีในอัตรา 125 และ 75 มิลลิลิตรต่อนาทีตามลำดับ, $p >0.05$)

กล่าวโดยสรุป การให้สารน้ำตำแหน่งหลังตัวกรองในอัตราประมาณ 125 มิลลิลิตรต่อนาทีมีความเหมาะสมสำหรับคนไทยที่ป่วยด้วยภาวะไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายและการขจัดของสารเบต้าทู ไมโครโกลบูลินเพิ่มขึ้นเป็นสัดส่วนกับขนาดของสารน้ำที่เพิ่มขึ้น

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาควิชา อายุรศาสตร์	ลายมือชื่อนิสิต .....
สาขาวิชา อายุรศาสตร์	ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา .....
ปีการศึกษา 2546	ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม .....

4575282630 : MAJOR MEDICINE (NEPHROLOGY)
KEY WORDS : BETA-2 MICROGLOBULIN / ON-LINE HEMODIAFILTRATION / END-STAGE RENAL DISEASE THAI PATIENTS

ANCHANA PANICH : BETA-2 MICROGLOBULIN CLEARANCE IN END-STAGE RENAL DISEASE THAI PATIENTS BY ON-LINE HEMODIAFILTRATION. THESIS ADVISOR : PROF. SOMCHAI EIAM-ONG, M.D., THESIS COADVISOR : PROF. KRIANG TUNGSAGNA, M.D. 43 pp. ISBN : 974-17-4266-5.

Retention of LMWUT including Beta-2 microglobuin (β-2 m) in hemodialysis patients could increase cardiovascular morbidity and mortality. On-line HDF could effectively remove more β-2 m than standard high-flux hemodialysis (HFHD). There are no available data of on-line HDF in Thailand.

On-line HDF was performed in 10 patients (males=5, females=5) who had received HFHD for a least 6 months. The values of β-2 m clearance when the fluid replacement rates were 75(HDF75) and 125(HDF125) ml/min were determined and compared with baseline.

There were no significant differences in basic hemodialysis data among HDF75, HDF125 and baseline groups. The values of β-2 m clearance in HDF75 were 102 ± 13 ml/min which were significantly higher than 45 ± 9 ml/min at baseline ($p<0.0001$). In HDF125, the values of β-2 m clearance were further elevated to 125 ± 14 ml/min($p<0.001$ vs HDF75; $p<0.0001$ vs baseline).

On-line HDF provides salutary β-2 m elimination, the magnitude of which is directly correlated to the rates of fluid replacement. Long-term treatment with on-line HDF would prolong survival of hemodialysis patients.

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Department Medicine Student's signature
Field of study Medicine Advisor's signature
Academic year 2003 Co-advisor's signature

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สามารถสำเร็จลุล่วงได้ด้วยดีจากความช่วยเหลืออย่างดียิ่งของบุคคลเหล่านี้ ศาสตราจารย์นายแพทย์สมชาย เอี่ยมอ่อง ซึ่งเป็นผู้ให้คำแนะนำถึงรูปแบบและแนวทางในการวิจัยให้มีความเหมาะสมและความเด่นชัด คอยติดตาม สอบถามถึงปัญหา และพร้อมให้ความช่วยเหลือในทุกด้าน ศาสตราจารย์นายแพทย์เกรียง ตั้งสง่าซึ่งเป็นผู้ชี้ให้เห็นข้อบกพร่องต่างๆ ทำให้ขั้นตอนในการวิจัยมีความสมบูรณ์กระตุ้นให้เกิดความคิดในด้านการวิจัยและพร้อมให้ความช่วยเหลือทุกด้าน อาจารย์นายแพทย์ไตรรักษ์ พิสิษฐ์กุล ซึ่งเป็นผู้มีความรอบรู้ในด้าน hemodialysis อย่างลุ่มลึกและได้ถ่ายทอดความรู้ เทคนิคการวิจัยอย่างครบถ้วน อาจารย์นายแพทย์ขจร ตีรณธนากุล ซึ่งให้คำแนะนำในด้าน hemodialysis และด้าน computer ทำให้การวิจัยสำเร็จลุล่วงด้วยดี คุณภัชนินทร์ สุนทรานุสร และเจ้าหน้าที่ประจำห้องปฏิบัติการทุกท่าน ซึ่งได้ช่วยเหลือในการตรวจสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินจำนวนตัวอย่างปริมาณมากโดยมิได้เหน็จเหนื่อย เจ้าหน้าที่หน่วยโรคไตทุกท่านซึ่งมีจิตใจเอื้อเฟื้อและได้ให้กำลังสนับสนุนการวิจัยโดยมิได้คำนึงถึงสิ่งตอบแทนจนสำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี ในท้ายที่สุดและสำคัญที่สุด ขอขอบคุณผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยทุกท่านที่ยอมสละเวลา และให้ความร่วมมือจนส่งผลให้งานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย..... ง

บทคัดย่อภาษาอังกฤษ..... จ

กิตติกรรมประกาศ..... ฉ

สารบัญ..... ช

สารบัญตาราง..... ฌ

สารบัญรูปภาพ..... ญ

บทที่

1. บทนำ..... 1

ความสำคัญและที่มาของการวิจัย..... 1

คำถามของการวิจัย..... 1

วัตถุประสงค์ของการวิจัย..... 1

สมมติฐานของการวิจัย..... 2

กรอบแนวความคิดในการวิจัย..... 2

วิธีการดำเนินงานโดยย่อ..... 2

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ..... 2

2. ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง..... 3

Uremic toxins..... 3

การขจัดโดยการแพร่ (diffusive clearance) และการขจัดโดยการพา (convective clearance)..... 3

คุณสมบัติทางกายภาพและเภสัชจลศาสตร์ของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน..... 4

ความสำคัญทางคลินิกของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน..... 6

ชนิดของการล้างไตและการขจัดสารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน..... 8

3. วิธีการวิจัย..... 21

ประชากรและตัวอย่าง..... 21

การคำนวณขนาดตัวอย่าง..... 21

การสังเกตและการวัด..... 22

การรวบรวมข้อมูล..... 23

สารบัญ (ต่อ)

หน้า

บทที่

การวิเคราะห์ข้อมูล..... 23

4. ผลการวิจัย..... 24

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย..... 24

ผลการศึกษา..... 25

5. สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ..... 31

อภิปรายผลการวิจัย..... 31

สรุปผลการวิจัย..... 34

ข้อเสนอแนะ..... 34

รายการอ้างอิง..... 35

ภาคผนวก..... 39

ก. วิธีการคำนวณการขจัดของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน..... 40

ข. วิธีการคำนวณอัตราส่วนการลดลงของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน..... 42

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์..... 43

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญตาราง

ตารางที่		หน้า
1.	แสดงคุณสมบัติในการดูดซับของชนิดตัวกรองต่างๆกัน.....	11
2.	แสดงการขจัดสารยูเรีย, ครีเอตินีนและฟอสเฟตจากการศึกษาของZehnder และคณะ.....	18
3.	แสดงประโยชน์จากการทำ on-line HDF.....	19
4.	แสดงข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา.....	24
5.	แสดงข้อมูลที่เกี่ยวกับการฟอกเลือด.....	25

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญรูปภาพ

รูปที่		หน้า
1.	กลไกการขจัดของเสียด้วยวิธีการฟอกเลือดแบบต่างๆ.....	4
2.	แบบจำลองของ three-compartment.....	5
3.	ความสัมพันธ์ระหว่างอายุที่เริ่มต้นฟอกเลือด กับระยะเวลาที่ได้รับการผ่าตัด CTS..	6
4.	ความสัมพันธ์ระหว่างระยะเวลาที่ได้รับการฟอกเลือดและจำนวนผู้ป่วยที่เป็น CTS.	7
5.	ระดับเบต้าทูไมโครโกลบูลินในพลาสมา ในผู้ป่วยที่ฟอกเลือดด้วยCuprophane hemodialysis, AN69 และ peritoneal dialysis จากการศึกษาของ Zingraff.....	8
6.	ระดับของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินที่ระยะเวลาต่างๆกันจากการศึกษาของ Locatelli (study A).....	10
7.	ระดับของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินที่ระยะเวลาต่างๆกัน จากการศึกษาของ Locatelli (study B).....	10
8.	วงจรการฟอกเลือดแบบ hemodiafiltration.....	12
9.	การให้สารน้ำแบบก่อนตัวกรอง (pre-dilution).....	13
10.	การให้สารน้ำแบบหลังตัวกรอง (post-dilution).....	13
11.	การขจัดของเสียด้วยวิธี pre- และ post-dilution ตามลำดับจากการศึกษาของ Ahrenholz.....	14
12.	ความสัมพันธ์ระหว่างขนาดของ replacement fluid กับอัตราการลดลงของระดับสารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน(reduction rate)จากการศึกษาของ Lornoy และคณะ...	15
13.	ความสัมพันธ์ระหว่างขนาดของ replacement fluid กับอัตราการขจัดสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินจากการศึกษาของ Lornoy และคณะ.....	16
14.	อัตราการลดลงของระดับสารยูเรีย และเบต้าทูไมโครโกลบูลิน จากการศึกษาของ Kerrและคณะ.....	17
15.	ระดับสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินที่ระยะเวลาต่างๆกันจากการศึกษาของWard และคณะ.....	18
16.	การขจัดสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินในการฟอกเลือดแต่ละวิธี โดยจำแนกเป็นการดูดซับ (adsorptive clearance), การพา(convective clearance) และการขจัดรวม (total clearance).....	26

สารบัญรูปภาพ (ต่อ)

รูปที่		หน้า
17.	อัตราการลดลงของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน (reduction ratio) ในการฟอกเลือดแต่ละวิธี……...	27
18.	การขจัดสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินในแต่ละชั่วโมง ……	28
19.	ค่า single-pool Kt/V ของการฟอกเลือดแต่ละวิธี……..	29
20.	การขจัดฟอสเฟตในการฟอกเลือดแต่ละวิธี……	30
21.	protein cake effect……...	32
22.	การลดลงของ sieving coefficient……..	33

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 1

บทนำ

ความสำคัญและที่มาของการวิจัย

ในการรักษาผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายด้วยการล้างไต (dialysis) จำเป็นต้องมีการประเมินความเพียงพอ เนื่องจากการล้างไตไม่เพียงพอจะทำให้มีอายุสั้นและเพิ่มความเจ็บป่วย

ในอดีตมีการใช้สารยูเรียเป็นตัวกำหนดว่า การล้างไตมีความเพียงพอหรือไม่ แต่ในระยะหลังพบว่า ยังมีสารอื่น ๆ ที่มีความสำคัญในการเกิดโรคและความเจ็บป่วยในผู้ป่วยไตวายโดยเฉพาะสารโมเลกุลใหญ่ เช่น สารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน (beta-2 microglobulin) ซึ่งจะทำให้เกิดโรคที่เรียกว่า เบต้าทูอะมัยลอยโดสิส (beta-2 amyloidosis) นอกจากนี้ยังเชื่อว่าอาจมีผลต่ออัตราการป่วยและตายจากโรคหัวใจ (cardiovascular disease) ด้วย

การฟอกเลือดด้วยวิธีมาตรฐาน สามารถขจัดสารดังกล่าวออกจากร่างกายได้น้อย เนื่องจากเป็นสารที่มีขนาดโมเลกุลใหญ่ จึงจำเป็นต้องใช้วิธีการฟอกแบบประสิทธิภาพสูง (High efficiency hemodialysis)

ในปัจจุบันได้มีการพัฒนาการฟอกเลือดที่เรียกว่า วิธีออนไลน์ฮีโมไดอะฟิลเตรชั่น (On-line hemodiafiltration) ซึ่งวิธีดังกล่าวจะสามารถขจัดสารที่มีขนาดใหญ่ และรวมถึงสารสารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน ออกจากร่างกายได้มากกว่าวิธีอื่น

เนื่องจากการศึกษาการขจัดสารดังกล่าวรวมถึงการฟอกเลือดวิธีออนไลน์ฮีโมไดอะฟิลเตร-ชั่น ยังมีการศึกษาในประเทศไทยน้อยมาก จึงเป็นที่มาของการศึกษานี้

คำถามของการวิจัย

1. การฟอกเลือดโดยวิธีออนไลน์ฮีโมไดอะฟิลเตรชั่นในคนไทยสามารถขจัดสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินได้มากน้อยเพียงใด
2. อัตราและวิธีการให้สารน้ำทดแทนที่เหมาะสมสำหรับคนไทยในการฟอกเลือดโดยวิธีออนไลน์ฮีโมไดอะฟิลเตรชั่น

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

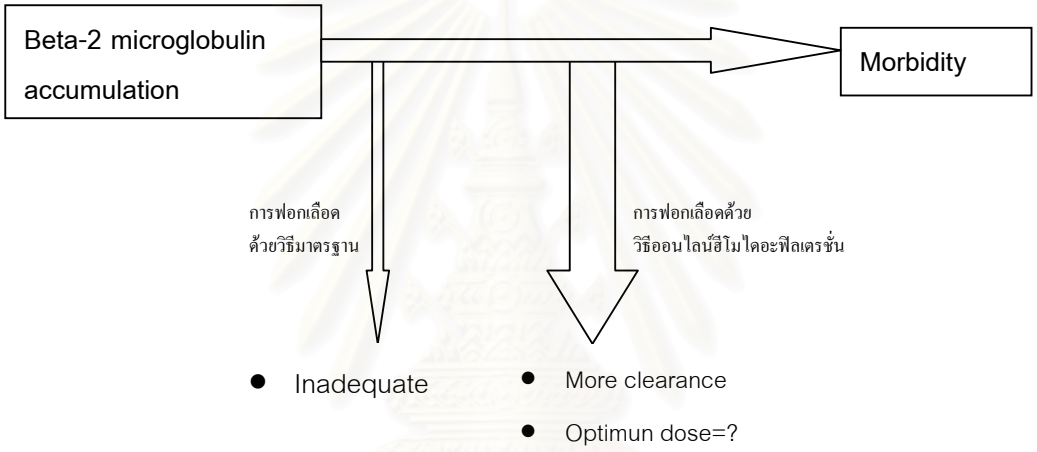
1. เพื่อศึกษาถึงกลไกการขจัดสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินโดยวิธีออนไลน์ฮีโมไดอะฟิลเตรชั่น

2. เพื่อศึกษาถึงอัตราและวิธีการให้สารน้ำที่เหมาะสมในการฟอกเลือดโดยวิธีออนไลน์ฮีโมไดอะฟิลเตรชั่น

สมมติฐานของการวิจัย

ขนาดของสารน้ำทดแทน (replacement fluid) ที่ใช้ในการฟอกเลือด วิธีออนไลน์ฮีโมไดอะฟิลเตรชั่น มีผลต่อการขจัดสารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน

กรอบแนวความคิดในการวิจัย



วิธีการดำเนินงานโดยย่อ

ใช้รูปแบบการวิจัยแบบ prospective analytical study โดยศึกษาการขจัดสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินในผู้ป่วยคนไทยที่ป่วยด้วยภาวะไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายและกำลังรักษาด้วยการฟอกเลือดในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์แบบผู้ป่วยนอก เปรียบเทียบระหว่างการให้สารน้ำขนาด 125 และ 75 มิลลิลิตรต่อนาทีแบบหลังตัวกรอง

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

ทำให้ทราบกลไกการขจัดสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินและทราบข้อมูลพื้นฐานในผู้ป่วยคนไทยในการฟอกเลือดวิธีออนไลน์ฮีโมไดอะฟิลเตรชั่นและขนาดของสารน้ำทดแทน (replacement fluid) ที่เหมาะสม

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

Uremic toxins[1-3]

อาการยูรีเมีย (uremic symptoms) คือกลุ่มอาการต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นตามการเสื่อมของไต ประกอบด้วยความผิดปกติทั้งในด้านของ biochemical และ physiological ซึ่งอาจเกี่ยวข้องโดยตรงกับการสูญเสียความสามารถในการขจัดทางไตหรือไม่ก็ได้ สารต่าง ๆ ที่คั่งอยู่ในร่างกายเรียกว่า Uremic toxins ซึ่งโดยส่วนใหญ่ยังไม่ทราบบทบาทที่ชัดเจน อาจแบ่ง uremic toxins ออกเป็น

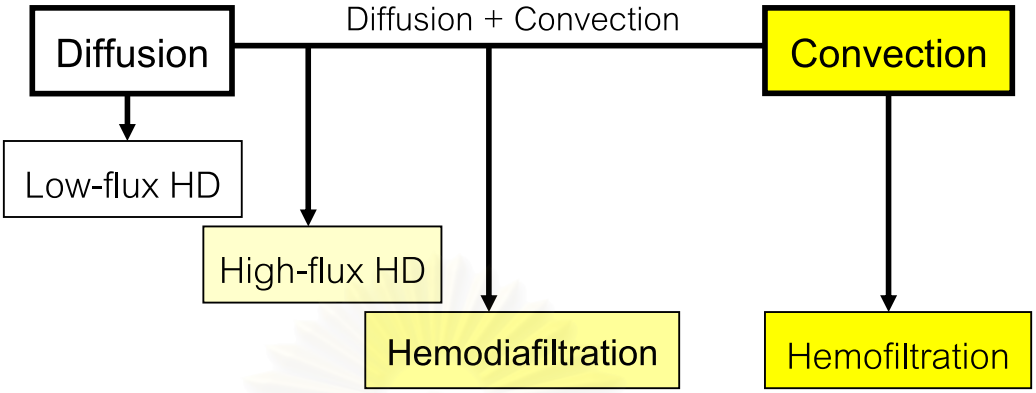
- ชนิดโมเลกุลเล็กที่ละลายน้ำ
- ชนิดโมเลกุลเล็กที่ไม่ละลายน้ำ
- ชนิดโมเลกุลใหญ่ (middle molecule or Large Molecular Weight Uremic Toxin, LMWUT)

ในอดีตสารยูเรียเป็น uremic toxin ที่ได้รับความสนใจมากที่สุดเนื่องจากเชื่อว่าเกี่ยวข้องกับความเจ็บป่วยของผู้ที่เป็นไตวายเรื้อรัง ในปัจจุบันพบว่า LMWUT ก็มีความสำคัญในแง่ความเจ็บป่วยเช่นกัน มีหลายการศึกษาที่แสดงให้เห็นถึงผลเสียของ LMWUT ในห้องปฏิบัติการและในทางคลินิก

การขจัดโดยการแพร่ (diffusive clearance) และการขจัดโดยการพา (convective clearance)

การขจัด uremic toxin ตัวเล็กที่สามารถละลายน้ำได้ จะใช้กระบวนการแพร่ (diffusive clearance) ส่วนการขจัด uremic toxin ตัวใหญ่จะใช้กระบวนการพา (convective clearance) เป็นหลัก ในอดีตการฟอกเลือดแบบ conventional hemodialysis จะสามารถขจัดของเสียตัวเล็กได้ดี แต่ก็ยังมีข้อจำกัดอยู่มาก จึงมีการพัฒนามาเป็นการฟอกเลือดประสิทธิภาพสูงที่มักจะเรียกกันว่า high-flux hemodialysis (HFHD) ซึ่งสามารถขจัดของเสียตัวเล็กได้มากกว่าเดิม

อย่างไรก็ดี HFHD ก็ยังมีข้อจำกัดในการขจัด LMWUT จึงมีการพัฒนาการฟอกเลือดที่เรียกว่า hemodiafiltration (HDF) ซึ่งมีการขจัดโดยกระบวนการพาเพิ่มขึ้นโดยยังคงความสามารถในการขจัดด้วยกระบวนการแพร่



รูปที่ 1 กลไกการขจัดของเสียด้วยวิธีการฟอกเลือดแบบต่าง ๆ

ในปี ค.ศ.2002 มีการศึกษาที่ชื่อว่า HEMO study[4] ในผู้ป่วยที่ฟอกเลือดจำนวน 1846 คน เพื่อศึกษาผลของการเพิ่ม dialysis dose และ ผลของการใช้ high-flux dialyzer ต่ออัตราการเจ็บป่วยและอัตราตาย พบว่าในกลุ่มที่ใช้ high-flux dialyzer (ค่าเฉลี่ยของการขจัดสารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน 33.8 มิลลิลิตรต่อนาที) มีอัตราตายจากโรคทางหัวใจลดลงเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ใช้ low-flux dialyzer (ค่าเฉลี่ยของการขจัดสารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน 3.4 มิลลิลิตรต่อนาที) จากการศึกษานี้แสดงให้เห็นถึงแนวโน้มของผลดีที่เกิดจาก convective clearance ต่อ cardiovascular disease ถึงแม้ว่าอัตราตายโดยรวมจะไม่แตกต่างกันก็ตาม

มีบางรายงานที่แสดงให้เห็นถึงข้อดีของ convective clearanceในการลดอัตราตาย เช่น รายงานของ Leypoldt [5]ในปี ค.ศ.1999 ที่พบว่าการขจัดวิตะมินบี12 ที่เพิ่มขึ้นร้อยละ 10 จะมีความเสี่ยงของการตาย (relative risk of death) 0.95

ในทางคลินิก สารเบต้าทูไมโครโกลบูลินเป็นสารที่ถูกศึกษาในแง่ของ convective clearanceและได้รับความสนใจในแง่ความเจ็บป่วยโดยเฉพาะอาการทางกระดูกและข้อ เช่น Carpal tunnel syndrome (CTS) เป็นต้น

คุณสมบัติทางกายภาพและเภสัชจลศาสตร์ของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน[6 7]

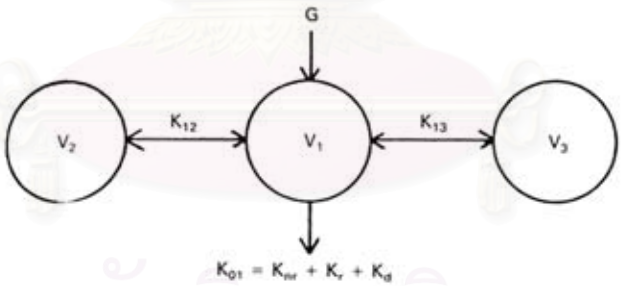
สารเบต้าทูไมโครโกลบูลินมีน้ำหนักโมเลกุล 11, 800 ดาลตัน ประกอบด้วยกรดอะมิโนประมาณ 100 ตัว ส่วนใหญ่อยู่นอกเซลล์ เป็นส่วนประกอบของ HLA บนเซลล์เมมเบรน ถูกขจัดออกจากร่างกายทางไตเป็นหลัก (มากกว่าร้อยละ 95) คนปกติจะมีระดับของสาร เบต้าทูไมโครโกลบูลิน ในพลาสมาประมาณ 1-3 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร มีอัตราการสร้างประมาณ 20-30 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม (น้ำหนักตัว) ต่อสัปดาห์ มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 2.5 ชั่วโมง เมื่อถูกนำออกจาก

ร่างกายและปั่นแยกเป็นซีรั่มจะสามารถเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 0-4 องศาเซลเซียสได้นาน 1 สัปดาห์และ –70 องศาเซลเซียสได้นาน 1 ปี

อัตราการสร้างของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินในผู้ที่เป็นโรคไตและคนปกติไม่แตกต่างกัน ดังนั้นการสะสมของสารสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินในร่างกายจึงขึ้นอยู่กับการขับออกจากร่างกายเป็นสำคัญ ระดับของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินในพลาสมาของผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ฟอกเลือดมีค่าประมาณ 12.5-92 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร

มีความพยายามที่จะสร้างแบบจำลองขึ้นมาเพื่ออธิบายเภสัชจลศาสตร์ของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินในร่างกาย ซึ่งพบว่า one-compartment model ไม่สามารถอธิบายได้เพียงพอ

ในปี ค.ศ.1991 Odelle และคณะ[8] ได้สร้างแบบจำลองเภสัชจลศาสตร์ของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินโดยศึกษาในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย 5 ราย ที่รักษาด้วยการฟอกเลือด พบว่า three-compartment model สามารถอธิบายการเปลี่ยนแปลงระดับของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินในขณะที่ทำการฟอกเลือดได้ดีที่สุด Odelle อธิบายว่า compartment ดังกล่าวประกอบด้วย compartment แรกมีขนาดเล็ก สามารถเข้าสู่สมดุลได้อย่างรวดเร็วซึ่งน่าจะเป็นอวัยวะภายในเนื่องจากมีโครงสร้างของหลอดเลือดแบบเปิด compartment ที่สองมีขนาดใหญ่กว่าและเข้าสมดุลช้ากว่า และ compartment ที่ 3 คือ พลาสมา



รูปที่ 2 แบบจำลองของ three-compartment

นอกจากนี้ผลการศึกษายังสนับสนุนว่า ค่าของระดับของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินที่สูงขึ้นภายหลังการฟอกเลือดแบบ low-flux เกิดจากการเปลี่ยนแปลงของปริมาณน้ำนอกเซลล์ซึ่งตรงกับรายงานของ Bergstorm[9]

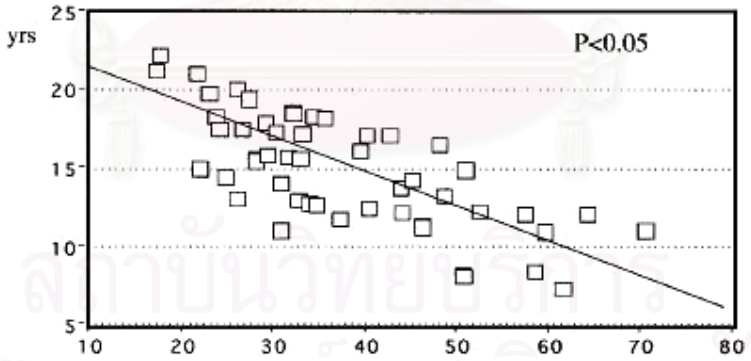
ความสำคัญทางคลินิกของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน

ในปี ค.ศ.1975 Warren และ Otieno[10] ได้พบว่าอุบัติการณ์ของ CTS เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่ทำการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ในระยะแรกมีความเชื่อว่าเกิดจากการทำเส้นเลือดเทียม (vascular access placement)

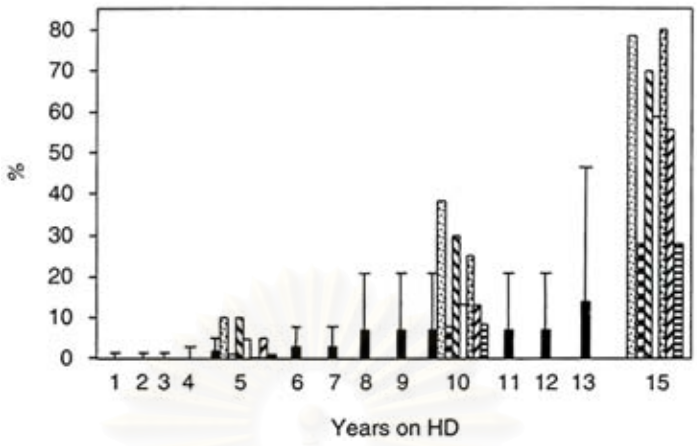
ต่อมาจึงพบว่าอาการทางข้อส่วนปลาย (erosive arthropathy of peripheal joints) มีรายงานมากขึ้นเรื่อย ๆ ในผู้ป่วยที่รักษาด้วยการฟอกเลือด

ในปี ค.ศ.1985 มีผู้ศึกษา 2 กลุ่มคือ Gejyoและคณะ[6] และGorevicและคณะ[11] พบว่ามี amyloidosis ชนิดใหม่ในผู้ป่วยที่ฟอกเลือด ในช่วงแรกเชื่อว่าเกิดเฉพาะในผู้ป่วยที่ทำการฟอกเลือดระยะยาวเท่านั้นจึงได้ชื่อว่า Dialysis-related amyloidosis (DRA) แต่ต่อมาพบว่าพบได้ในผู้ป่วยที่ล้างไตทางหน้าท้อง (Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis, CAPD) หรือแม้กระทั่งผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ยังไม่ทำการฟอกเลือด

การสะสมของสารอะมัยลอยด์ มีการกระจายอย่างไม่มีระเบียบในไขข้อ พบได้บ่อยในข้อ sternoclavicular และข้อเข่า อาการทางคลินิกและเอ็กซเรย์ มักไม่เกิดภายใน 5 ปีแรกของการฟอกเลือด ปัจจัยเสี่ยงของการเกิด DRA ที่สำคัญ[12 13]ได้แก่ อายุเริ่มต้นที่ทำการฟอกเลือดและระยะเวลาตั้งแต่เริ่มทำการฟอกเลือด



รูปที่ 3 ความสัมพันธ์ระหว่างอายุที่เริ่มต้นฟอกเลือด กับระยะเวลาที่ได้รับการผ่าตัด CTS



รูปที่ 4 ความสัมพันธ์ระหว่างระยะเวลาที่ได้รับการฟอกเลือด และจำนวนผู้ป่วยที่เป็น CTS

ในปี ค.ศ. 1998 พบว่า มีสารอะมัยลอยด์เป็นส่วนประกอบที่สำคัญในเนื้อเยื่อที่ได้จากผู้ป่วยที่เป็น CTS ซึ่งต่อมา พบว่าสารประกอบหลักคือ สารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน ปัจจุบันจึงมีผู้เสนอชื่อ Beta-2 microglobulin-derived amyloidosis[14] หรือ $A\beta_2$-m amyloidosis หรือ AB-amyloidosis แทน

ใน $A\beta_2$-m amyloid fibrils พบว่ามีส่วนประกอบที่สำคัญคือ

1. สารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน
2. Amyloid P component
3. Proteoglycan

เชื่อว่า Amyloid P component ทำให้ amyloid fibrils ทนต่อการสลายในร่างกาย อย่างไรก็ดี ไม่ว่าการเกิด DRA จะเป็นจากกลไกใด จะต้องมีการเพิ่มขึ้นของระดับสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินในพลาสมา ก่อนเสมอ

มีการเสนอว่า กลไกการเกิดโรค DRA เกิดจากการตกตะกอน (precipitating theory) แต่มีข้อโต้แย้งคือ

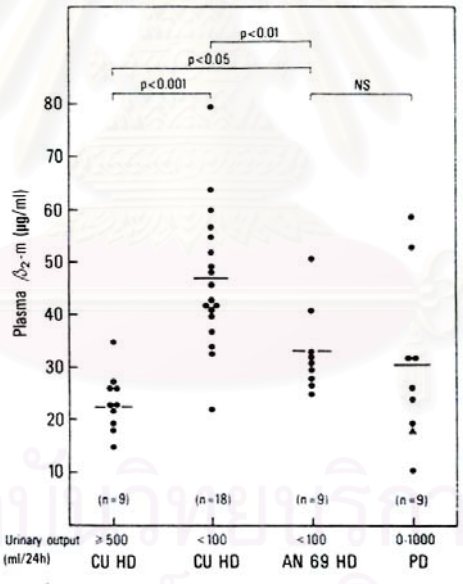
1. ระดับสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินในพลาสมา ไม่มีความแตกต่างระหว่างผู้ที่เป็นและไม่เป็นโรค การศึกษาติดตามผู้ป่วยในระยะยาว พบว่า ผู้ป่วยที่ทำการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม เป็นเวลานานกว่า 7-9 ปี จะมีการสะสมของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินเกือบทุกคน
2. ระดับสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินเฉพาะที่ เช่น ในน้ำไขข้อ (synovial fluid) มีค่าไม่สูงกว่าในพลาสมา

ดังนั้นจึงอาจมีปัจจัยอื่นทางด้านชีวเคมีที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของโมเลกุลสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินและเกิดการสะสมใน amyloid fibrils ตามมา เช่น กระบวนการย่อยสลายบางส่วน (proteolysis) ของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน, การปรับเปลี่ยนโครงสร้าง 3 มิติของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน, การสร้าง Advanced glycation end products (AGE) เป็นต้น

ชนิดของการล้างไตและการขจัดสารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน

การล้างไตทางหน้าท้อง

ในปี ค.ศ. 1991 Zingraff [15] ได้ศึกษาผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่รักษาด้วยการฟอกเลือด 33 คน ล้างไตทางหน้าท้อง 9 คน พบว่าระดับของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินในผู้ป่วยที่ล้างไตทางหน้าท้องมีค่าไม่แตกต่างจากผู้ป่วยที่ทำฟอกเลือด (ใช้ตัวกรอง AN69) โดยมีค่าเบต้าทูไมโครโกลบูลินในพลามาประมาณ 30 มิลลิกรัมต่อลิตร (ดูรูปที่ 5)



รูปที่ 5 ระดับเบต้าทูไมโครโกลบูลินในพลาสมา ในผู้ป่วยที่ฟอกเลือดด้วย Cuprophane hemodialysis, AN69 และ peritoneal dialysis จากการศึกษาของ Zingraff

ต่อมา Mistry CD[16] พบว่าการล้างไตทางหน้าท้องจะขจัดสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินได้เพียงประมาณ 30-40 มิลลิกรัมต่อวัน มีค่าใกล้เคียงกับ Blumberg [17]ซึ่งคำนวณได้ประมาณ 33.6 มิลลิกรัมต่อวัน

ในปี ค.ศ.1988 Benz และคณะ[18]ได้ศึกษาผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายจำนวน 140 คน เป็นผู้ป่วยล้างไตทางหน้าท้อง 57 คน ฟอกเลือดตัวกรองชนิด Cuprophan 83 คน ระยะเวลาเฉลี่ยที่เริ่มทำการรักษาเท่ากับ 33.8 และ 51.6 เดือน ตามลำดับ พบว่าไม่มีความแตกต่างของความชุกของการเกิด CTS (พบ 8/57 และ 15/83 ตามลำดับ)

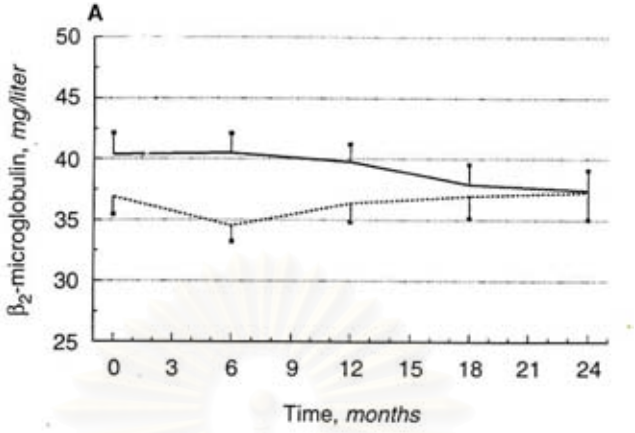
ดังนั้นวิธีการล้างไตทางหน้าท้องจึงไม่สามารถขจัดสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินออกจากร่างกายได้

การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม

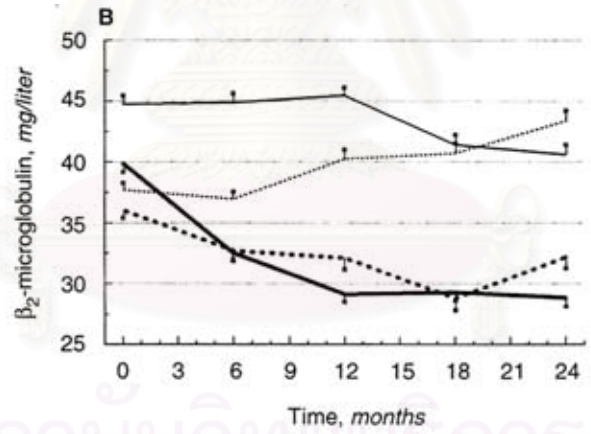
ในปี ค.ศ. 1991 Van Ypersele de Strihou et al [13]ได้ศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วยที่ฟอกเลือดแบบมาตรฐานด้วยชนิดของตัวกรองต่าง ๆ กัน พบว่า อุบัติการณ์ของ cystic bone lesion ในผู้ที่ใช้ AN69 น้อยกว่า cuprophan

ในปี ค.ศ. 1996 Kuchle และคณะ[19]ได้ศึกษาการเกิด CTS ในผู้ป่วยที่ใช้ตัวกรองต่างกัน โดยสุ่มผู้ป่วยที่ฟอกเลือดด้วยตัวกรอง cuprophan ให้เปลี่ยนไปฟอกเลือดด้วย high-flux polysulfone หรือฟอกด้วยตัวกรอง cuprophan เหมือนเดิม พบว่า 6 ปีหลังจากนั้นไม่มีผู้ป่วยรายใดที่ฟอกเลือดด้วย high-flux polysulfone มีอาการของ DRA เลย ในขณะที่ผู้ป่วย 8 ใน 10 คนที่ฟอกเลือดด้วย cuprophan มีอาการของ CTS หรือรอยโรคในกระดูก เช่นเดียวกับ Koda (1997) และคณะที่รายงานการลดลงของความเสี่ยงต่อการเกิด CTS ในผู้ป่วยที่เปลี่ยนจาก conventional hemodialysis ไปเป็น HFHD หรือทำ HFHD ตั้งแต่แรก

ในปี ค.ศ. 1996 Locatelli และคณะ[20] ได้ศึกษาแบบ multicenter prospective ransdomized เพื่อศึกษาเปรียบเทียบตัวกรองชนิด polysulfone กับ cuprophan (study A) และเปรียบเทียบวิธีการฟอกเลือดแบบ HFHD และ HDF กับวิธีการฟอกเลือดแบบ conventional hemodialysis (study B) พบว่าตัวกรองชนิด polysulfone กับ cuprophan ไม่มีผลต่อระดับสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินที่ 24 เดือน (รูปที่ 6) แต่ระดับของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินก่อนการฟอกเลือดจะมีค่าลดลงตั้งแต่ 6 เดือนของการฟอกเลือดด้วยวิธี HFHD และ HDF เมื่อเทียบกับ baseline (รูปที่ 7)



รูปที่ 6 ระดับของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินที่ระยะเวลาต่าง ๆ กัน
จากการศึกษาของ Locatelli (study A)
เส้นทึบ = low-flux cuprophan **เส้นประ** = low-flux polysulfone



รูปที่ 7 แสดงระดับของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน
ที่ระยะเวลาต่าง ๆ กัน จากการศึกษาของ Locatelli (study B)
เส้นทึบ = low-flux cuprophan
เส้นประจาง = low-flux polysulfone
เส้นประเข้ม = hemodiafiltration polysulfone
เส้นทึบเข้ม = high-flux polysulfone

Gejyo และคณะ[12]ใช้ตัวกรองดูดซับ (direct hemoperfusion) เพื่อลดระดับของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน พบว่า PMMA สามารถลดระดับสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินได้ถึงร้อยละ 52-71.3 ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษามีอาการของ DRA ขึ้นทุกคนและผลภาพถ่ายรังสีมีการลดลงของ cystic radiolucency ในตำแหน่งของ femoral จะเห็นได้ว่าการขจัดสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินนอกจากกระบวนการพา (convection) แล้วยังสามารถขจัดออกร่างกายโดยการดูดซับของตัวกรองได้ด้วย

ตารางที่ 1 คุณสมบัติในการดูดซับของชนิดตัวกรองต่าง ๆ กัน

membrane	sieving coefficient	Adsorption	Beta-2 removal (%)
Cuprophane	0	0	0
Cellulose acetate	0.02-0.35	+	20-40
Acryonitrite	0.30-0.60	+++	30-80
Polysulfone	0.50-0.65	+	35-70
PMMA	0	++++	35-60

รายงานในช่วงหลัง มีการศึกษาเรื่องของ biocompatibility พบว่าการใช้ตัวกรองที่มี biocompatibility ที่ดีกว่าจะมีระดับของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินในเลือดน้อยกว่า[21] อย่างไรก็ดี การศึกษาส่วนใหญ่แสดงให้เห็นว่าชนิดของการฟอกเลือดแบบ HFHD มีแนวโน้มจะมีการเกิด DRA น้อยกว่า conventional hemodialysis

นอกจากตัวกรองและวิธีการฟอกเลือดแล้ว ปัจจัยอื่นที่อาจมีผลต่อระดับสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินได้แก่ คุณภาพของน้ำที่ใช้ในการฟอกเลือด รวมไปถึงภาวะความเป็นกรดในเลือด

การฟอกเลือดวิธี HDF

<u>หลักการและวิธีการของ HDF</u>[22 23]

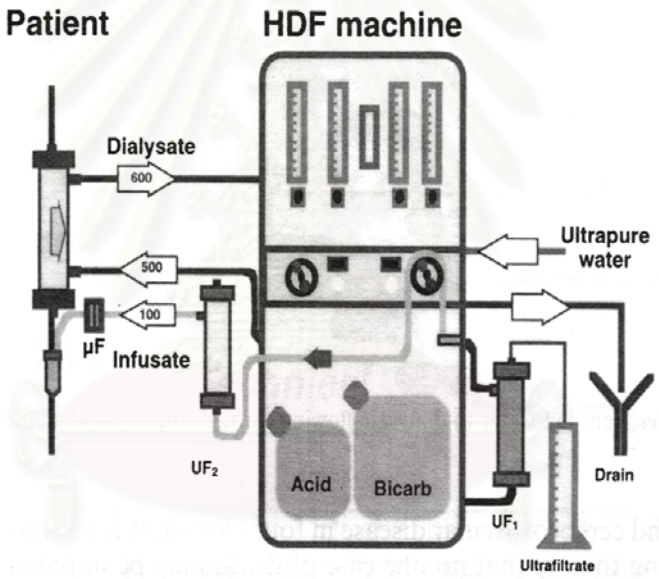
เป็นการรวมเอาข้อดีของการขจัดของเสียขนาดเล็กโดยการแพร่ (diffusion) และการขจัดของเสียขนาดใหญ่โดยการพา (convection) ในอดีตการขจัดของเสียขนาดเล็กจะใช้การฟอกเลือดแบบ conventional hemodialysis เป็นหลัก ส่วนขบวนการพาจะใช้วิธี hemofiltration (HF)

ข้อจำกัดที่สำคัญของวิธี HDF คือ การให้สารน้ำทดแทน (replacement fluid) ในอดีตมีการใช้สารน้ำบรรจุถุงสำเร็จรูปซึ่งไม่สะดวกและสิ้นเปลืองแรงงานบุคลากร นอกจากนี้ยังมีระบบสายน้ำเกลือที่ค่อนข้างซับซ้อน จึงเป็นเหตุผลให้ความสามารถในการขจัดของเสียมีขีดจำกัดตามปริมาณ

สารน้ำ (หรืออีกนัยหนึ่งคือปริมาณ convective clearance) ที่สามารถให้ได้ ต่อมาจึงมีการพัฒนาระบบที่เรียกว่า ออนไลน์ฮีโมไดอะฟิลเตรชั่น (On-line HDF) ซึ่งเป็นระบบที่ใช้น้ำ dialysis fluid มาเป็นสารน้ำทดแทน ทำให้ค่าใช้จ่ายถูกลงและมีระบบที่ไม่ซับซ้อน ที่สำคัญคือ ทำให้สามารถให้สารน้ำทดแทนในอัตราที่สูงได้

<u>เทคนิคและความปลอดภัย</u>

ระบบของ HDF ประกอบด้วย ultrafilter 2 ตัว ตัวแรกจะกรองน้ำยาไดอะไลสิสเพื่อให้ได้เกณฑ์มาตรฐานคือ ไม่มีเชื้อแบคทีเรียและ endotoxin น้อยกว่า 0.25 iu/ml ultrafilter ตัวที่ 2 จะเป็นตัว safety ในกรณีที่ตัวกรองตัวแรกมีการแตก (รูปที่ 8)



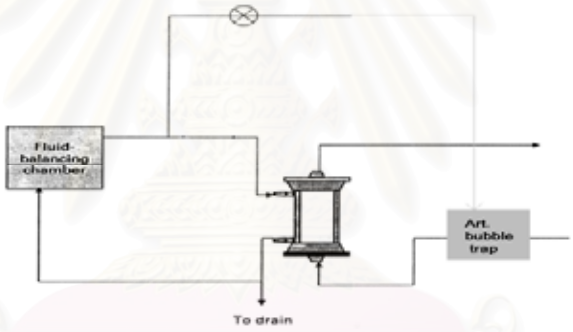
รูปที่ 8 วงจรการฟอกเลือดแบบ hemodiafiltration

ส่วนอีกเทคนิคหนึ่งซึ่งใช้ในการศึกษานี้วางตัวกรอง ultrafilter ตัวที่หนึ่งกรองน้ำจากระบบ reverse osmosis (RO) ก่อนที่จะเข้าเครื่องฟอกเลือด และตัวที่สอง กรองน้ำก่อนที่จะเข้าตัวผู้ป่วย

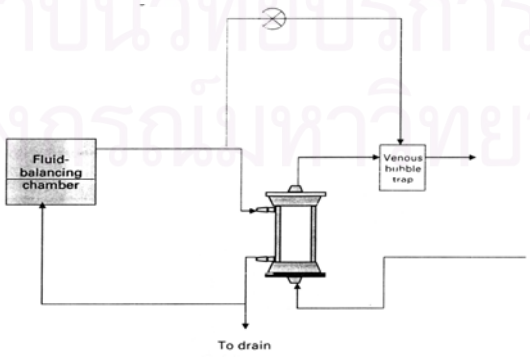
ทุกครั้งที่มีการทำ HDF เครื่องจะมีการตรวจสอบก่อนเริ่มทำงาน มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของระบบนี้โดย Canaud B และคณะ[24] ในปี ค.ศ. 2001 พบว่า มีความปลอดภัยดีทั้งในแง่การตรวจแบคทีเรียและ endotoxin โดยพบว่าการทำ HDF ไม่มีการกระตุ้น immune system

การให้สารน้ำทดแทน (replacement fluid)

การให้สารน้ำทดแทนสามารถให้ได้ 2 วิธีคือ การให้ก่อนและหลังตัวกรอง (pre- dilution, post-dilution) ข้อดีของการให้แบบก่อนตัวกรอง (pre-dilution) คือสามารถให้ในปริมาณที่มากกว่าการให้แบบหลังตัวกรองเนื่องจากไม่ถูกจำกัดด้วยการเกิด hemoconcentration ในเส้นไยตัวกรองซึ่งจะทำให้ transmembrane pressure (TMP) สูงขึ้นจนตัวกรองอาจแตกได้ โดยทั่วไปการให้แบบหลังตัวกรองจะให้อัตราสารน้ำทดแทน (substitue fluid + net ultrafiltrate) ไม่เกินร้อยละ 30 ของอัตราความเร็วของเลือดซึ่งจะทำให้ความเข้มข้นของเลือดเพิ่มขึ้นจากประมาณร้อยละ 35 เป็นร้อยละ 50 โดยประมาณ ข้อเสียของวิธีการให้แบบก่อนตัวกรอง คือ การขจัดของเสียจะลดลงจากการเจือจางของเลือดก่อนผ่านเข้าไปในตัวกรอง โดยทั่วไปการขจัดของเสียขนาดใหญ่ เช่น สารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน เมื่อให้สารน้ำทดแทนแบบก่อนตัวกรองในอัตราร้อยละ 100 ของความเร็วของเลือดจะเทียบเท่ากับการให้แบบหลังตัวกรองในอัตราร้อยละ 30 ของความเร็วของเลือด

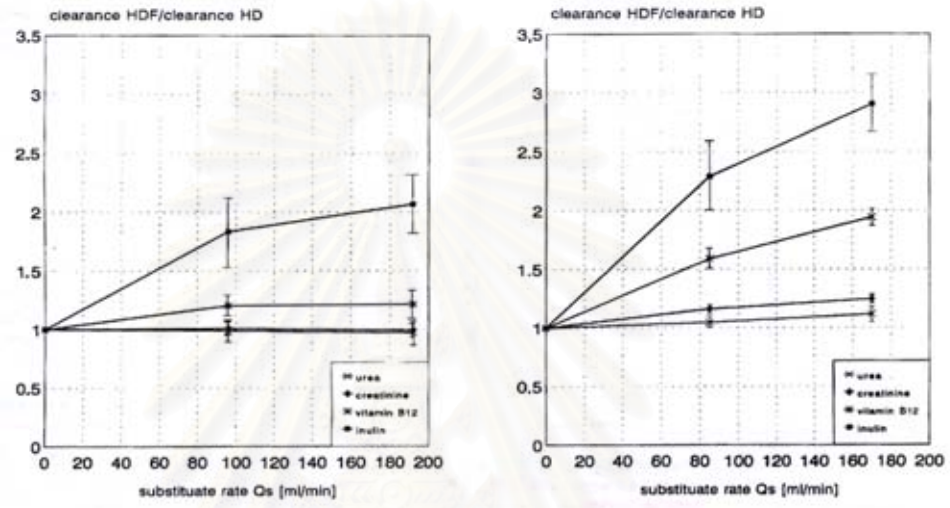


รูปที่ 9 **การให้สารน้ำแบบก่อนตัวกรอง** (pre-dilution)



รูปที่ 10 **การให้สารน้ำแบบหลังตัวกรอง** (post-dilution)

ในปี ค.ศ. 1997 Ahrenholz[25] ได้ศึกษาเปรียบเทียบการให้สารน้ำ 2 วิธีข้างต้นโดยใช้ตัวกรอง polysulfone ยี่ห้อ Fresenius F60 ในการศึกษาแบบ *In vitro* โดยใช้อัตราสารน้ำทดแทนเท่ากับ 0, 85, 170 มิลลิลิตรต่อนาทีสำหรับ pre-dilution และ 0, 95, 195 มิลลิลิตรต่อนาทีสำหรับ post-dilution พบว่าการขจัดของเสีย ได้ก่ ยูเรีย, ครีเอตีนีน, วิตามิน B12 และอินนูลินเป็นดังรูปที่ 11



รูปที่ 11 การขจัดของเสียด้วยวิธี pre- และ post-dilution ตามลำดับจากการศึกษาของ Ahrenholz

จะเห็นได้ว่าการให้สารน้ำแบบ pre-dilution มีข้อจำกัดในการขจัดของเสียโดยเฉพาะอย่างยิ่งของเสียตัวเล็ก เนื่องจากการเพิ่มอัตราการในสารน้ำทดแทนเมื่อมีค่ามากกว่า 100 มิลลิลิตรต่อนาทีโดยประมาณ การเพิ่มของการขจัดของเสียจะเริ่มลดลง ต่างจากของเสียตัวใหญ่ (ในการศึกษานี้มีวิตามินบี12 เป็นตัวแทน) ซึ่งการเพิ่มอัตราการให้สารน้ำยังคงเพิ่มการขจัดของเสียได้มากกว่า

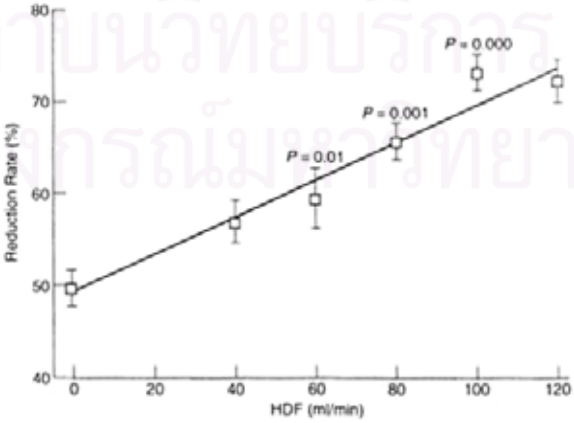
เมื่อพิจารณาวิธีการทำแบบ post-dilution พบว่าลักษณะของการขจัดของเสียไม่ว่าจะเป็นตัวเล็กหรือตัวใหญ่จะได้ประโยชน์จากการเพิ่มอัตราการให้สารน้ำมากกว่า pre-dilution อย่างไรก็ดีในทางปฏิบัติก็ยังมีข้อจำกัดในเรื่องของ transmembrane pressure (TMP) ดังที่กล่าวไว้ข้างต้น

ในการศึกษาแบบ *In vivo* โดยใช้อัตราสารน้ำทดแทนเท่ากับ 180 มิลลิลิตรต่อนาทีสำหรับ pre-dilution และ 80 มิลลิลิตรต่อนาทีสำหรับ post-dilution ความเร็วของเลือดเท่ากับ 300 มิลลิลิตรต่อนาที ความเร็วของน้ำไดอะไลสิส (dialysis flow rate, DFR) 500 และ 800 มิลลิลิตรต่อนาที แต่กลุ่มที่ฟอกเลือดแบบ HFHD จะใช้ DFR 800 มิลลิลิตรต่อนาที พบว่า

- วิธี pre-dilution โดยใช้ DFR 500 มิลลิลิตรต่อนาที จะลดการขจัดของเสียตัวเล็กลงร้อยละ 10 เมื่อเทียบกับการทำแบบ HFHD ส่วนวิธี post-dilution การขจัดของเสียตัวเล็กไม่มีความแตกต่างกับ HFHD
- การใช้ DFR 800 มิลลิลิตรต่อนาที โดยวิธี post-dilution จะเพิ่มการขจัดของเสียตัวเล็กขึ้นร้อยละ 10-15 ในขณะที่วิธีวิธี pre-dilution ไม่แตกต่างเมื่อเทียบกับ HFHD
- สารเบต้าทูไมโครโกลบูลินมีการขจัดเพิ่มขึ้นร้อยละ 95 โดยวิธี post-dilution (อัตราสารน้ำทดแทนเท่ากับ 80 มิลลิลิตรต่อนาที ความเร็วของเลือดเท่ากับ 300 มิลลิลิตรต่อนาที DFR 500 มิลลิลิตรต่อนาที) เพิ่มขึ้นร้อยละ 75 โดยวิธี pre-dilution (อัตราสารน้ำทดแทนเท่ากับ 180 มิลลิลิตรต่อนาที)

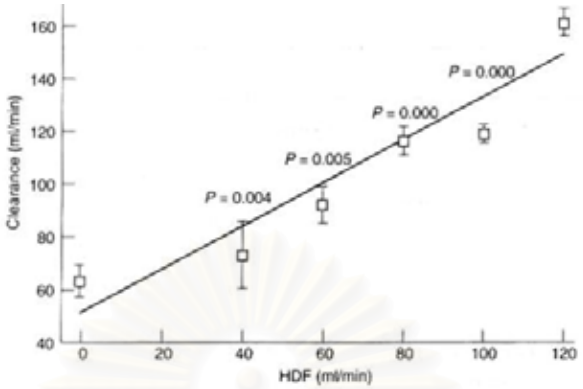
ขนาดของสารน้ำทดแทน (replacement fluid rate)

ในปี ค.ศ. 2001 Lornoy และคณะ[26]ได้ศึกษาผลของการให้สารน้ำทดแทนในขนาดต่าง ๆ กัน ในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดแบบมาตรฐาน (conventional hemodialysis) จำนวน 8 คน โดยให้ผู้ป่วยฟอกเลือดแบบ HFHD, HDF ขนาด 40, 60, 80, 100 และ 120 มิลลิลิตรต่อนาทีแบบหลังตัวกรอง พบว่าการให้สารน้ำในขนาดที่สูงขึ้น จะมีค่าของอัตราการลดลงของสารเบต้าทูไมโครโกล-บูลิน (beta-2 microglobulin reduction rate) เพิ่มขึ้นเป็นเส้นตรง (ดูรูปที่ 12) โดยมีค่าตั้งแต่ร้อยละ 49.7 ในผู้ที่ฟอกเลือดแบบ HFHD ไปจนถึงร้อยละ 72.7 ในผู้ที่ฟอกเลือดแบบ HDF ขนาด 100 มิลลิลิตรต่อนาที แต่ไม่มีความแตกต่างระหว่างขนาด 100 กับ 120 มิลลิลิตรต่อนาที แต่ถ้าใช้การวัดเป็นอัตราการขจัดสารออกจากร่างกาย (beta-2 microglobulin reduction clearance) พบว่ามีแนวโน้มเป็นเส้นตรงและการให้สารน้ำขนาด 120 มิลลิลิตรต่อนาทีมีการขจัดที่มากกว่าขนาด 100 มิลลิลิตรต่อนาที (รูปที่ 13)



รูปที่ 12 ความสัมพันธ์ระหว่างขนาดของ replacement fluid กับอัตราการลดลง

ของระดับสารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน (reduction rate) จากการศึกษาของ Lornoy และคณะ



รูปที่ 13 ความสัมพันธ์ระหว่างขนาดของ replacement fluid กับอัตราการขจัดสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินจากการศึกษาของ Lornoy และคณะ

จากการศึกษานี้พบว่า การฟอกเลือดแบบ HFHD และการทำ HDF ขนาด 40 มิลลิลิตรต่อนาทีมีค่าอัตราการลดลงของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน (beta-2 reduction rate) ไม่ต่างกัน ดังนั้นการฟอกเลือดแบบ HDF ให้ได้ประโยชน์เพิ่มขึ้นจึงควรใช้สารน้ำทดแทนมากกว่า 10 ลิตรในการฟอกเลือดแต่ละครั้ง

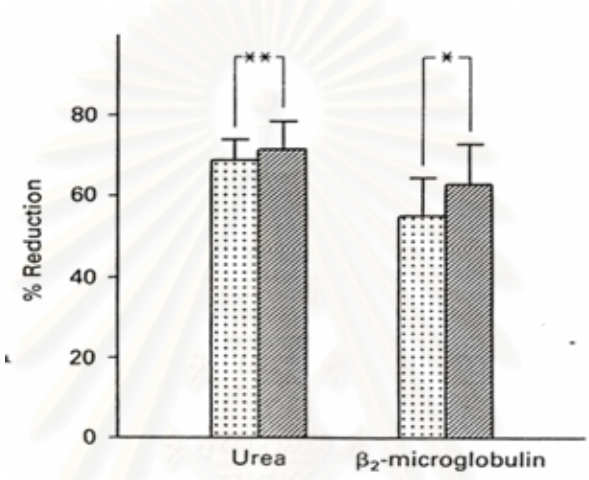
ส่วนการขจัดสารตัวเล็กอื่น ๆ พบว่า HDF ขนาด 100 มิลลิลิตรต่อนาทีมีการขจัดครีเอตินีนและฟอสเฟตได้มากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ แต่การขจัดยูเรียไม่มีความแตกต่างกัน

ในปี ค.ศ. 1999 Maduell และคณะ[27] ได้ศึกษาผู้ป่วยที่ฟอกเลือดแบบ conventional HDF (ขนาดของสารน้ำทดแทน 4±2 ลิตรต่อครั้ง) จำนวน 37 คน โดยเปลี่ยนมาเป็น on-line HDF post-dilution 22.5±4.3 ลิตรเป็นเวลา 1 ปีพบว่า ค่าอัตราการลดลงของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน เพิ่มขึ้นจากร้อยละ 56.1±8.7 เป็นร้อยละ 71.1±9.1 ($p<0.001$) และค่าระดับสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินก่อนการฟอกเลือด ลดลงจาก 27.4±8.1 มิลลิกรัมต่อลิตรเป็น 24.2±6.5 มิลลิกรัมต่อลิตร ค่าความเพียงพอของการฟอกเลือด (Daugerdas second generation) เพิ่มขึ้นจาก 1.35±0.21 เป็น 1.56±0.29 ($p<0.001$)

<u>การฟอกเลือดแบบ HFHD และการฟอกเลือดแบบ HDF</u>

ในปี ค.ศ.1992 Kerr และคณะ[28]ได้ศึกษาเปรียบเทียบการฟอกเลือดแบบ HFHD และ HDF ระยะเวลา 18 เดือน ในผู้ป่วย 20 คน โดย 6 เดือนแรกผู้ป่วยฟอกเลือดแบบ HFHD หลังจากนั้นจะเปลี่ยนมาเป็น HDF เป็นเวลา 12 เดือนแล้วเปรียบเทียบระหว่างช่วง 6 เดือนแรกและ 6 เดือนสุดท้าย

พบว่า การขจัดสารยูเรียซึ่งวัดด้วยความเพียงพอของการฟอกเลือด (Kt/V) มีค่ามากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญจาก 1.41+/-0.23 เป็น 1.55+/-0.32 (p=0.005) และค่าความเข้มข้นเฉลี่ยในเลือด (TAC urea) ลดลงจาก 19.3±4.3 เป็น 16.3±4.5 (p=0.0001) ส่วนอัตราการลดลงของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 54.8 เป็นร้อยละ 62.7 แต่ระดับของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินก่อนการฟอกเลือดไม่ลดลง



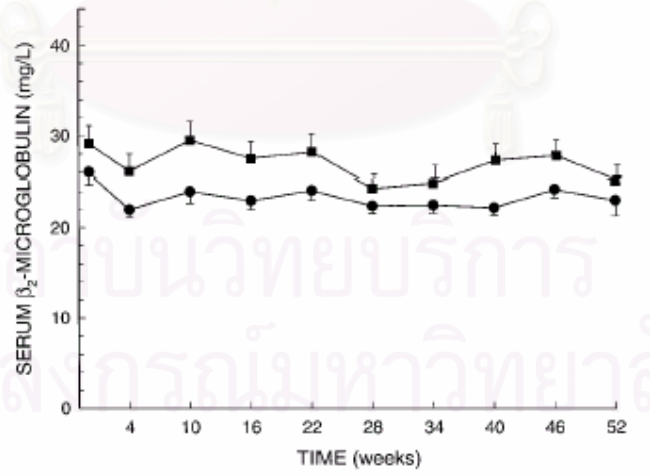
รูปที่ 14 อัตราการลดลงของระดับสารยูเรียและเบต้าทูไมโครโกลบูลิน
จากการศึกษาของ Kerrและคณะ
*** p < 0.05, ** < 0.005**

ในปี ค.ศ.1999 Zehnder และคณะ[29]ได้ศึกษาเปรียบเทียบการฟอกเลือดแบบ HFHD และการฟอกเลือดแบบ HDF โดยใช้ตัวกรองขนาดพื้นที่ผิว 1.6 และ 2.4 ตารางเมตร ให้สารน้ำแบบหลังตัวกรองในขนาด 24 ลิตรต่อครั้ง พบว่าการขจัดยูเรียและครีเอตินีนไม่ต่างกัน แต่เพิ่มการขจัดฟอสเฟตได้ถึงร้อยละ 25 การขจัดสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินโดยวัดเป็นอัตราการลดลงเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 64.1±8.6 เป็นร้อยละ 77.7±8.2 เมื่อใช้ตัวกรองขนาด 1.6 ตารางเมตร เพิ่มขึ้นจากร้อยละ 75.0±5.1 เป็นร้อยละ 82.9±8.5 เมื่อใช้ตัวกรองขนาด 2.4 ตารางเมตร (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 การขจัดสารยูเรีย, ครีเอตินีนและฟอสเฟต จากการศึกษาของ Zehnder และคณะ

A	HD 1.6 m^2	HDF 1.6 m^2	p
Kd_u ml/min	202.0 ± 18.4	210.2 ± 27.5	NS
Kd_{cr} ml/min	106.8 ± 15.0	103.9 ± 20.1	NS
Kd_{PO4} ml/min	120.2 ± 22.4	159.0 ± 21.7	< 0.005
B	HD 2.4m^2	HDF 2.4m^2	p
Kd_u ml/min	225.3 ± 20.3	237.6 ± 32.0	NS
Kd_{cr} ml/min	121.9 ± 18.5	119.1 ± 24.6	NS
Kd_{PO4} ml/min	145.6 ± 23.6	206.0 ± 38.1	< 0.005

ในปี ค.ศ. 2000 Ward และคณะ[30]ได้ศึกษาเปรียบเทียบระหว่าง HFHD กับ on-line HDF (ให้สารน้ำแบบหลังตัวกรองในขนาด 21 ลิตรต่อครั้ง) ในผู้ป่วยจำนวน 44 คนโดยใช้เวลานานถึง 12 เดือน พบว่า อัตราการลดลงของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน มีค่าเป็นร้อยละ 73 ในผู้ป่วยที่ทำ on-line HDF และร้อยละ 58 ในผู้ป่วยที่ทำ HFHD การขจัดสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินเพิ่มขึ้นจาก 61±2 มิลลิลิตรต่อนาทีเป็น 38±1 มิลลิลิตรต่อนาที อย่างไรก็ตามทั้งสองกลุ่มมีการลดลงของระดับสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินก่อนการฟอกเลือดโดยกลุ่ม on-line HDF มีการลดลงมากกว่าเล็กน้อย (รูปที่ 15)



รูปที่ 15 ระดับสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินที่ระยะเวลาต่าง ๆ กัน จากการศึกษาของWard และคณะ

ในประเทศไทยได้เคยมีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของ HDF โดยนายแพทย์ดุสิต ล้ำเลิศกุล ในปี พ.ศ. 2539 โดยศึกษาเปรียบเทียบการฟอกเลือดแบบ HFHD, substitued HDF และ on-line HDF พบว่าไม่มีความแตกต่างกันในแง่ของอัตราการลดลงของระดับยูเรีย (URR) อย่างไรก็ดีไม่มีการศึกษาถึงการขจัด middle molecule

ผลทางคลินิก

ข้อมูลทางคลินิกจำนวนมากแสดงให้เห็นถึงประโยชน์ที่เกิดจากการฟอกเลือดแบบ HDF ที่เหนือกว่าการฟอกเลือดแบบมาตรฐาน (conventional hemodialysis)

ตารางที่ 3 ประโยชน์จากการทำ on-line HDF

- ♦ เพิ่มการขจัดสารโมเลกุลใหญ่และ/หรือสารโมเลกุลเล็ก
- ♦ ลดความเสี่ยงของการเกิด DRA
- ♦ มีการคงตัวของระบบหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular stability) ดีกว่า
- ♦ มีการตอบสนองต่อ erythropoietin ดีขึ้น

เป็นที่ยอมรับกันทั่วไปว่าความเพียงพอของการฟอกเลือด (Kt/V) มีความสัมพันธ์กับอัตราตาย ดังนั้นการทำ HDF จึงน่าจะมีประโยชน์ในระยะยาว อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาที่แสดงให้เห็นถึงประโยชน์ในข้อนี้

ในแง่ของการขจัดของเสียตัวใหญ่โดยเฉพาะสารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน มีการศึกษาที่แสดงให้เห็นถึงประโยชน์ทางคลินิกโดยในปี ค.ศ.1996 Locatelli[20] ได้ศึกษาผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายจำนวน 484 คนเป็นระยะเวลา 24 เดือน เพื่อศึกษาผลของชนิดตัวกรอง (cuprophan เทียบกับ polysulfne) และวิธีการฟอกเลือด (hemodialysis เทียบกับ HDF) พบว่าชนิดของตัวกรองไม่มีผลต่อระดับสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินและผลทางคลินิก แต่การฟอกเลือดแบบ HDF มีผลทำให้ระดับสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินก่อนการฟอกเลือด (pre-dialysis beta-2 microglobulin level) ลดลงตั้งแต่เดือนที่ 6 แต่ผลทางคลินิกในแง่ความเจ็บป่วย (จำนวนครั้งและจำนวนวันที่เข้านอนในโรงพยาบาล) และอัตราตายไม่มีความแตกต่างกัน

ปี ค.ศ.1999 Locatelli [31]ได้ศึกษาอุบัติการณ์ของ DRA ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ฟอกเลือดด้วยวิธี hemofiltration, HDF และ hemodialysis พบว่ากลุ่มที่ทำ hemofiltration และ

HDF ซึ่งมีกลไกหลักในการขจัดของเสียเป็น convection มีอุบัติการณ์ของ DRA ลดลงและสามารถยืดระยะเวลาของการเกิด CTS ได้อย่างไรก็ตามอัตราการตายไม่มีความแตกต่าง

ในปี ค.ศ. 2000 Wizermann[32] และคณะได้เปรียบเทียบการทำ low-flux hemodialysis กับ on-line HDF (ให้สารน้ำแบบหลังตัวกรองในขนาด 60 ลิตรต่อครั้ง) ในระยะเวลา 2 ปี พบว่า ผู้ป่วยที่ฟอกเลือดแบบ on-line HDF มีการลดลงของระดับสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินก่อนการฟอกเลือดประมาณร้อยละ 40 เหลือเพียง 18 มิลลิกรัมต่อลิตรโดยเริ่มลดลงตั้งแต่ 3 เดือนแรกของการฟอกเลือดและลดลงเรื่อย ๆ จนอยู่ในระดับคงที่ในเดือนที่ 9 ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วยที่ทำ low-flux hemodialysis ไม่มีการเปลี่ยนแปลง แต่ก็ยังไม่สามารถแสดงให้เห็นความแตกต่างของอัตราความเจ็บป่วยและ อัตราตาย

ในปี ค.ศ. 2001 Shigeru และคณะ[33] ได้สำรวจผู้ป่วยที่เป็น DRA จาก Japanese Society for Dialysis Therapy จำนวน 1191 คน โดยใช้การตอบแบบสอบถามเพื่อประเมินผลของวิธีการรักษา (การฟอกเลือดแบบธรรมดา, การฟอกเลือดแบบ high-flux, การฟอกเลือดแบบ beta-2 microglobulin adsorption column, off-line HDF, on-line HDF และ push/pull HDF) พบว่า การฟอกเลือดแบบ HDF มีประสิทธิภาพดีกว่าการรักษาแบบธรรมดา อย่างไรก็ดี การศึกษานี้มีข้อจำกัดคือใช้การประเมินแบบ subjective

มีหลายการศึกษาที่พบว่าการเกิดความดันโลหิตต่ำระหว่างการฟอกเลือดมีอุบัติการณ์ลดลงเมื่อใช้วิธี HDF เชื่อว่าอาจเป็นผลจากการลด core temperature หรือผลจากการได้รับโซเดียมมากขึ้น นอกจากนี้การใช้ erythopoietin ก็พบว่าลดลง การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันดีขึ้น

จากผลการศึกษาในปัจจุบันยังไม่สามารถแสดงให้เห็นได้ว่าการขจัดสารเบต้าทู ไมโครโกลบูลินที่เพิ่มขึ้นจะช่วยยืดอายุของผู้ป่วยไตวายเรื้อรังให้ยืนยาวขึ้นหรือไม่ แต่มีหลักฐานว่าสามารถลดอัตราความเจ็บป่วยลงได้

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 3

วิธีการวิจัย

ประชากรและตัวอย่าง

ประชากรเป้าหมาย (population) คือ ผู้ป่วยคนไทยที่ป่วยด้วยภาวะไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายและกำลังรักษาด้วยการฟอกเลือด

ประชากรตัวอย่าง (sample) คือ ผู้ป่วยคนไทยที่ป่วยด้วยภาวะไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายและกำลังรักษาด้วยการฟอกเลือดในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์แบบผู้ป่วยนอก

กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษา (Inclusion criteria)

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

กฎเกณฑ์ในการตัดออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. มีโรคของหัวใจและหลอดเลือดที่มีอาการ
2. มีประวัติภาวะแทรกซ้อนขณะทำการฟอกเลือดที่ทำให้ต้องปรับเปลี่ยนการรักษา เช่น ภาวะความดันโลหิตต่ำขณะฟอกเลือด, ตะคริวอย่างรุนแรง
3. มีความเข้มข้นของเลือด (Hematocrit) มากกว่าร้อยละ 45
4. มีภาวะติดเชื้อหรือภาวะการอักเสบภายใน 2 สัปดาห์

การคำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample Size Determination)

จากการศึกษาโดย Lornoy[26] และ Pedrini[34] พบว่า อัตราการลดลงของระดับเบต้าทูไมโครโกลบูลินหลังจากการฟอกเลือดเมื่อให้สารน้ำทดแทนหลังตัวกรอง (post-dilution HDF) ด้วยอัตรา 60 และ 120 มิลลิลิตร ต่อนาที พบว่ามีอัตราการลดลงเท่ากับร้อยละ 59$\pm$3 และ 74.7$\pm$6.1 ตามลำดับ เมื่อกำหนดให้ ระดับความเชื่อมั่นที่ 95%

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

$Z_{ß}$ = $Z_{0.10}$ = 1.28

สูตร n pair = $(Z_{\alpha} + Z_{ß})^2 \sigma^2/d^2$

σ = ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานร่วมของข้อมูล (%)

$= (3^2 + 6.1^2)^{0.5} = 6.8$ (%)

กำหนดให้ d = 7 (%)

เมื่อแทนค่า n $= (1.96+1.28)^2 (6.8)^2 / (7)^2$

$= 9.9$

ในการศึกษานี้จะทำการศึกษาในประชากร 10 คน

การสังเกตและการวัด (Observation and Measurement)

1. ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ได้แก่ เพศ, อายุ, สาเหตุของภาวะไตวาย, น้ำหนักตัวเฉลี่ยหลังการฟอกเลือด, ระดับความเข้มข้นของเลือดก่อนการฟอกเลือด, การทำงานของไตที่เหลืออยู่ (วัดเป็นค่าการขจัดครีเอตินีน)

2. ข้อมูลที่ศึกษา ได้แก่ ความดันโลหิตก่อนการฟอกเลือด, น้ำหนักก่อนการฟอกเลือด, น้ำหนักหลังการฟอกเลือด, น้ำหนักที่เปลี่ยนแปลง, ปริมาณน้ำที่ดึงออกจากร่างกาย (ultrafiltration fluid), ความเร็วของเลือด (blood flow rate) , อัตราการให้สารน้ำเฉลี่ย, ระดับความเข้มข้นของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน, ยูเรีย, ฟอสเฟต, โปรตีน, ความเข้มข้นของเม็ดเลือดแดง (hematocrit) ก่อนเข้าตัวกรองและหลังจากผ่านตัวกรองแล้ว, ความเข้มข้นของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน, ยูเรีย, ฟอสเฟต, โปรตีนในน้ำที่ได้จากการฟอกเลือด (dialysate)

การตรวจสารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน ใช้วิธี EIA (cobas *CORE* ของบริษัท Roche) หลังจากนั้นจะนำมาคำนวณหาการขจัด โดยสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินจะหาการขจัดโดยตรงทางด้านเลือด (Instantaneous clearance), คำนวณการขจัดที่เป็น convective+diffusive clearance ด้วยวิธี Direct dialysate และคำนวณหาการขจัดที่เกิดจากการดูดซับของตัวกรอง (adsorptive clearance) โดยมีหลักการว่า

Total clearance (instantaneous clearance) = [convective+diffusive clearance] + adsorptive clearance

การขจัดฟอสเฟตใช้การวัดด้วยวิธี Direct dialysate เนื่องจากไม่มี adsorptive clearance

การขจัดยูเรียใช้ Single pool UKM โดยใช้สูตร second generation of natural logarithm ของ Daugirdas

ผู้ป่วยทุกคนที่เข้าร่วมการศึกษาได้ผ่านการตรวจวัดเส้นโดยเครื่อง HD01 พบว่าไม่มี access recirculation

รายละเอียดการคำนวณ Instantaneous clearance และ direct dialysate ดูในภาคผนวก

การรวบรวมข้อมูล (Data Collection)

ผู้ป่วยที่ฟอกเลือดด้วยวิธีประสิทธิภาพสูง (High flux hemodialysis) จะถูกเก็บตัวอย่างเลือดเป็นข้อมูลพื้นฐานในครั้งแรก หลังจากนั้นจะเปลี่ยนการฟอกเลือดมาเป็นวิธีออนไลน์ฮีโมไดอะฟิลเตรชั่นและเก็บตัวอย่างอีก 2 ครั้ง ในอัตราการให้สารน้ำทดแทนที่แตกต่างกัน

ในแต่ละครั้งที่ฟอกเลือดด้วยวิธีออนไลน์ฮีโมไดอะฟิลเตรชั่น ผู้ป่วยจะได้สารน้ำทดแทน (replacement fluid) ในตำแหน่งหลังตัวกรอง (post-dilution) ในอัตรา 125 และ 75 มิลลิลิตรต่อนาที ตามลำดับ อัตราการไหลของน้ำยาไดอะไลเลส (dialysate flow) 800 มิลลิลิตรต่อนาที

ในแต่ละครั้ง จะมีการเก็บตัวอย่างดังนี้

- เลือดจากสายนำเลือดแดง (arterial blood line) 3 มิลลิลิตร ก่อนเข้าเครื่องฟอกเลือด (นาทีที่ 0)
- หลังจากนั้นเก็บเลือดจากสายนำเลือดแดง (arterial blood line) 3 มิลลิลิตร และเลือดจากสายนำเลือดดำ (venous blood line) 3 มิลลิลิตร พร้อม ๆ กัน ณ ชั่วโมงที่ 1, 2, 3, 4
- เก็บน้ำที่ได้จากการฟอกเลือดเพื่อวัดปริมาตรในช่วงนาทีที่ 55-65, 115-125, 175-185, 235-245 และน้ำที่ได้ในแต่ละช่วง จะถูกเก็บตัวอย่าง 1 มิลลิลิตร เพื่อนำไปวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการต่อไป

ตัวอย่างที่ยังไม่ได้รับการทดสอบจะถูกเก็บไว้ในตู้เย็นอุณหภูมิ -70 องศาเซลเซียส

การวิเคราะห์ข้อมูล (Data Analysis)

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

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 4

ผลการวิจัย

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการศึกษามีทั้งสิ้น 10 คน มีอายุ 32 – 78 ปี เป็นผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดแบบ HFHD สัปดาห์ละ 2 ครั้ง เป็นผู้ชาย 5 คน ผู้หญิง 5 คน สาเหตุของภาวะไตวาย, อายุเฉลี่ย, น้ำหนักตัวเฉลี่ยหลังการฟอกเลือด, ระดับความเข้มข้นของเลือดก่อนการฟอกเลือด, การทำงานของไตที่เหลืออยู่ (residual renal function) ดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา

ลักษณะของผู้ป่วย	ผลลัพธ์
• เพศ (ชาย/หญิง)	5/5
• อายุเฉลี่ย (ปี)	58.20±14.70
• สาเหตุของภาวะไตวาย	เบาหวาน 2 คน ความดันโลหิตสูง 2 คน SLE 1 คน Obstructive uropathy 1 คน ADPKD 1 คน RPGN 1 คน ไม่ทราบสาเหตุ 2 คน
• น้ำหนักตัวเฉลี่ยหลังการฟอกเลือด (กิโลกรัม)	54.09±12.53
• ระดับความเข้มข้นของเลือดก่อนการฟอกเลือด (ร้อยละ)	36.2±2.66
• การทำงานของไตที่เหลืออยู่ (มิลลิลิตรต่อนาที)	2.21±5.25

ข้อมูลแสดงเป็นค่าเฉลี่ยเลขคณิต±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

ผลการศึกษา

ข้อมูลเกี่ยวกับการฟอกเลือด (ดังแสดงในตารางที่ 5)

น้ำหนักก่อนการฟอกเลือด, น้ำหนักหลังการฟอกเลือด, น้ำหนักที่เปลี่ยนแปลง, ปริมาณน้ำที่ดึงออกจากร่างกาย (ultrafiltration fluid), ความเร็วของเลือด (blood flow rate), ระดับของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน ก่อนการฟอกเลือด, ระดับของความเข้มข้นของเลือด (hematocrit) ก่อนการฟอกเลือด ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติระหว่าง HDF125 และ HDF75

ระดับของยูเรียก่อนการฟอกเลือด HDF75 มีค่าต่ำกว่า HDF125 (p = 0.044)

ตารางที่ 5 ข้อมูลที่เกี่ยวกับการฟอกเลือด

ข้อมูลเกี่ยวกับการฟอกเลือด	HFHD	HDF125	HDF75
• น้ำหนักก่อนการฟอกเลือด (กิโลกรัม)	57.05±12.62	57.40±12.98	57.07±13.26
• น้ำหนักหลังการฟอกเลือด (กิโลกรัม)	54.09±12.53	54.13±12.77	54.25±12.80
• น้ำหนักที่เปลี่ยนแปลง (กิโลกรัม)	2.87±0.69	3.31±0.55	2.82±0.97
• ปริมาณน้ำที่ดึงออกจากร่างกาย (ultrafiltration fluid) (ลิตร)	3.45±0.81	3.39±0.44	3.05±0.86
• ความเร็วของเลือด (blood flow rate) (มิลลิลิตรต่อนาที)	400±0	430±42.16	420±42.16
• ระดับของยูเรียก่อนการฟอกเลือด (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)	71.05±20.54	78.07±19.40*	66.70±18.42*
• ระดับของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินก่อนการฟอกเลือด (มิลลิกรัมต่อลิตร)	31.13±9.76	30.04±10.48	29.62±10.03
• ระดับของความเข้มข้นของเม็ดเลือดแดง (hematocrit) ก่อนการฟอกเลือด (ร้อยละ)	36.2±2.66	36.00±3.77	36.40±2.99
• อัตราการให้สารน้ำเฉลี่ย (มิลลิลิตรต่อนาที)	-	119.75±1.99	65.04±2.63

ข้อมูลแสดงเป็นค่าเฉลี่ยเลขคณิต±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

* p = 0.044

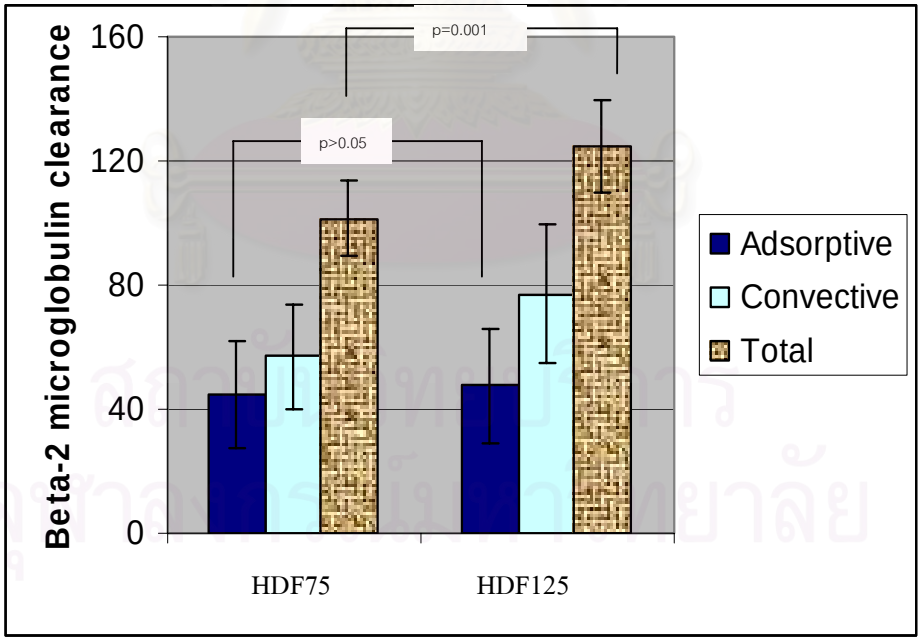
การขจัดสารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน

การขจัดสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินเฉลี่ยในการฟอกเลือดแต่ละครั้ง

HDF125 มีการขจัดสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินในการฟอกแต่ละครั้งเท่ากับ 124.53±13.89 มิลลิลิตรต่อนาที สูงกว่า HDF75 ซึ่งมีค่าเท่ากับ 101.28±13.09 มิลลิลิตรต่อนาทีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.001) และทั้ง 2 วิธี (HDF125 และ HDF75) มีค่าแตกต่างจากการฟอกเลือดแบบ HFHD (p<0.001)

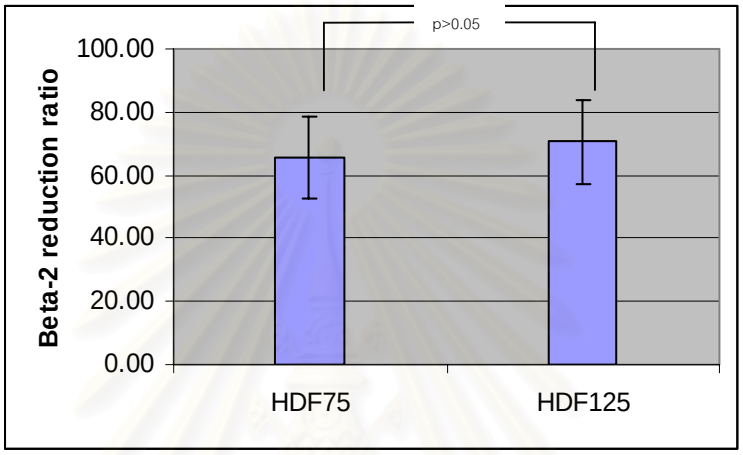
เมื่อพิจารณาเฉพาะการขจัดที่เกิดจากการพา (convective clearance) พบว่า HDF125 มีค่าการขจัด 76.93±17.70 มิลลิลิตรต่อนาที มีแนวโน้มที่จะมากกว่า HDF75 ที่มีค่าการขจัด 56.87±21.71 มิลลิลิตรต่อนาที แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.058) ทั้ง HDF125 และ HDF75 มากกว่า HFHD ซึ่งมีค่าเท่ากับ 29.92±7.42 มิลลิลิตรต่อนาที

การขจัดที่เกิดจากการดูดซับของตัวกรอง (adsorptive clearance) พบว่า HDF125 มีค่าการขจัด 47.60±21.82 มิลลิลิตรต่อนาที ไม่แตกต่างจาก HDF75 ที่มีค่าการขจัด 44.41±15.74 มิลลิลิตรต่อนาที (p>0.05) ทั้ง HDF125 และ HDF75 มีการขจัดมากกว่า HFHD ซึ่งมีค่าเท่ากับ 14.50±7.39 มิลลิลิตรต่อนาที



รูปที่ 16 **การขจัดสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินในการฟอกเลือดแต่ละวิธี โดยจำแนกเป็นการดูดซับ** (adsorptive clearance), **การพา** (convective clearance) **และการขจัดรวม** (total clearance)

อัตราการลดลงของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน (Beta-2 reduction ratio) พบว่า HDF125 มีค่าเท่ากับร้อยละ70.46±8.29 ไม่แตกต่างจาก HDF75 ซึ่งมีค่าเท่ากับร้อยละ 65.28±9.08 อย่างไรก็ดีทั้ง 2 วิธีมีการลดลงของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินมากกว่า HFHD ซึ่งมีค่าเท่ากับร้อยละ 34.85±12.80



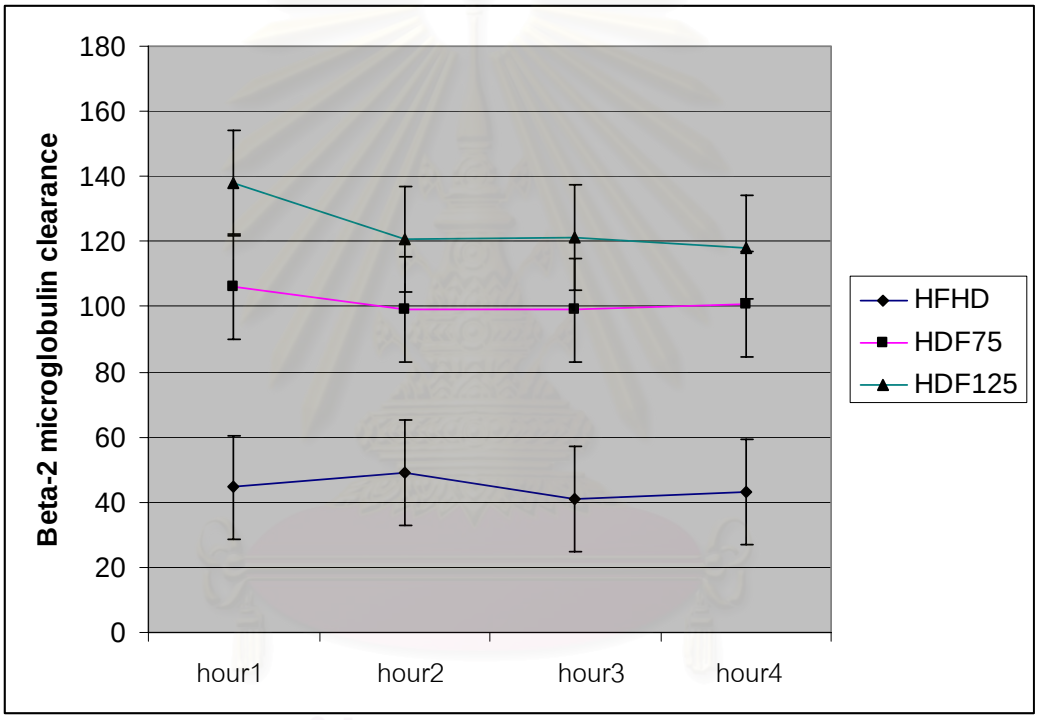
รูปที่ 17 **อัตราการลดลงของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน** (Beta-2 reduction ratio) **ในการฟอกเลือดแต่ละวิธี**

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การขจัดสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินในแต่ละชั่วโมง

เมื่อพิจารณาในแต่ละวิธีการฟอกเลือด พบว่าไม่มีความแตกต่างในระหว่างชั่วโมงที่ 1, 2, 3 หรือ 4 เมื่อใช้การวิเคราะห์แบบ repeated ANOVA

เมื่อพิจารณาในแต่ละชั่วโมง วิธีการฟอกเลือดแบบ HDF125 มีการขจัดสารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน สูงกว่า HDF75 ทุกชั่วโมง และทั้ง 2 วิธี (HDF125 และ HDF75) มีค่ามากกว่าการฟอกเลือดแบบ HFHD ($p<0.001$)

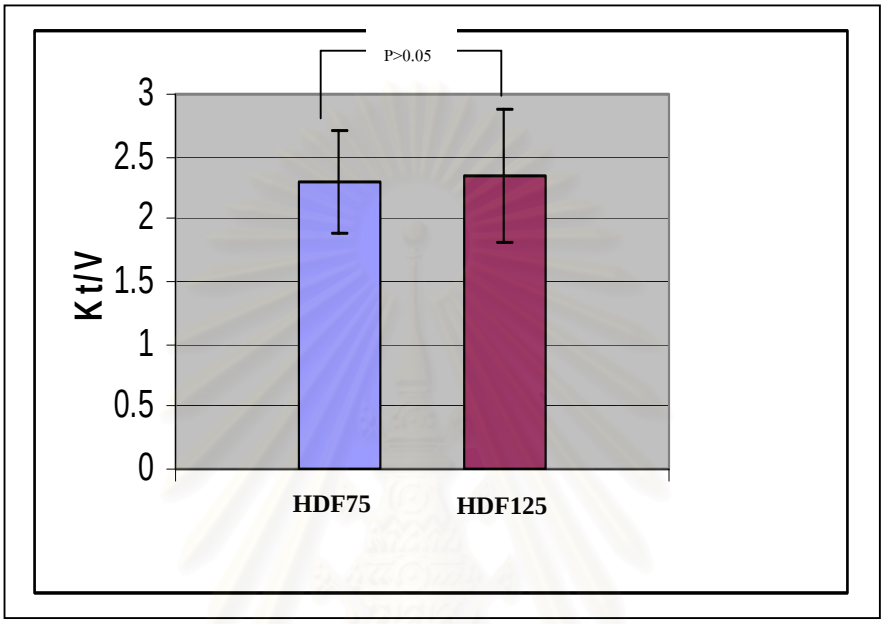


รูปที่ 18 การขจัดสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินในแต่ละชั่วโมง

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ความเพียงพอของการฟอกเลือด

ความเพียงพอของการฟอกเลือดที่วัดการขจัดยูเรียด้วยวิธี single-pool Kt/V (spKt/V) พบว่า HDF75 มีค่า 2.30±0.41 ไม่มีความแตกต่างจาก HDF125 ซึ่งมีค่าเท่ากับ 2.34±0.54

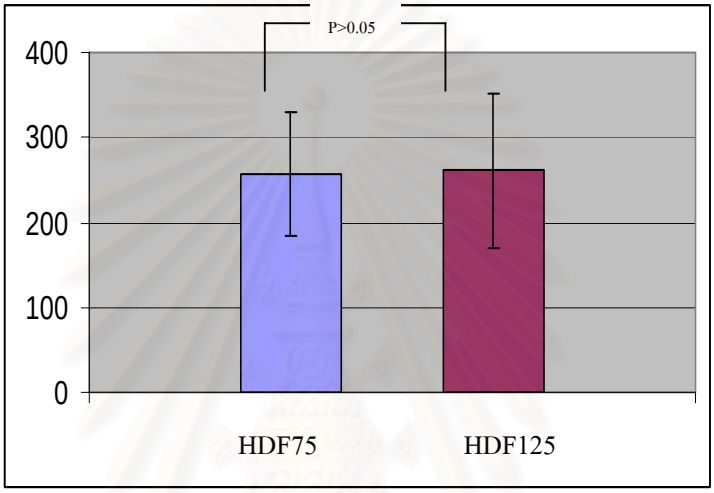


รูปที่ 19 ค่า single-pool Kt/V ของการฟอกเลือดแต่ละวิธี

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การขจัดฟอสเฟต

การฟอกเลือดแบบ HDF125 มีค่าการขจัดฟอสเฟต 258.73±91.44 มิลลิลิตรต่อนาที ไม่แตกต่างจากการฟอกเลือดแบบ HDF75 ที่มีค่าการขจัด 258.75±73.76 มิลลิลิตรต่อนาที และทั้ง 2 วิธี (HDF125 และ HDF75) ไม่แตกต่างจากการฟอกเลือดแบบ HFHD ซึ่งมีค่าการขจัด 235.90±73.44 มิลลิลิตรต่อนาที



รูปที่ 20 การขจัดฟอสเฟตในการฟอกเลือดแต่ละวิธี

ผลข้างเคียง

ไม่มีผู้ป่วยรายใดเกิดความดันโลหิตต่ำหรือสูงที่มีอาการจนต้องปรับเปลี่ยนการรักษา

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 5

สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

อภิปรายผลการวิจัย

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาส่วนใหญ่เป็นผู้สูงอายุในสัดส่วนของผู้ชายเท่ากับผู้หญิง ผู้ป่วยทุกรายสามารถเปิดความเร็วของเส้นเลือด (BFR) ได้มากกว่า 400 มิลลิลิตรต่อนาที ซึ่งจะทำให้ข้อจำกัดในการให้สารน้ำทดแทนหมดไปเนื่องจากขนาดสูงสุดที่สามารถให้ได้คือ ร้อยละ 30 ของความเร็วของเส้นเลือด

ข้อมูลพื้นฐานของการฟอกเลือดในการฟอกเลือดแต่ละแบบ ไม่มีความแตกต่างกันยกเว้นระดับของยูเรียก่อนการฟอกเลือดของ HDF125 มีค่าต่ำกว่าระดับของยูเรียก่อนการฟอกเลือด HDF75 ซึ่งอาจเกิดจากประสิทธิภาพในการขจัดยูเรียของ HDF125 มีมากกว่า HFHD แต่เนื่องจากการศึกษานี้ใช้ instantaneous clearance ซึ่งเป็นการวัดการขจัดของสารโดยตรงจาก blood side จึงไม่น่าจะส่งผลต่อการศึกษา

ระดับของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินก่อนการฟอกเลือดมีค่าประมาณ 30 มิลลิกรัมต่อลิตร มีค่าใกล้เคียงกับการศึกษาที่เคยมีมาก่อนหน้านี้ซึ่งได้ทำในผู้ที่ได้รับการฟอกเลือดแบบ HFHD มาเป็นเวลานาน ต่างจากการศึกษาของ Shinzato [35]ในประเทศญี่ปุ่นซึ่งผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการฟอกเลือดแบบ conventional hemodialysis มีค่าระดับของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินก่อนการฟอกเลือด 50.6 – 58.4 มิลลิกรัมต่อลิตร

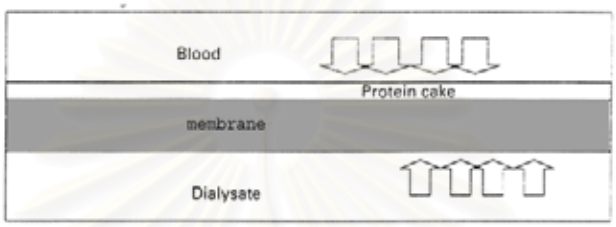
ส่วนอัตราการให้สารน้ำที่แท้จริงมีค่าต่ำกว่าอัตราที่กำหนดไว้เนื่องมาจากต้องมีการลดอัตราการให้ลงในกรณีที่ความดันในตัวกรอง (Transmembranous pressure, TMP) สูงขึ้นอันเนื่องมาจากการที่เลือดข้นขึ้น (hemoconcentration)

ผลการศึกษาพบว่า HDF125 มีการขจัดสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินได้มากกว่า HDF75 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และทั้งสองวิธีมีค่ามากกว่า HFHD อย่างชัดเจนซึ่งตรงกับการศึกษาของ Lornoy และคณะ

อย่างไรก็ดี การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกที่สามารถแสดงให้เห็นว่าการขจัดที่เกิดจากการดูดซับ (adsorptive clearance) ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างอัตราการให้สารน้ำที่ต่างกัน แต่เมื่อเทียบกับ HFHD พบว่ามีค่าสูงกว่าอย่างเป็นมาก อาจเป็นหลักฐานโดยอ้อมว่ากลไกของ adsorptive clearance ไม่ได้เกิดจากการดูดซับของพื้นผิวตัวกรองแต่เพียงอย่าง

เดียว แต่อาจเกิดจากการเปลี่ยนแปลงทาง hemodynamics ซึ่งจะทำให้เกิดชั้นของโปรตีน (protein cake effect) ภายในตัวกรองที่หนาขึ้น

เป็นที่ทราบกันดีว่า HFHD มีกระบวนการที่เรียกว่า Backfiltration เกิดขึ้นภายในตัวกรองส่วนท้าย จึงอาจทำให้ชั้นของโปรตีนเกิดขึ้นน้อยกว่า HDF ที่มีแรงดันที่เกิดจากกระบวนการพา (convection) ใน capillary lumen ตลอดความยาวของตัวกรอง

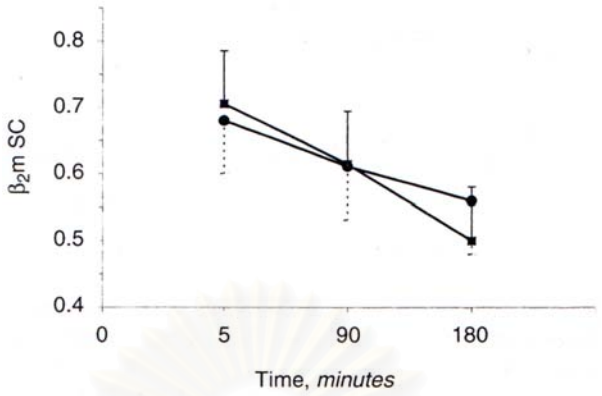


รูปที่ 21 protein cake effect

ปัจจัยที่มีผลต่อ adsorptive clearance นอกจาก convection rate แล้ว BFR ก็น่าจะมีผลเช่นกัน การศึกษานี้ใช้ BFR ค่อนข้างสูงกว่าการศึกษาในต่างประเทศซึ่งจะใช้ประมาณ 200-300 มิลลิลิตรต่อนาทีเท่านั้น อย่างไรก็ดียังไม่เคยมีการศึกษาถึงผลดังกล่าว

การศึกษาของ Lornoy และคณะ[26]พบว่าการขจัดสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินจะเพิ่มเป็นเส้นตรงเมื่อเทียบกับอัตราการให้สารน้ำทดแทน จึงมีความเป็นไปได้ว่า adsorptive clearance ที่ระดับอัตราการให้สารน้ำทดแทนต่าง ๆ มีความแตกต่างไม่มากนักหรือกล่าวอีกนัยหนึ่ง adsorptive clearance อาจเกิดสูงสุดในขนาดของสารน้ำทดแทนที่ระดับต่ำ การเพิ่มขึ้นของการขจัดจึงเป็นผลจากการเพิ่ม convection rate เป็นสำคัญ

เมื่อพิจารณาการขจัดสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินในแต่ละชั่วโมง พบว่าไม่มีความแตกต่างกันระหว่างชั่วโมงในการฟอกเลือดในแต่ละแบบ ก่อนหน้านี้ Pedrini และคณะ[34]ได้แสดงให้เห็นว่า sieving coefficient ของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน มีค่าลดลงตามระยะเวลาที่ทำการฟอกเลือด (ดูรูปที่ 22) ถ้า TMP มีค่าไม่แตกต่างกันมากในระหว่างชั่วโมง convective clearance ควรจะลดลงเมื่อเวลาผ่านไป แต่จากการศึกษานี้พบว่า การขจัดรวมของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินไม่เปลี่ยนแปลงจึงอาจอธิบายได้ว่า มีการเพิ่มขึ้นของ adsorptive clearance



รูปที่ 22 **การลดลงของ** sieving coefficient

เมื่อวัดการขจัดสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินเป็นอัตราการลดลง (reduction ratio) พบว่าไม่มีความแตกต่างกัน ก่อนหน้านี้ Lornoy และคณะได้เปรียบเทียบอัตราการลดลงสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินระหว่าง HDF100 กับ HDF120 พบว่าไม่มีความแตกต่างกัน (ร้อยละ 72.7 และ 72.55 ตามลำดับ)

ค่าความเพียงพอของการฟอกเลือด พบว่า HDF125 และ HDF75 มีค่า Kt/V ไม่ต่างกันและสูงกว่า HF ประมาณร้อยละ 10 ใกล้เคียงกับการศึกษาของ Kerr PB

การขจัดฟอสเฟตพบว่าไม่มีความแตกต่างกันทั้ง 3 วิธี ต่างจากรายงานที่มีมาก่อนหน้านี้ของ Zehnder และคณะ (1999) [29] ที่แสดงให้เห็นว่า HDF มีการขจัดฟอสเฟตเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับ HFHD อย่างไรก็ดี การศึกษาของ Zehnder ใช้ dialysate flow rate ที่ในกลุ่ม HDF สูงกว่ากลุ่ม HFHD และใช้ BFR เพียง 300 มิลลิลิตรต่อนาทีจึงส่งผลให้เกิดความแตกต่าง เช่นเดียวกับการศึกษาของ Lornoy และคณะที่พบว่า HFHD มีค่าการขจัด 219.1 มิลลิลิตรต่อนาทีและเพิ่มขึ้นเป็น 246.7 มิลลิลิตรต่อนาทีด้วยวิธี HDF100 ซึ่งมีค่าใกล้เคียงกับการศึกษานี้ อย่างไรก็ดี การขจัดฟอสเฟตด้วยวิธี HFHD ในการศึกษาของ Lornoy มีค่าต่ำกว่าการศึกษานี้ค่อนข้างมากเนื่องจากใช้ BFR เพียง 300 มิลลิลิตรต่อนาที

ในแง่ของผลข้างเคียงพบว่าผู้ป่วยสามารถฟอกเลือดได้โดยไม่มีผลข้างเคียง จากการศึกษาของ Ward และคณะ (2000) พบว่ามีผู้ป่วย 3 ใน 44 รายที่มีปัญหาความดันโลหิตสูงจนต้องออกจากการศึกษาในระยะเวลา 12 เดือน อย่างไรก็ดีการศึกษานี้เป็นการศึกษาระยะสั้นจึงอาจจะไม่เห็นผลข้างเคียงที่ชัดเจน

สรุปผลการวิจัย

1. การขจัดสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินมีค่าเพิ่มขึ้นตามอัตราการให้สารน้ำ โดยที่การขจัดที่เกิดจากการดูดซับของตัวกรองไม่เพิ่มขึ้น

2. อัตราการให้สารน้ำทดแทนขนาดประมาณ 120 มิลลิลิตรต่อนาที มีความปลอดภัยและเหมาะสมในคนไทย

ข้อเสนอแนะ

1. การเลือกตัวกรองเพื่อใช้ในการฟอกเลือดแบบ on-line hemodiafiltration ความสามารถในการขจัดสารแบบดูดซับอาจเป็นปัจจัยที่ต้องคำนึงถึง อย่างไรก็ดียังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างตัวกรองต่างชนิดกัน

2. การตั้งเครื่องเพื่อให้สารน้ำในอัตราที่สูงกว่า 120 มิลลิลิตรต่อนาที อาจมีข้อจำกัดจากการเพิ่มขึ้นของความดันในตัวกรอง

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รายการอ้างอิง

1. Vanholder R, Argiles A, Baurmeister U *et al*. Uremic toxicity: present state of the art. **Int J Artif Organs** 2001; 24 (10) :695-725.
2. Vanholder R, De Smet R, Hsu C, Vogeleere P, Ringoir S. Uremic toxicity: the middle molecule hypothesis revisited. **Semin Nephrol** 1994; 14 (3) :205-18.
3. Vanholder R, De Smet R, Lameire NH. Redesigning the map of uremic toxins. **Contrib Nephrol** 2001; (133) :42-70.
4. Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK *et al*. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. **N Engl J Med** 2002; 347 (25) :2010-9. Notes: CORPORATE NAME: Hemodialysis (HEMO) Study Group.
5. Leypoldt JK, Cheung AK, Carroll CE *et al*. Effect of dialysis membranes and middle molecule removal on chronic hemodialysis patient survival. **Am J Kidney Dis** 1999; 33 (2) :349-55.
6. Gejyo F, Yamada T, Odani S *et al*. A new form of amyloid protein associated with chronic hemodialysis was identified as beta 2-microglobulin. Biochem **Biophys Res Commun** 1985; 129 (3) :701-6.
7. Floege J, Wilks M, Shaldon S, Koch KM, Smeby LC. Beta 2-microglobulin kinetics during haemofiltration. **Nephrol Dial Transplant** 1988; 3 (6) :784-9.
8. Odell RA, Slowiaczek P, Moran JE, Schindhelm K. Beta 2-microglobulin kinetics in end-stage renal failure. **Kidney Int** 1991; 39 (5) :909-19.
9. Bergstrom J, Wehle B. No change in corrected beta 2-microglobulin concentration after cuprophane haemodialysis. **Lance**t 1987; 1 (8533) :628-9.
10. Warren DJ, Otieno LS. Carpal tunnel syndrome in patients on intermittent haemodialysis. **Postgrad Med J** 1975; 51 (597) :450-2.
11. Gorevic PD, Casey TT, Stone WJ, DiRaimondo CR, Prelli FC, Frangione B. Beta-2 microglobulin is an amyloidogenic protein in man. **J Clin Invest** 1985; 76 (6) :2425-9.
12. Gejyo F, Homma N, Arakawa M. Long-term complications of dialysis: pathogenic factors with special reference to amyloidosis. **Kidney Int** Suppl 1993;41:S78-

82.

13. van Ypersele de Strihou C, Jadoul M, Malghem J, Maldague B, Jamart J. Effect of dialysis membrane and patient's age on signs of dialysis-related amyloidosis. The Working Party on Dialysis Amyloidosis. **Kidney Int** 1991; 39 (5) :1012-9.
14. Floege J, Ketteler M. beta2-microglobulin-derived amyloidosis: an update. **Kidney Int** Suppl 2001; 78:S164-71.
15. Zingraff J, Drueke T. Can the nephrologist prevent dialysis-related amyloidosis? **Am J Kidney Dis** 1991; 18 (1) :1-11.
16. Mistry CD, O'Donoghue DJ, Nelson S, Gokal R, Ballardie FW. Kinetic and clinical studies of beta 2-microglobulin in continuous ambulatory peritoneal dialysis: influence of renal and enhanced peritoneal clearances using glucose polymer. **Nephrol Dial Transplant** 1990; 5 (7) :513-9.
17. Blumberg A, Burgi W. Behavior of beta 2-microglobulin in patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis, hemodiafiltration and continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) . **Clin Nephrol** 1987; 27 (5) :245-9.
18. Benz RL, Siegfried JW, Teehan BP. Carpal tunnel syndrome in dialysis patients: comparison between continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis populations. **Am J Kidney Dis** 1988; 11 (6) :473-6.
19. Kuchle C, Fricke H, Held E, Schiffl H. High-flux hemodialysis postpones clinical manifestation of dialysis-related amyloidosis. **Am J Nephrol** 1996; 16 (6) :484-8.
20. Locatelli F, Mastrangelo F, Redaelli B *et al*. Effects of different membranes and dialysis technologies on patient treatment tolerance and nutritional parameters. The Italian Cooperative Dialysis Study Group. **Kidney Int** 1996; 50 (4) :1293-302.
21. Hakim RM, Wingard RL, Husni L, Parker RA, Parker TF 3rd. The effect of membrane biocompatibility on plasma beta 2-microglobulin levels in chronic hemodialysis patients. **J Am Soc Nephrol** 1996; 7 (3) :472-8.
22. Canaud B, Bosc JY, Leray H *et al*. On-line haemodiafiltration: state of the art.

Nephrol Dial Transplant 1998; 13 Suppl 5:3-11.

23. Spalding E, Farrington K. Haemodiafiltration: current status. **Nephron Clin Pract** 2003; 93 (3) :c87-96.
24. Canaud B, Bosc JY, Leray-Moragues H *et al*. On-line haemodiafiltration. Safety and efficacy in long-term clinical practice. **Nephrol Dial Transplant** 2000; 15 Suppl 1:60-7.
25. Ahrenholz P, Winkler RE, Ramlow W, Tiess M, Muller W. On-line hemodiafiltration with pre- and postdilution: a comparison of efficacy. **Int J Artif Organs** 1997; 20 (2) :81-90.
26. Lornoy W, Becaus I, Billiouw JM, Sierens L, Van Malderen P, D'Haenens P. On-line haemodiafiltration. Remarkable removal of beta2-microglobulin. Long-term clinical observations. **Nephrol Dial Transplant** 2000; 15 Suppl 1:49-54.
27. Maduell F, del Pozo C, Garcia H *et al*. Change from conventional haemodiafiltration to on-line haemodiafiltration. **Nephrol Dial Transplant** 1999; 14 (5) :1202-7.
28. Kerr PB, Argiles A, Flavier JL, Canaud B, Mion CM. Comparison of hemodialysis and hemodiafiltration: a long-term longitudinal study. **Kidney Int** 1992;41 (4) :1035-40.
29. Zehnder C, Gutzwiller JP, Renggli K. Hemodiafiltration--a new treatment option for hyperphosphatemia in hemodialysis patients. **Clin Nephrol** 1999; 52 (3) :152-9.
30. Ward RA, Schmidt B, Hullin J, Hillebrand GF, Samtleben W. A comparison of on-line hemodiafiltration and high-flux hemodialysis: a prospective clinical study. **J Am Soc Nephrol** 2000; 11 (12) :2344-50.
31. Locatelli F, Marcelli D, Conte F, Limido A, Malberti F, Spotti D. Comparison of mortality in ESRD patients on convective and diffusive extracorporeal treatments. The Registro Lombardo Dialisi E Trapianto. **Kidney Int** 1999; 55 (1) :286-93.
32. Wizemann V, Lotz C, Techert F, Uthoff S. On-line haemodiafiltration versus low-flux haemodialysis. A prospective randomized study. **Nephrol Dial Transplant** 2000; 15 Suppl 1:43-8.

33. Nakai S, Iseki K, Tabei K *et al*. Outcomes of hemodiafiltration based on Japanese dialysis patient registry. **Am J Kidney Dis** 2001; 38 (4 Suppl 1) :S212-6.

34. Pedrini LA, De Cristofaro V, Pagliari B, Sama F. Mixed predilution and postdilution online hemodiafiltration compared with the traditional infusion modes. **Kidney Int** 2000; 58 (5) :2155-65.

35. Shinzato T, Kobayakawa H, Maeda K. Comparison of various treatment modes in terms of beta 2-microglobulin removal: hemodialysis, hemofiltration, and push/pull HDF. **Artif Organs** 1989; 13 (1) :66-70.

36. Lumlertgul D, Boonkaew S, Knanraknab T, Bunnachuk D. Hemodiafiltration. **Chiang Mai Med Bull** 1996;35 (Suppl 3) :33

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ก
วิธีการคำนวณการขจัดของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน

1. Total beta-2 microglobulin clearance

กำหนดให้ BFRin	=	ความเร็วของเลือดที่เข้าตัวกรอง
BFRout	=	ความเร็วของเลือดที่ออกจากตัวกรอง
CONCin	=	ความเข้มข้นของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินที่เข้าตัวกรอง
CONCout	=	ความเข้มข้นของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินที่ออกจากตัวกรอง
HCTin	=	ความเข้มข้นของเลือดที่เข้าตัวกรอง
HCTout	=	ความเข้มข้นของเลือดที่ออกจากตัวกรอง
Pin	=	ความเข้มข้นของโปรตีนที่เข้าตัวกรอง
Pout	=	ความเข้มข้นของโปรตีนที่ออกจากตัวกรอง

Total clearance = Difference between blood inlet & blood outlet/minute

Blood inlet concentration

เนื่องจากสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินจะอยู่นอกเซลล์ในพลาสมาเท่านั้นจึงใช้ BFR ไม่ได้ จะต้องใช้พลาสมาส่วนที่ตัด solid phase (protein) ออกไป ดังนั้น

Beta-2m inlet flow = BFRin * (1-HCTin) * (1-PROin/100)

Beta-2m outlet flow = BFRout * (1-HCTout) * (1-PROout/100)

และ

Total clearance = (Beta-2m inlet flow) * (CONCin) – (Beta-2m outlet flow) * (CONCout)

CONCin

= BFRin* (1-HCTin) * (1-Pin/100) * (CONCin) - BFRout* (1-HCTout) * (1-Pout/100) *(CONCout)

CONCin

2. Convective clearance

$$= \frac{\text{ปริมาณของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินที่ได้จากน้ำทิ้งจากการฟอกเลือดในหนึ่งหน่วยเวลา}}{\text{ความเข้มข้นของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินในเลือด ณ เวลานั้น}}$$

3. Adsorptive clearance

= **Total clearance - Convective clearance**

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ข

วิธีการคำนวณอัตราส่วนการลดลงของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน (reduction ratio) ด้วยวิธีของ Bergstrom

Reduction ratio = (1- POST/PRE) / (1+ΔBW/0.2BW)

PRE = ความเข้มข้นของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินก่อนการฟอกเลือด (mg/L)

POST = ความเข้มข้นของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินหลังการฟอกเลือด (mg/L)

ΔBW = น้ำหนักตัวที่เปลี่ยนแปลง (kg)

BW = น้ำหนักตัวหลังการฟอกเลือด (kg)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ-นามสกุล นาย อัญชนะ พานิช

วัน เดือน ปีเกิด 24 เมษายน พ.ศ. 2512

ภูมิลำเนา อำเภอชะอำ จังหวัดเพชรบุรี

ประวัติการศึกษา

จบการศึกษาชั้นประถมต้น โรงเรียนประชุมทองวิทยา (พ.ศ.2518-2522)

จบการศึกษาชั้นประถมปลาย โรงเรียนอรุณประดิษฐ์ (พ.ศ.2522-2524)

จบการศึกษาชั้นมัธยมต้น โรงเรียนพรหมานุสรณ์ (พ.ศ.2524-2527)

จบการศึกษาชั้นมัธยมปลาย โรงเรียนเตรียมอุดมศึกษา (พ.ศ.2527-2530)

จบการศึกษาแพทย์ศาสตร์บัณฑิต จากจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย (พ.ศ.2530-2536)

จบการศึกษา วุฒิบัติสาขาอายุรศาสตร์ทั่วไป จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย (พ.ศ.2539-2542)

จบการอบรมหลักสูตรระยะสั้น 4 เดือนสำหรับแพทย์ประจำหน่วยไตเทียม (พฤศจิกายน พ.ศ.2542 – กุมภาพันธ์ พ.ศ.2543)

กำลังศึกษาต่อในหลักสูตรแพทย์โรคไต จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย (พ.ศ.2545 ถึงปัจจุบัน)

ประวัติการปฏิบัติงาน

แพทย์ใช้ทุนประจำโรงพยาบาลบ้านแหลม พ.ศ. 2536-2539

อายุรแพทย์ประจำโรงพยาบาลพระจอมเกล้า จังหวัดเพชรบุรี พ.ศ. 2542 ถึงปัจจุบัน

ประวัติส่วนตัวอื่น ๆ

บุคลากรดีเด่นประจำปี อำเภอบ้านแหลม พ.ศ.2538

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย