เปรียบเทียบการลดลงของระดับอินด๊อกซิลซัลเฟตในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือดระหว่างการฟอกเลือดโดยเครื่องไตเทียมด้วยตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับเรซินดูดซับสารยูรีมิกเปรียบเทียบกับการฟอกเลือดด้วยวิธีฮีโมไดอะฟิลเตชั่นประสิทธิภาพสูง

นางสาวณัฐชยา เข็มนาค

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย
The abstract and full text of theses from the academic year 2011 in Chulalongkorn University Intellectual Repository (CUIR)
are the thesis authors' files submitted through the University Graduate School.

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2559
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

COMPARISON OF REDUCTION RATIO OF INDOXYL SULFATE BETWEEN COMBINATION O F HIGH CUT-OFF MEMBRANE HEMODIALYSIS WITH HEMOPERFUSION AND HIGH-EFFICIENCY ONLINE-HEMODIAFILTRATION WITH HIGH FLUX MEMBRANE; AN OPEN-LABELLED RANDOMIZED CROSS-OVER CONTROL TRIAL

Miss Nutchaya Khemnark

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

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 2016

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	เปรียบเทียบการลดลงของระดับอินด๊อกซิลซัลเฟตในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือดระหว่างการฟอกเลือดโดยเครื่องไตเทียมด้วยตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับเรซินดูดซับสารยูรีมิก เปรียบเทียบกับการฟอกเลือดด้วยวิธีฮีโมไดอะฟิลเตชั่นประสิทธิภาพสูง
โดย	นางสาวณัฐชยา เข็มนาค
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ขจร ตีรณธนากุล

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้นับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญามหาบัณฑิต

.....คณบดีคณะแพทยศาสตร์

(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สุทธิพงศ์ วัชรสินธุ)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....ประธานกรรมการ

(รองศาสตราจารย์ ดร. นายแพทย์วิโรจน์ ศรีอุฬารพงศ์)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ขจร ตีรณธนากุล)

.....กรรมการ

(อาจารย์ นายแพทย์โอภาส พุทธเจริญ)

.....กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย

(อาจารย์ นายแพทย์กฤษณพงศ์ มโนธรรม)

ณัฐชยา เข็มนาค : เปรียบเทียบการลดลงของระดับอินด๊อกซิลซัลเฟตในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือดระหว่างการฟอกเลือดโดยเครื่องไตเทียมด้วยตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับเรซินดูดซับสารยูรีมิก เปรียบเทียบกับการฟอกเลือดด้วยวิธีฮีโมไดอะฟิลเตชั่นประสิทธิภาพสูง (COMPARISON OF REDUCTION RATIO OF INDOXYL SULFATE BETWEEN COMBINATION OF HIGH CUT-OFF MEMBRANE HEMODIALYSIS WITH HEMOPERFUSION AND HIGH-EFFICIENCY ONLINE-HEMODIAFILTRATION WITH HIGH FLUX MEMBRANE; AN OPEN-LABELLED RANDOMIZED CROSS-OVER CONTROL TRIAL) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก: รศ. นพ. ขจร ตีรณธนากุล, 71 หน้า.

วัตถุประสงค์ เพื่อเปรียบเทียบการกำจัดอินด๊อกซิลซัลเฟตระหว่างการฟอกเลือดโดยเครื่องไตเทียมปกติโดยวิธีผสานการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับตัวกรองดูดซับสารยูรีมิกเปรียบเทียบกับการฟอกเลือดด้วยวิธีฮีโมไดอะฟิลเตชั่นประสิทธิภาพสูง

วิธีการวิจัย เป็นการวิจัยแบบสุ่มเชิงทดลองแบบข้าม โดยกลุ่มวิจัยเดียวกัน ทำการศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 10 ราย ทำการฟอกเลือดโดยวิธีผสานการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับตัวกรองดูดซับสารยูรีมิก สลับกับการฟอกเลือดด้วยวิธีฮีโมไดอะฟิลเตชั่นประสิทธิภาพสูงวิธีละ 8 สัปดาห์ วัดร้อยละของการลดลงของอินด๊อกซิลซัลเฟต, เบต้าทูไมโครโกบูลิน, ยูเรีย

ผลการศึกษา ร้อยละการลดลงของอินด๊อกซิลซัลเฟตจากการฟอกเลือดโดยวิธีผสานการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับตัวกรองดูดซับสารยูรีมิกไม่ด้อยกว่าการฟอกเลือดด้วยวิธีฮีโมไดอะฟิลเตชั่นประสิทธิภาพสูง (52.0±11.7 vs. 56.3±7.5 %, p=0.14) ร้อยละการลดลงของเบต้าทูไมโครโกบูลินจากทั้งสองวิธีไม่แตกต่างกัน (83.7±4.9 vs. 84.0±4.3 %, p=0.37) การฟอกเลือดโดยวิธีผสานการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับตัวกรองดูดซับสารยูรีมิกมีการรั่วของอัลบูมินมากกว่า (4.2±2.4 vs. 0.5±0.8 กรัม/ครั้งการฟอกเลือด; P=0.004) แต่ไม่พบความแตกต่างของระดับอัลบูมินในเลือดที่ 8 สัปดาห์

สรุป การฟอกเลือดด้วยโดยวิธีผสานการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับตัวกรองดูดซับสารยูรีมิก มีประสิทธิภาพในการกำจัดสารอินด๊อกซิลซัลเฟต เบต้าทูไมโครโกบูลินได้ไม่แตกต่างจากการฟอกเลือดโดยวิธีฮีโมไดอะฟิลเตชั่น

ภาควิชา อายุรศาสตร์ ลายมือชื่อนิสิต .....

สาขาวิชา อายุรศาสตร์ ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก .....

ปีการศึกษา 2559

5874028030 : MAJOR MEDICINE

KEYWORDS: INDOXYL SULFATE / HIGH CUT-OFF MEMBRANE / HEMOPERFUSION / HIGH-EFFICIENCY HEMODIAFILTRATION

NUTCHAYA KHEMNARK: COMPARISON OF REDUCTION RATIO OF INDOXYL SULFATE BETWEEN COMBINATION OF HIGH CUT-OFF MEMBRANE HEMODIALYSIS WITH HEMOPERFUSION AND HIGH-EFFICIENCY ONLINE-HEMODIAFILTRATION WITH HIGH FLUX MEMBRANE; AN OPEN-LABELLED RANDOMIZED CROSS-OVER CONTROL TRIAL. ADVISOR: ASSOC. PROF.KHAJOHN TIRANATHANAGUL, 71 pp.

Objective: We proposed a new HD modality which can be performed in any HD centers with standard HD machine by using high cut-off (HCO) dialyzer in combination with hemoperfusion (HP) and compare with OL-HDF

Method: This was a cross-over randomized control trial. Ten chronic hemodialysis patients were randomized to consecutively undergo dialysis with either new HD modality (HCO HD with HP) or OL-HDF before cross-over to the other modality for 8-week each period. The efficacy including percentage reduction after dialysis of IS, β2 microglobulin (β2m) and urea were assessed. Patient safety and dialysate albumin loss were monitored. IS was measured by high performance liquid chromatography.

Result: The percentage reduction of IS were comparable between HCO HD with HP and OL-HDF (52.0±11.7 vs. 56.3±7.5 %, p=0.14). The percentage reduction of β2m did not differ (83.7±4.9 vs. 84.0±4.3 %, p=0.37). Two techniques provided adequate small solute removal. Although the dialysate albumin loss was significantly higher in HCO HD with HP than OL-HDF (4.2±2.4 vs. 0.5±0.8 g/session; P=0.004), there were no significant long-term changes in serum albumin levels of both modalities.

Conclusion: Standard HD using HCO dialyzer with HP, which could be performed in any HD centers, can effectively remove IS, β2m, and small toxin in comparable with OL-HDF and could replace OL-HDF where it is unavailable.

Department: Medicine Student's Signature .....

Field of Study: Medicine Advisor's Signature .....

Academic Year: 2016

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยฉบับนี้ สามารถสำเร็จลุลวงไปได้ด้วยดีเนื่องจากความช่วยเหลือของ รศ.นพ.ขจร ตีรณธนากุล ที่คอยให้คำแนะนำและเสียสละเวลาในการให้คำปรึกษาที่ดี ต้องขอขอบพระคุณคณาจารย์ทุกท่านในหน่วยโรคไตโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์สภากาชาดไทยทุกท่านที่เสียสละเวลา และให้คำแนะนำที่ดีและมีประโยชน์เสมอมา ผู้วิจัยกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูงและขอขอบพระคุณท่านคณาจารย์คณะกรรมการวิทยานิพนธ์ทุกท่าน

ขอขอบคุณ รศ. สุพีชา วิทยเลิศปัญญา และภาควิชาเภสัชวิทยา ที่ช่วยเหลือสนับสนุนในการตรวจเลือดพิเศษ ขอขอบคุณ คุณมณีรัตน์ ลิ้มจริยากุลผู้เสียสละเวลาช่วยตรวจเลือดด้วยวิธีพิเศษเป็นอย่างดี

ขอขอบคุณพยาบาลหน่วยโรคไตโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์สภากาชาดไทย ที่ช่วยเหลือทั้งการจัดเก็บเลือด และการดำเนินการฟอกเลือดตามแผนงานจนสำเร็จลุล่วงเป็นอย่างดี และขอขอบคุณผู้ป่วยทุกท่านที่เข้าร่วมโครงการณ์วิจัยนี้จนสำเร็จลุล่วง

ผู้เขียนขอขอบคุณสาขาวิชาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยที่ในโอกาสในการทำงานวิจัยชิ้นนี้ และขอขอบคุณสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย ที่สนับสนุนทุนการวิจัยนี้

สุดท้ายนี้ ขอขอบคุณ มารดา และพี่สาว ที่คอยให้คำปรึกษา และเป็นกำลังใจที่สำคัญเสมอมา

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย ..... ง

บทคัดย่อภาษาอังกฤษ ..... จ

กิตติกรรมประกาศ ..... ฉ

สารบัญ ..... ช

สารบัญตาราง 1

สารบัญภาพ 2

บทที่ 1 บทนำ 1

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหางานวิจัย (Background and rationale) 1

1.2 คำถามงานวิจัย (Research question) 3

1.3 วัตถุประสงค์ของงานวิจัย (Objective) 3

1.4 สมมุติฐาน (Hypothesis) 4

1.5 กรอบแนวคิดงานวิจัย (Conceptual framework) 5

1.6 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย (Expected benefit and application) 5

1.7 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรการในการแก้ไข (Limitations) 6

บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง 7

3.1 รูปแบบการวิจัย (Research design) 12

3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย (Research methodology) 12

3.3 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติการที่ใช้ในงานวิจัย (Operational definitions) 13

3.4 ขนาดตัวอย่าง (Sample size determination) 14

3.5 ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย (Intervention) 15

3.6 การรวบรวมข้อมูล (Data collection) 22

3.7 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis) 23

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

หน้า

3.8 ข้อพิจารณาทางจริยธรรม (Ethics) 23
3.9 ข้อจำกัดในงานวิจัย (Limitation) 24
3.10 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย (Research benefits and application) 24
3.11 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัย และมาตรการในการแก้ไข (Obstacle) 25
3.12 การบริหารงานวิจัย และตารางปฏิบัติงาน (Administration & Time schedule) 25
3.13 งบประมาณ (Budget) 26
บทที่ 4 ผลการวิจัย 27
บทที่ 5 สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ 38
รายการอ้างอิง 44
ภาคผนวก ก 47
ภาคผนวก ข 56
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์ 71

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

สารบัญตาราง

ตารางที่ 1. เปรียบเทียบร้อยละการลดลงของสารยูรีมิก ระหว่างวิธีการฟอกเลือดแบบออนไลน์ฮีโมไดอะฟิลเตชั่นโดยเติมสารน้ำทดแทนหลังตัวกรอง (post-dilution HDF) และการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษ (เอกสารอ้างอิง 14, 24)..... 11

ตารางที่ 2. แสดงคุณสมบัติของตัวกรองรูใหญ่พิเศษ (PES-17DH) และตัวกรองรูใหญ่ SF80S..... 22

ตารางที่ 3. ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่เข้าร่วมการศึกษา 28

ตารางที่ 4. เปรียบเทียบการฟอกเลือดระหว่างวิธีการฟอกเลือดโดยวิธีผสานการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษ ร่วมกับตัวกรองดูดซับสารยูรีมิก (combine HCO HD+ HP) และวิธีการฟอกเลือดด้วยวิธีออนไลน์ฮีโมไดอะฟิลเตชั่นด้วยรูกรองขนาดใหญ่ (OL-HDF)..... 30

ตารางที่ 5. แสดงการเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักแห้ง ระหว่างการฟอกเลือดด้วยวิธีผสานการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับตัวกรองดูดซับสารยูรีมิก และการฟอกเลือดแบบแบบออนไลน์ ฮีโมไดอะฟิลเตชั่น 35

ตารางที่ 6. แสดงผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่สัปดาห์ที่ 1 และสัปดาห์ที่ 8 ของการฟอกเลือดด้วยวิธีผสานการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับตัวกรองดูดซับสารยูรีมิก และการฟอกเลือดแบบออนไลน์ฮีโมไดอะฟิลเตชั่น 37

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

สารบัญภาพ

ภาพที่ 1. แสดงกรอบแนวคิดงานวิจัย 5

ภาพที่ 2. แสดงที่มาและผลของอินด๊อกซิลซัลเฟตต่อร่างกาย 8

ภาพที่ 3. แสดงแผนในการให้การรักษาผู้ป่วยที่เข้าร่วมงานวิจัย และการตรวจทางห้องปฏิบัติการ 19

ภาพที่ 4. แสดงร้อยละการลดลงของสารยูรีมิก อินด๊อกซิลซัลเฟต(IS), เบต้าทูไมโครโกบูลิน (β2M), ยูเรีย (urea) * ข้อมูลที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) 31

ภาพที่ 5. แสดงการเปลี่ยนแปลงของระดับของอินด๊อกซิลซัลเฟตก่อนการฟอกเลือดใน 8 สัปดาห์ ระหว่างการฟอกเลือดแบบผสานการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับตัวกรองดูดซับสารยูรีมิก (HCO HD+HP) และการฟอกเลือดแบบออนไลน์ ฮีโมไดอะฟิลเตชั่น (OL-HDF) 32

ภาพที่ 6. แสดงการเปลี่ยนแปลงของระดับเบต้าทูไมโครโกบูลินก่อนการฟอกเลือดใน 8 สัปดาห์ ระหว่างการฟอกเลือดแบบผสานการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับตัวกรองดูดซับสารยูรีมิก (HCO HD+HP) และการฟอกเลือดแบบออนไลน์ ฮีโมไดอะฟิลเตชั่น (OL-HDF) 33

ภาพที่ 7. กราฟแสดงระดับของอัลบูมินในเลือด ระหว่างการฟอกเลือดแบบผสานการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับตัวกรองดูดซับสารยูรีมิก (HCO HD+HP) และการฟอกเลือดแบบออนไลน์ ฮีโมไดอะฟิลเตชั่น (OL-HDF) 34

บทที่ 1 บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหางานวิจัย (Background and rationale)

โรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายเป็นปัญหาสำคัญทางสาธารณสุข ปัจจุบันในประเทศไทยผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมีแนวโน้มเพิ่มมากขึ้น จากข้อมูลของสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย พบว่าในปีพ.ศ.2556 มีผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาโดยการบำบัดทดแทนไตจำนวน 69,528 คน โดยในจำนวนนี้ มีผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโดยวิธีฟอกเลือดถึง 47,410 คน จากข้อมูลในปัจจุบันพบว่า ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ได้รับการรักษาโดยการฟอกเลือดยังมีอัตราการเสียชีวิตสูงกว่ากลุ่มประชากรทั่วไป[1] โดยสาเหตุสำคัญของการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายคือ โรคหัวใจและหลอดเลือด โรคติดเชื้อและโรคมะเร็ง ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีโอกาสเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดสูงกว่าประชากรทั่วไป 10-20 เท่า[2] นอกจากปัจจัยจากโรคประจำตัวเดิมเช่น เบาหวาน ความดันโลหิตสูง ไขมันผิดปกติแล้วพบว่าเกิดจากการคั่งของสารยูรีมิกในร่างกายร่วมด้วย[3]

สารยูรีมิก (uremic toxin) ประกอบด้วยสาร 3 กลุ่มคือ สารยูรีมิกขนาดเล็กที่ละลายในน้ำ สารยูรีมิกขนาดกลาง และสารยูรีมิกที่จับกับโปรตีน การฟอกเลือดด้วยวิธีปกติด้วยรูกรองขนาดใหญ่ (conventional high flux hemodialysis) สามารถกำจัดสารยูรีมิกขนาดเล็กที่ละลายน้ำได้ แต่กำจัดสารยูรีมิกขนาดกลาง และสารยูรีมิกที่จับกับโปรตีนได้น้อย[4] ซึ่งตัวแทนของสารยูรีมิกขนาดกลางเช่น เบต้าทูไมโครโกบูลิน ซึ่งมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคอะไมลอยด์ที่สัมพันธ์กับการฟอกเลือด (dialysis related amyloidosis) และสารยูรีมิกที่จับกับโปรตีนเช่น พรีครีซอล และอินด๊อกซิลซัลเฟต ซึ่งมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด

อินด๊อกซิลซัลเฟตเป็นสารยูรีมิกที่จับกับโปรตีน ซึ่งเกิดจากการย่อยโปรตีนทริปโตฟาน โดยเอนไซม์ทริปโตฟาเนสจากแบคทีเรียในลำไส้ได้เป็นสารอินโดล เมื่อถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด จะถูกเมตาบอไลท์ในตับได้เป็นอินด๊อกซิลซัลเฟต[5] โดยร้อยละ 90 จะจับกับอัลบูมินในเลือด ในภาวะปกติอินด๊อกซิลซัลเฟตจะถูกขับออกจากร่างกายผ่านทางเซลล์ท่อไตส่วนต้น (proximal tubular cell) ใน

ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังพบระดับของอินด๊อกซิลซัลเฟตเพิ่มขึ้นสัมพันธ์กับระดับการกรองของไตที่ลดลง อินด๊อกซิลซัลเฟต ทำให้เกิดออกซิเดทีฟสเตรสในเซลล์ต่างๆของร่างกาย เช่น เซลล์ท่อไต[6] เซลล์มีแซงเจียลในโกลเมอรูลัส[7] เซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด (vascular smooth muscle cells) ในหนู[8] ยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์บุหลอดเลือด (endothelial cell) และยับยั้งการซ่อมแซมของแผลในหนู[9] จากการศึกษาในปัจจุบันพบว่า ระดับของอินด๊อกซิลซัลเฟตที่สูงในเลือดมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคของเส้นเลือดในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง[10] นอกจากนี้ระดับอินด๊อกซิลซัลเฟตยังมีความสัมพันธ์กับการเกิดหินปูนเกาะในหลอดเลือดเอออต้า (aortic calcification) และทำให้เกิดการแข็งตัวของหลอดเลือด (vascular stiffness)[10, 11]

การฟอกเลือดด้วยวิธีฮีโมไดอะฟิลเตชั่นสามารถกำจัดสารยูรีมิกขนาดกลาง และสารยูรีมิกที่จับกับโปรตีนได้มากกว่าการฟอกเลือดด้วยวิธีปกติ นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยวิธีฮีโมไดอะฟิลเตชั่นประสิทธิภาพสูง มีอัตราการเกิดโรคหัวใจ โรคหลอดเลือด และมีอัตราการเสียชีวิตน้อยกว่าผู้ป่วยที่ฟอกเลือดด้วยวิธีปกติ[12] แต่การฟอกเลือดด้วยวิธีฮีโมไดอะฟิลเตชั่นจำเป็นต้องใช้เครื่องฟอกเลือดที่จำเพาะ มีเทคโนโลยีสูง ระบบน้ำที่ดี ระบบการตรวจสอบระบบน้ำที่ซับซ้อนกว่า ต้องการบุคคลากรที่มีความชำนาญ และมีต้นทุนที่สูง จึงมีศูนย์ให้บริการน้อย ทำให้ผู้ป่วยที่มีความจำเป็นในการฟอกเลือดโดยวิธีดังกล่าว เช่น ผู้ป่วยที่ฟอกเลือดมานาน หรือมีภาวะอะไมลอยด์ที่สัมพันธ์กับการฟอกเลือดเข้าถึงบริการได้ยาก

ปัจจุบันได้มีการพัฒนาตัวกรองชนิดรูใหญ่พิเศษ (high cut-off membrane dialyzer) ซึ่งมีขนาดรูกรองใหญ่กว่าตัวกรองรูใหญ่ (high-flux dialyzer) ที่ใช้ในการฟอกเลือดด้วยวิธีฮีโมไดอะฟิลเตชั่น ตัวกรองรูใหญ่พิเศษยอมให้สารยูรีมิกขนาดกลาง และสารยูรีมิกที่จับกับโปรตีนผ่านได้[13] แต่ยังน้อยกว่าการฟอกเลือดด้วยวิธีฮีโมไดอะฟิลเตชั่นประสิทธิภาพสูง[14] นอกจากนี้ในปัจจุบันได้มีการนำตัวกรองดูดซับสารยูรีมิก (hemoperfusion cartridge) มาใช้เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการดูดซับสารยูรีมิกขนาดกลาง และสารยูรีมิกที่จับกับโปรตีน โดยใช้หลักการดูดซับ (adsorption) เราต้องการหาวิธีการฟอกเลือดโดยใช้เครื่องฟอกเลือดปกติที่สามารถกำจัดสารยูรีมิกที่จับกับโปรตีน

และสารยูรีมิกขนาดกลางได้ไม่ด้อยไปกว่าการฟอกเลือดด้วยวิธีฮีโมไดอะฟิลเตชั่นประสิทธิภาพสูง ดังนั้น เราจึงนำตัวกรองรูใหญ่พิเศษมาใช้ในการฟอกเลือดแบบปกติร่วมกับการใช้ตัวกรองดูดซับสารยูรีมิกเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการกำจัดสารยูรีมิกดังกล่าว

1.2 คำถามงานวิจัย (Research question)

คำถามหลักของงานวิจัย (Primary research question)

ร้อยละการลดลงของอินด๊อกซิลซัลเฟต ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดโดยวิธีผสานการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับตัวกรองดูดซับสารยูรีมิก ไม่ด้อยกว่าวิธีฮีโมไดอะฟิลเตชั่นประสิทธิภาพสูงใช่หรือไม่

คำถามรองของงานวิจัย (Secondary research question)

ร้อยละการลดลงของเบต้าทูไมโครโกบูลินในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดโดยวิธีผสานการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับตัวกรองดูดซับสารยูรีมิก ไม่ด้อยกว่าวิธีฮีโมไดอะฟิลเตชั่นประสิทธิภาพสูงใช่หรือไม่

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

1.3 วัตถุประสงค์ของงานวิจัย (Objective)

เพื่อประเมินประสิทธิภาพการฟอกเลือดโดยวิธีผสานการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับตัวกรองดูดซับสารยูรีมิกต่อการลดลงของอินด๊อกซิลซัลเฟตเทียบกับการฟอกเลือดด้วยวิธีฮีโมไดอะฟิลเตชั่นประสิทธิภาพสูง

เพื่อประเมินประสิทธิภาพการฟอกเลือดโดยวิธีผสานการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับตัวกรองดูดซับสารยูรีมิกต่อการลดลงของเบต้าทูไมโครโกบูลินเทียบกับการฟอกเลือดด้วยวิธีฮีโมไดอะฟิลเตชั่นประสิทธิภาพสูง

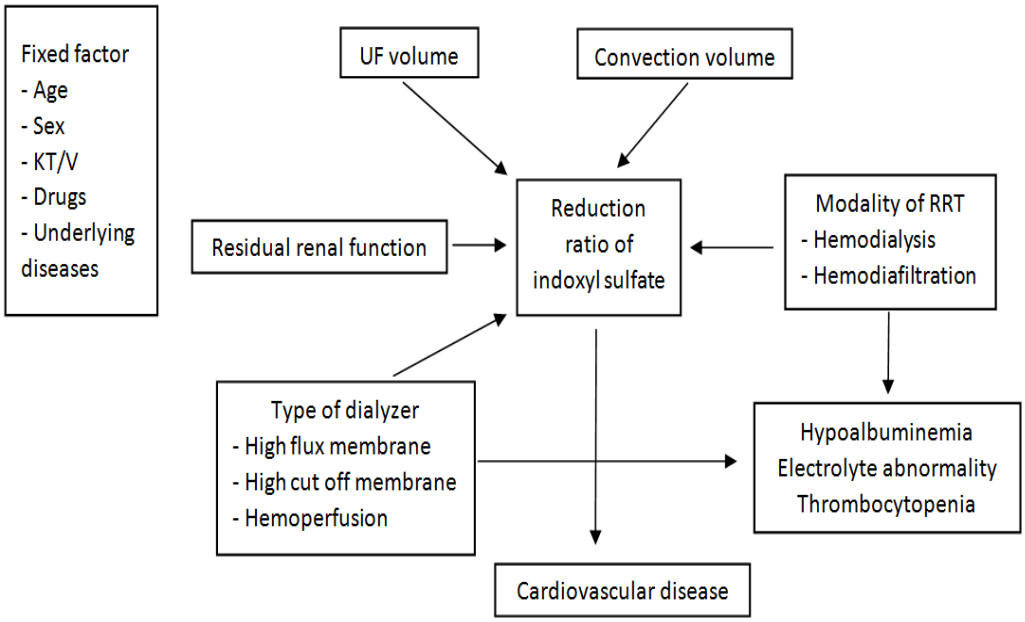
เพื่อเปรียบเทียบความคงตัวของสัญญาณชีพขณะได้รับการฟอกเลือดโดยวิธีผสานการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับตัวกรองดูดซับสารยูรีมิก และการฟอกเลือดด้วยวิธีฮีโมไดอะฟิลเตชั่นประสิทธิภาพสูง

1.4 สมมุติฐาน (Hypothesis)

ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดโดยวิธีผสานการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับตัวกรองดูดซับสารยูรีมิก มีร้อยละการลดลงของอินด๊อกซิลซัลเฟตไม่ด้อยกว่าการฟอกเลือดด้วยวิธีฮีโมไดอะฟิลเตชั่นประสิทธิภาพสูง

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

1.5 กรอบแนวคิดงานวิจัย (Conceptual framework)



ภาพที่ 1. แสดงกรอบแนวคิดงานวิจัย

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

1.6 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย (Expected benefit and application)

เป็นการหาความสามารถในการกำจัดสารอินด๊อกซิลซัลเฟตและเบต้าทูไมโครโกบูลิน โดยวิธีผสานการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับตัวกรองดูดซับสารยูรีมิก ซึ่งไม่จำเป็นต้องใช้เครื่องฟอกเลือดที่มีประสิทธิภาพสูง หากผลการศึกษาพบว่าความสามารถในการกำจัดสารทั้งสองตัวไม่ด้อยกว่าวิธีฮีโมไดอะฟิลเตชั่นประสิทธิภาพสูง เราจะสามารถนำวิธีการฟอกเลือดใหม่นี้มาใช้ เพื่อให้เกิดประสิทธิภาพในการกำจัดสารทั้งสองชนิด ซึ่งสามารถนำไปใช้ในศูนย์ที่ไม่มีเครื่องฮีโมไดอะฟิลเตชั่นประสิทธิภาพสูงได้

เนื่องจากอินด๊อกซิลซัลเฟตมีผลต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด รวมทั้งเพิ่มอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง หากสามารถทำการกำจัดออกได้มาก น่าจะส่งผลต่อลดอัตราการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในระยะยาว ซึ่งการศึกษานี้อาจเป็นข้อมูลเบื้องต้นเพื่อทำการศึกษาขนาดใหญ่และติดตามผลระยะยาวต่อไป

1.7 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรการในการแก้ไข (Limitations)

เนื่องจากการวัดอินด๊อกซิลซัลเฟตยังไม่มี Commercial available kit จึงจำเป็นต้องจัดห้องปฏิบัติการดำเนินการวัดโดยทีมผู้วิจัย ดังนั้นจึงจำเป็นต้องทำการฝึกฝนในการตรวจเพื่อให้เกิดความถูกต้องและแม่นยำในการตรวจมากที่สุด

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

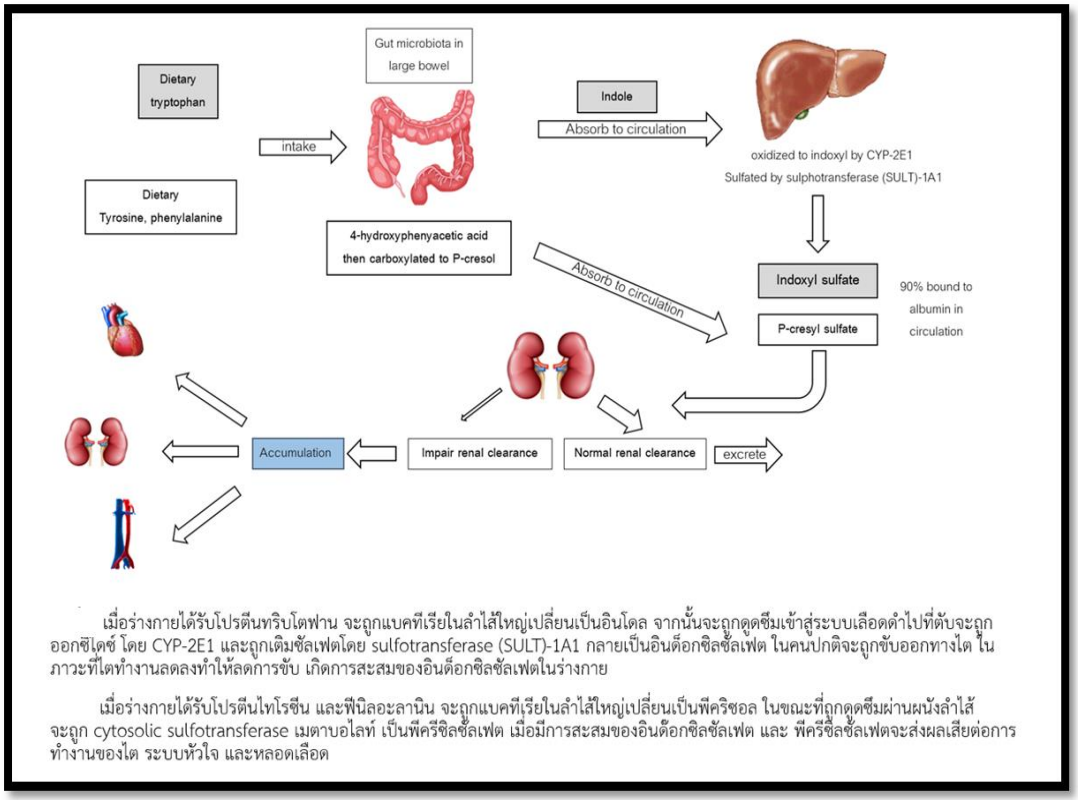
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

อินด๊อกซิลซัลเฟต เกิดจากการเมแทบอลิซึมของกรดอะมิโนแอซิดทริปโตฟาน โดยแบคทีเรียในลำไส้ ทริปโตฟานเป็นกรดอะมิโนที่พบได้มากในอาหารประเภทโปรตีน เช่น เนื้อไก่ เนื้อวัว เนื้อปลา ถั่ว นม ชีส ผัก และผลไม้ หลังจากทริปโตฟานถูกเมแทบอลิซึมโดยแบคที่เรียในลำไส้ใหญ่จะกลายเป็นอินโดลซึ่งถูกดูดซึมทางผนังลำไส้ เข้าสู่ระบบเลือดดำ เมื่ออินโดลไปที่ตับจะถูกออกซิไดซ์โดย CYP-2E1 และถูกเมแทบอลิซึมต่อโดยการซัลโฟทรานเฟอเรสกลายเป็นอินด๊อกซิลซัลเฟต[15] ในภาวะปกติจะถูกขับออกทางไตผ่านเซลล์ของท่อไตส่วนต้น (proximal renal tubule) ผ่านออแกนนิคแอนไอออนทรานสปอร์ตเตอร์ 1 และ ออแกนนิคแอนไอออนทรานสปอร์ตเตอร์ 3 แต่ในภาวะที่มีโรคไตเรื้อรังจะทำให้ขับอินด๊อกซิลซัลเฟตออกได้น้อย จึงเกิดการคั่งของอินด๊อกซิลซัลเฟตในร่างกาย[16] จากการศึกษาวิเคราะห์แบบอภิมาน (meta-analysis) ของ Cheng-Jui Lin และคณะ เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของระดับอินด๊อกซิลซัลเฟตกับอัตราการเสียชีวิต การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ในผู้ป่วยที่มีภาวะโรคไตเรื้อรังพบว่า ระดับของอินด๊อกซิลซัลเฟตในผู้ป่วยที่มีภาวะโรคไตเรื้อรัง มีค่าสูงกว่าในประชากรทั่วไป 54 เท่า โดยระดับของอินด๊อกซิลซัลเฟตที่เพิ่มขึ้นสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง[17] ระดับของอินด๊อกซิลซัลเฟตที่สูงส่งผลต่อระบบการทำงาน และอวัยวะของร่างกายหลัก 3 ส่วนคือ

1. การทำงานของไต ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีระดับของอินด๊อกซิลซัลเฟตสูงในเลือด ส่งผลให้เกิดการสร้างออกซิเดทีฟสเตรสในเซลล์ท่อไตส่วนต้นเพิ่มขึ้น ลดปฏิกริยาซุปเปอร์ออกไซด์สกาเวนจิง ทำให้การทำงานของระบบแอนตี้ออกซิเดทีฟรีแอคชั่นในไตทำงานลดลง เกิดความเสียหายต่อเซลล์ของท่อไต[18]

2. ระบบหลอดเลือด ระดับของอินด๊อกซิลซัลเฟตที่สูงมีผลต่อเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดโดยจะไปยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์เยื่อบุหลอดเลือด[9] ทำให้เซลล์เยื่อบุหลอดเลือดทำงานผิดปกติ ผ่านการกระตุ้นการสร้างออกซิเดทีฟสเตรส และเกิดการหยุดการเจริญเติบโตของเซลล์เยื่อบุผิว (epithelial cell)[19] อินด๊อกซิลซัลเฟตยังทำให้มีการลดลงของการแสดงออกของโคลโธ ซึ่งส่งผลให้เกิดการเกาะของหินปูนในเส้นเลือด (vascular calcification) ตามมาได้[20]

3. ระบบหัวใจ อินด๊อกซิลซัลเฟตทำให้เกิดการสร้างออกซิเดทีฟสเตรสในเซลล์เยื่อบุหลอดเลือด กระตุ้นการสร้างเซลล์บุหลอดเลือดชนิดกล้ามเนื้อเรียบ และเกิดการเกาะของหินปูนในเส้นเลือดในหนูที่มีความดันโลหิตสูง[21] จากการศึกษาของ Lekawanvijit และคณะ ในปี 2010 ทำการศึกษาในหนู เพื่อศึกษาผลของอินด๊อกซิลซัลเฟตต่อเซลล์หัวใจ และฤทธิ์การกระตุ้นการอักเสบของอินด๊อกซิลซัลเฟตโดยพบว่า อินด๊อกซิลซัลเฟตมีผลกระตุ้นการเกิดพังผืด (pro-fibrotic) กระตุ้นการหนาตัว (pro-hypertrophic) และกระตุ้นเซลล์อักเสบ (pro-inflammatory cell) ผ่านการกระตุ้น p38MAPK, p42/44 MAPK และ NF kappaB พบมีการเพิ่มการสร้างคอลลาเจน และเซลล์พังผืดในหัวใจ และทำให้เกิดการหนาตัวของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจได้[22] ดังภาพที่ 2.



ภาพที่ 2. แสดงที่มาและผลของอินด๊อกซิลซัลเฟตต่อร่างกาย

เนื่องจากผลเสียของอินด๊อกซิลซัลเฟตที่สูงในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง ทำให้มีความพยายามที่จะกำจัดสารยูรีมิกที่จับกับโปรตีนออกจากร่างกาย สำหรับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ทำการฟอกเลือดอยู่ ได้มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของการกำจัดอินด๊อกซิลซัลเฟตโดยวิธีการฟอกเลือดแบบต่างๆ เพื่อลดสารในกลุ่มนี้ดังการศึกษาต่อไปนี้

<u>การขจัดสารในกลุ่ม protein-bound uremic toxin</u>

Lesaffer G และคณะ ได้ทำการศึกษาแบบข้ามกลุ่ม ในประชากรกลุ่มเดียวกัน (cross-over study) ศึกษาการขจัดสารในกลุ่ม protein bound uremic toxin ในผู้ป่วย ESRD ที่ได้รับการทำ Hemodialysis 10 คน โดยเปรียบเทียบการใช้ตัวกรอง High flux membrane เทียบกับ Low flux membrane พบว่าไม่สามารถเพิ่มการขจัดสาร protein bound uremic toxins ได้[23]

Rita De Smet และคณะ ได้ทำการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบการจำกัดสารยูรีมิกทั้งที่จับ และไม่จับกับโปรตีน โดยใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษ (super flux cellulose triacetate dialyzer) เปรียบเทียบกับการใช้ตัวกรองรูเล็ก (low flux dialyzer) ทำการฟอกเลือดโดยวิธีฮีโมไดอะไลซิส ในผู้ป่วย 11 ราย เป็นเวลา 3 สัปดาห์ พบว่าร้อยละการลดลงของสารยูรีมิกที่ไม่จับกับโปรตีน ได้แก่ ยูเรีย และครีเอตินิน เปรียบเทียบระหว่างตัวกรองทั้งสองชนิดไม่แตกต่างกัน แต่สารยูรีมิกที่จับกับโปรตีนบางชนิด เช่นอินด๊อกซิลซัลเฟตพบว่า ร้อยละการลดลงจากการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษมากกว่าตัวกรองรูเล็กอย่างมีนัยสำคัญ (32.5$\pm$8.3 vs 24.8$\pm$6.5%, P<0.05) โดยพบปริมาณอัลบูมินใน น้ำยาฟอกเลือดจากการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษเท่ากับ 3.4$\pm$1.3 กรัม/ครั้งการฟอก ในขณะที่ไม่พบอัลบูมินในน้ำยาฟอกเลือดจากการใช้ตัวกรองรูเล็ก และพบว่าระดับของอัลบูมินในเลือดก่อนฟอกเลือดลดลงจาก 3.6$\pm$0.4 กรัม/เดซิลิตร เหลือ 3.4$\pm$0.5 กรัม/เดซิลิตร (p<0.05) หลังจากทำการฟอกเลือดด้วยตัวกรองรูใหญ่พิเศษ 3 สัปดาห์[24]

Natalei Meert และคณะ ได้ทำการศึกษาแบบข้ามกลุ่ม ในประชากรกลุ่มเดียวกัน เปรียบเทียบการจำกัดสารยูรีมิกขนาดกลาง และสารยูรีมิกที่จับกับโปรตีนในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือด 14 คน โดยเปรียบเทียบชนิดของตัวกรองรูใหญ่ (high-flux membrane) และ เปรียบเทียบวิธีการฟอกเลือดระหว่างวิธีฮีโมไดอะไลซิส, วิธีฮีโมไดอะฟิลเตชั่นโดยเติมสารน้ำทดแทนก่อนถึงตัวกรอง และวิธีฮีโมไดอะฟิลเตชั่นโดยเติมสารทดแทนหลังถึงตัวกรอง ผลการศึกษาพบว่าสำหรับตัวกรองรูใหญ่ชนิดเดียวกัน การฟอกเลือดโดยวิธีฮีโมไดอะฟิลเตชั่นแบบเติมสารน้ำทดแทนทั้งชนิดก่อนและหลังตัวกรองสามารถกำจัดสารเบต้าทูไมโครโกบูลิน และอินด๊อกซิลซัลเฟตได้มากกว่าวิธี ฮีโมไดอะไลซิสอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ[14]

Shun-Jie Chen และคณะ ทำการศึกษาแบบไปข้างหน้า ในผู้ป่วยฟอกเลือด 100 คน โดยติดตามระดับของสารยูรีมิกขนาดกลางได้แก่ เลปติน, hsCRP, พาราไทยรอยด์ฮอร์โมน, อินเตอลิวคิน 6, เบต้าทูไมโครโกบูลิน และ TNF-α เปรียบเทียบระหว่างการฟอกเลือดด้วยวิธีผสานการฟอกเลือดโดยวิธีฮีโมไดอะไลซิสร่วมกับตัวกรองดูดซับสารยูรีมิก และวิธีการฟอกเลือดโดยวิธีฮีโมไดอะไลซิส ที่ระยะเวลา 2 ปี พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยวิธีผสานการฟอกเลือดโดยวิธีฮีโมไดอะไลซิสร่วมกับตัวกรองดูดซับสารยูรีมิก มีระดับของสารทั้ง 6 ชนิดลดลง (31.34%, 20.58%, 12.77%, 13.47%, 13.88% และ 12.56% ตามลำดับ) เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยวิธีฮีโมไดอะไลซิสซึ่งมีแนวโน้มเพิ่มขึ้น (10.04%, 19.38%, 12.67%, 14.86%, 8.32% และ 6.67% ตามลำดับ)[24]

เมื่อเปรียบเทียบการลดลงของสารอินด๊อกซิลซัลเฟต เบต้าทูไมโครโกบูลิน และยูเรียระหว่างวิธีการฟอกเลือดแบบออนไลน์ฮีโมไดอะฟิลเตชั่นโดยเติมสารน้ำทดแทนหลังตัวกรอง และ การใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษสามารถสรุปได้ตามตารางที่ 1. ซึ่งจะพบว่าการฟอกเลือดโดยวิธีออนไลน์ฮีโมไดอะฟิลเตชั่นโดยเติมสารน้ำทดแทนหลังตัวกรอง มีความสามารถในการกำจัดสารเบต้าทูไมโครโกบูลิน และอินด๊อกซิลซัลเฟตได้มากกว่าการฟอกเลือดแบบฮีโมไดอะไลซิสโดยการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษ

สารยูรีมิก	ร้อยละการลดลงของสารยูรีมิก	
	Post-dilution HDF	ตัวกรองรูใหญ่พิเศษ
เบต้าทูไมโครโกบูลิน	80	66
อินด๊อกซิลซัลเฟต	50	32.5
ยูเรีย	78	75.1

ตารางที่ 1. เปรียบเทียบร้อยละการลดลงของสารยูรีมิก ระหว่างวิธีการฟอกเลือดแบบออนไลน์ฮีโมไดอะฟิลเตชั่นโดยเติมสารน้ำทดแทนหลังตัวกรอง (post-dilution HDF) และการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษ (เอกสารอ้างอิง 14, 24)

การศึกษาของเราต้องการหาวิธีการฟอกเลือดโดยใช้เครื่องฟอกเลือดปกติที่สามารถกำจัดสารยูรีมิกที่จับกับโปรตีน และสารยูรีมิกขนาดกลางได้ ไม่ด้อยไปกว่าการฟอกเลือดด้วยวิธีฮีโมไดอะฟิลเตชั่นประสิทธิภาพสูง ดังนั้นเราจึงนำตัวกรองรูใหญ่พิเศษมาใช้ในการฟอกเลือดแบบปกติร่วมกับการใช้ตัวกรองดูดซับสารยูรีมิกเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการกำจัดสารยูรีมิกดังกล่าว

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

บทที่ 3 วิธีดำเนินงานวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย (Research design)

การศึกษานี้เป็นการวิจัยเชิงทดลอง (experimental study) ลักษณะ therapeutic trial แบบ opened label randomized cross-over case controlled study

3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย (Research methodology)

ประชากรที่คัดเลือกเพื่อเข้าร่วมงานวิจัย

<u>กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษา (Inclusion criteria)</u>

1. ผู้ป่วยไตวายเรื้องรังระยะสุดท้าย ที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมมากกว่า 1 ปี ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
2. อายุมากกว่า 18 ปี บริบูรณ์ และไม่เกิน 80 ปี
3. มีปริมาณปัสสาวะน้อยกว่า 100 ซีซี ต่อวัน
4. เส้นฟอกเลือดที่ใช้เป็น A-V fistula หรือ A-V graft ที่สามารถเปิดอัตราเร็วเลือดได้ถึง 400 มิลลิลิตร/นาที
5. ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม 3 ครั้ง/สัปดาห์ และมีค่า KT/V $\geq$ 1.2
6. มีน้ำหนักแห้ง (dry weight) ที่เหมาะสมก่อนเข้าร่วมโครงการ โดยใช้เครื่องมือ Body Composition Monitoring (BCM) เป็นเครื่องมือที่ช่วยในการประเมิน
7. สัญญาณชีพขณะทำการฟอกเลือดคงที่ตลอด 2 สัปดาห์ ก่อนเข้าร่วมโครงการ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

<u>กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)</u>

1. มีโรคแทรกซ้อนที่ต้องรักษาเร่งด่วน ได้แก่ โรคติดเชื้อ โรคเส้นเลือดหัวใจ และหลอดเลือดภายใน 3 เดือน
2. เป็นมะเร็งระยะแพร่กระจาย
3. ผู้หญิงที่ตั้งครรภ์
4. สัญญาณชีพขณะทำการฟอกเลือดไม่คงที่ภายใน 2 สัปดาห์
5. มีข้อห้ามในการใช้สารกันเลือดแข็งตัวขณะฟอกเลือด
6. ไม่สามารถปฏิบัติตามระเบียบวิธีวิจัยได้ และไม่สามารถมาตรวจติดตามได้ต่อเนื่องตามนัด
7. ปฏิเสธลงชื่อในใบยินยอมเข้าร่วมงานวิจัย

<u>เทคนิคในการสุ่มตัวอย่าง (Sample techniques)</u>

Target population ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม

Sample population ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือด ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ นานกว่า 1 ปี

3.3 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติการที่ใช้ในงานวิจัย (Operational definitions)

Combined high cut-off membrane hemodialysis with hemoperfusion (วิธีผสานการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับตัวกรองดูดซับสารยูรีมิก) หมายถึงการฟอกเลือดด้วยวิธีฮีโมไดอะไลซิสโดยใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษ (high cut-off membrane dialyzer) ร่วมกับการใช้ตัวกรองดูดซับสารยูรีมิก (hemoperfusion cartridge) โดยใช้ความเร็วเลือดเข้าตัวกรอง (blood flow rate, (QB)) 200 มิลลิลิตร/นาที, ความเร็วน้ำยาฟอกเลือด (dialysate flow rate, (QD)) 800 มิลลิลิตร/นาที ใน 2 ชั่วโมงแรก หลังตัวกรองดูดซับสารยูรีมิกอิ่มตัว นำตัวกรองดูดซับสารยูรีมิกออก ทำการฟอกเลือดต่อด้วยวิธีฮีโมไดอะไลซิส โดยใช้เฉพาะตัวกรองรูใหญ่พิเศษ QB 400 มิลลิลิตร/นาที, QD 800 มิลลิลิตร/นาที รวมทั้งหมด 4 ชั่วโมง จำนวนการดึงน้ำออก (ultrafiltration volume) ปรับตามน้ำหนักแห้ง (dry weight)

High efficiency online- hemodiafiltration with high flux membrane (วิธีฮีโมไดอะฟิลเตชั่นประสิทธิภาพสูง) หมายถึงการฟอกเลือดด้วยวิธีออนไลน์ฮีโมไดอะฟิลเตชั่นโดยเติมสารน้ำทดแทนหลังตัวกรอง (post-dilution online hemodiafiltration) โดยใช้ตัวกรองรูใหญ่ (high-flux membrane), QB 400 มิลลิลิตร/นาที, QD 800 มิลลิลิตร/นาที อัตราการเติมสารน้ำทดแทน (replacement fluid) ร้อยละ 25 ของความเร็วเลือด จำนวนการดึงน้ำออกปรับตามน้ำหนักแห้ง เป็นระยะเวลา 4 ชั่วโมง

3.4 ขนาดตัวอย่าง (Sample size determination)

ใช้วิธีคำนวณขนาดตัวอย่างโดยสูตร non-inferiority continuous data

$$n_2 = \frac{(z_{1-\alpha}+z_{1-\beta})^2\sigma^2(1+\frac{1}{k})}{(\epsilon-\delta)^2}$$

N = ขนาดตัวอย่างที่ต้องการศึกษา

ระดับนัยสำคัญ 0.05, $Z_{\alpha/2}$ = 1.96 และ Power 80%

จากการทบทวนวรรณกรรมของ Rita de Smet (14) พบว่า SD = 7.45

เนื่องจากยังไม่มีการศึกษามาก่อน จึงกำหนด mean of difference between groups = 10

Non-inferiority margin = 0.2, ratio between group =1, k=1

N = 8

ปริมาณ dropout rate 20% ดังนั้น N = 10

3.5 ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย (Intervention)

ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทยอย่างน้อย 1 ปี ประเมินตามกฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษา และกฎเกณฑ์ในการคัดเลือกออก ผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์จะได้รับการชักชวนให้เข้าร่วมการศึกษา มีขั้นตอนดังนี้

1. ชี้แจงวัตถุประสงค์ ขั้นตอนการวิจัย ประโยชน์ที่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยจะได้รับ รวมถึงผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น

2. ผู้เข้าร่วมการวิจัยเซ็นชื่อในใบยินยอมเข้าร่วมการทำวิจัย

3. ทำการซักประวัติ ตรวจร่างกาย ศึกษาผลตรวจทางห้องปฏิบัติการย้อนหลังของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยอย่างละเอียด

ทำการเก็บข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยตั้งแต่แรกเข้าร่วมการศึกษา ได้แก่

3.1. ข้อมูลทั่วไป ได้แก่ อายุ เพศ ส่วนสูงน้ำหนักแห้ง โรคประจำตัว สาเหตุของไตวายเรื้อรัง ยาที่ใช้เป็นประจำระยะเวลาที่ฟอกเลือดก่อนเข้าร่วมการศึกษา ชนิดของ vascular access

3.2. การตรวจร่างกาย

3.3. วิธีการฟอกเลือดก่อนเข้าร่วมโครงการ

3.4. ความพอเพียงของการฟอกเลือด: sp KT/V (Daugirdas's equation) or UKM, KT/V

3.5. ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนเข้าร่วมโครงการได้แก่ Complete blood count (CBC), BUN, Creatinine, Electrolyte, Calcium, Phosphate, Albumin, FBS, HbA1C, iPTH

4. เจาะเลือดตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อเป็นค่าพื้นฐานก่อนเข้าร่วมการวิจัย ได้แก่ Complete blood count (CBC), BUN, Creatinine, Electrolyte, Calcium, Phosphate, Magnesium, Albumin, Blood sugar, iPTH

5. ทำการสุ่มตัวอย่างแบ่งเป็น 2 กลุ่มโดยวิธี simple random sampling โดยใช้วิธี box randomization

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

กลุ่มที่หนึ่ง ทำการฟอกเลือดด้วยวิธีฮีโมไดอะไลซิสโดยใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษ 2 ครั้ง/สัปดาห์ และวิธีผสานการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับตัวกรองดูดซับสารยูรีมิก 1 ครั้ง/สัปดาห์ เป็นเวลา 4 สัปดาห์ แล้วลดลงเป็น 1 ครั้ง/2 สัปดาห์ อีก 4 สัปดาห์ รวมเป็น 8 สัปดาห์ และหลังจากนั้นต่อด้วยออนไลน์ฮีโมไดอะฟิลเตชั่นโดยเติมสารน้ำทดแทนหลัง ตัวกรอง 3 ครั้ง/สัปดาห์เป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์ โดยมีช่วง wash out period ก่อนเริ่มทำการศึกษา 2 สัปดาห์ และระหว่างเปลี่ยนกลุ่มอีก 2 สัปดาห์

กลุ่มที่สอง ทำการฟอกเลือดด้วยวิธีออนไลน์ฮีโมไดอะฟิลเตชั่นโดยเติมสารน้ำทดแทนหลังตัวกรอง 3 ครั้ง/สัปดาห์ เป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์ หลังจากนั้นต่อด้วยการฟอกเลือดด้วยวิธีฮีโมไดอะไลซิสโดยใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษ 2 ครั้ง/สัปดาห์ และวิธีผสานการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับตัวกรองดูดซับสารยูรีมิก 1 ครั้ง/สัปดาห์ เป็นเวลา 4 สัปดาห์ แล้วลดลงเป็น 1 ครั้ง/2 สัปดาห์ อีก 4 สัปดาห์ รวมเป็น 8 สัปดาห์ โดยมีช่วง wash out period ก่อนเริ่มทำการศึกษา 2 สัปดาห์ และระหว่างเปลี่ยนกลุ่มอีก 2 สัปดาห์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

Modality protocol

- **High-efficiency online-hemodiafiltration with high flux membrane**
  หมายถึง การฟอกเลือดด้วยวิธีออนไลน์ฮีโมไดอะฟิลเตชั่นโดยเติมสารน้ำทดแทนหลังตัวกรอง โดยใช้ตัวกรองรูใหญ่ (High flux) คือ HF80, vascular access AVF หรือ AVG, blood flow rate (QB) 400 มิลลิลิตร/นาที, dialysate flow rate (QD) 800 มิลลิลิตร/นาที, อัตราการทดแทนสารน้ำร้อยละ 25 ของ QB, ระยะเวลา 4 ชั่วโมงต่อ 1 ครั้ง, ปริมาณการดึงสารน้ำปรับตามน้ำหนักแห้ง

- **Combined high cut-off membrane hemodialysis with hemoperfusion** หมายถึง การฟอกเลือดโดยวิธีฮีโมไดอะไลซิสด้วยตัวกรองรูใหญ่พิเศษโดยใช้ตัวกรอง PES-17DH ร่วมกับการใช้ตัวกรองดูดซับสารยูรีมิกโดยใช้ HA130 เป็นเวลา 2 ชั่วโมง QB 200 มิลลิลิตร/นาที, QD 800 มิลลิลิตร/นาที vascular access AVF หรือ AVG หลังจากครบ 2 ชั่วโมงนำตัวดูดซับสารยูรีมิกออกและทำการฟอกเลือดด้วยวิธีฮีโมไดอะไลซิสด้วยตัวกรองรูใหญ่พิเศษต่อ เปิด QB 400 มิลลิลิตร/นาที, QD 800 มิลลิลิตร/นาที ระยะเวลารวม 4 ชั่วโมงต่อ 1 ครั้ง ปริมาณการดึงสารน้ำปรับตามน้ำหนักแห้ง
- **High cut-off membrane hemodialysis** หมายถึงการฟอกเลือดด้วยวิธีฮีโมไดอะไลซิสโดยใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษ โดยใช้ PES-17DH vascular access AVF หรือ AVG, เปิด QB 400 มิลลิตร/นาที, QD 800 มิลลิลิตร/นาที ระยะเวลาการฟอกเลือด 4 ชั่วโมงต่อ 1 ครั้ง ปริมาณการดึงสารน้ำปรับตามน้ำหนักแห้ง
- **Wash out period**

  ผู้เข้าร่วมการศึกษาจะได้รับการฟอกเลือดด้วยวิธีฮีโมไดอะไลซิสโดยใช้ตัวกรองรูใหญ่ vascular access AVF หรือ AVG เปิด QB 400 มิลลิลิตร/นาที, QD 800 มิลลิลิตร/นาที, ระยะเวลา 4 ชั่วโมงต่อ 1 ครั้ง ปริมาณการดึงสารน้ำปรับตามน้ำหนักแห้ง

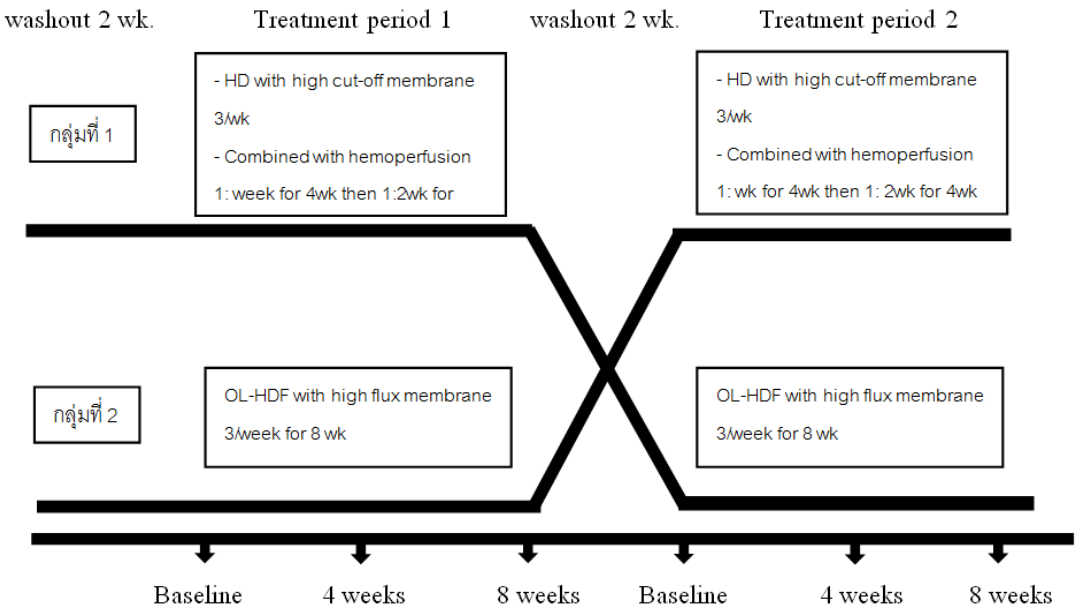
6. ระหว่างทำการฟอกเลือด ผู้ป่วยจะได้รับการวัดความดันโลหิตทุก 30 นาที และได้รับการเฝ้าสังเกตอาการข้างเคียงที่จะเกิดขึ้น เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ตระคริว เจ็บหน้าอก เวียนศีรษะ หากเกิดอาการดังกล่าวผู้ป่วยจะได้รับการดูแลตามมาตรฐาน และได้รับการรายงานเป็นอุบัติการณ์ไม่พึงประสงค์

7. วัดระดับ Indoxyl sulfate, Beta 2 microglobulin, CBC, BUN, Cr, electrolyte , Calcium, Phosphate, Magnesium, Albumin, Total protein, Blood sugar, iPTH ที่สัปดาห์ที่ 1, 5 และ session สุดท้ายของแต่ละ modality โดยการเจาะเลือดเพื่อส่งตรวจก่อนการฟอกเลือดจะเก็บจากเข็มที่แทงผ่าน AVF, AVG เพื่อฟอกเลือดทันที และการตรวจเลือดหลังการฟอกทำการเก็บโดยหยุดการดึงสารน้ำ, ปิด Dialysate pump ลด Blood flow rate เหลือ 50 มิลลิลิตร/นาที ประมาณ 30 วินาทีก่อนการเก็บเลือดมาตรวจ

8. ประเมินความพอเพียงของการฟอกเลือดโดยใช้ KT/V (Daugirdas equation) ที่ครั้งแรกของสัปดาห์ที่ 1 และ 5 ของแต่ละวิธี

9. เก็บเลือดตรวจทางห้องปฏิบัติการ ดังภาพที่ 3

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University



Combine High cut off membrane hemodialysis with hemoperfusion (HP)

wk	1			2			3			4			5			6			7			8		
	HP			HP			HP			HP						HP						HP		
Lab A	A												A											A
Lab B	B									B			B											

High efficiency online-hemodiafiltration with high flux membrane

wk	1			2			3			4			5			6			7			8		
Lab A	A												A											A
Lab B	B									B														

Lab investigation:

A – Indoxyl sulfate, Beta 2 microglobulin, CBC, BUN, Cr, electrolyte, Calcium, Phosphate, Magnesium, Albumin, Total protein, iPTH

B – Reduction Ratio of indoxyl sulfate, Beta 2 microglobulin, KT/V (Daugirdas equation), serum albumin, albumin loss

ภาพที่ 3. แสดงแผนในการให้การรักษาผู้ป่วยที่เข้าร่วมงานวิจัย และการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

จะมีการเปลี่ยนตัวกรองใหม่ทุก 4 สัปดาห์ และทำการวัดอัตราการกำจัดของอินด๊อกซิลซัลเฟต เบต้าทูไมโครโกบูลิน ระดับอัลบูมินในเลือด ปริมาณอัลบูมินที่เสียไปในน้ำยาฟอกเลือด และ ความพอเพียงของการฟอกเลือดขณะที่ใช้ตัวกรองใหม่ การเจาะเลือดเพื่อส่งตรวจก่อนฟอกเลือดจะทำการเก็บเลือดผ่าน AVF หรือ AVG โดยจะเก็บเลือดทันทีหลังแทงเข็ม

วิธีการส่งเลือดตรวจหลังทำการฟอกเลือดเสร็จคือ ปิดการดึงสารน้ำ (QUF = 0) ปิด Dialysate pump (QD = 0) ลด Blood flow rate 50 มิลลิลิตร/นาที (QB= 50) ประมาณ 30 วินาทีก่อนนำเลือดมาส่งตรวจ เก็บเลือดตรวจครั้งละ 15 ซีซี

10. รวบรวมข้อมูลและทำการวิเคราะห์ทางสถิติ

<u>การประเมินการกำจัดของสาร (reduction ratio)</u>

การประเมินการกำจัดอินด๊อกซิลซัลเฟต และ การกำจัดเบต้าทูไมโครโกบูลิน โดยการเก็บเลือดฝั่ง arterial port เพื่อส่งตรวจระดับอินด๊อกซิลซัลเฟต และเบต้าทูไมโครโกบูลิน โดยส่งตรวจก่อนการฟอกเลือด (Cpre) และหลังการฟอกเลือดเสร็จ (Cpost) วิธีการส่งเลือดตรวจหลังการฟอกเลือดเสร็จคือหยุดการดึงสารน้ำ (QUF = 0) ปิด dialysate pump (QD = 0) ลด blood flow rate 50 มิลลิลิตร/นาที (QB = 50) ประมาณ 30 วินาทีก่อนเก็บเลือดมาส่งตรวจ ใช้สูตรเพื่อคำนวณ percentage reduction ratio (RR)[14]

$$\text{Percentage of RR} = (1 - \text{Cpost-crr} / \text{Cpre}) \times 100\%$$

$$\text{Cpost-crr} = \text{Cpost} / \{1 + [(\text{BWpre} - \text{BWpost}) / 0.2 \times \text{BWpost}]\}$$

Cpost–crr: Cpost ที่ถูกปรับตาม extracellular volume change ประเมินจากน้ำหนักเป็นหลัก โดยคิดจากสมการดังแสดง

BWpre: น้ำหนักก่อนฟอกเลือด (Kg)

BWpost: น้ำหนักหลังฟอกเลือด (Kg)

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

- ทำการวัดอินด๊อกซิลซัลเฟตด้วยวิธี High-Performance Liquid Chromatography (HPLC) โดยจะมีการ validate reliability and accuracy ก่อนเริ่มต้นทำการวิจัย ส่งตรวจที่ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
- การตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ เช่น CBC, BUN, Creatinine, Electrolyte, Calcium, Phosphate, Magnesium, Albumin, ß2-microglobulin, iPTH ส่งตรวจห้องปฏิบัติการของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

คุณสมบัติของตัวกรองที่ใช้ในการวิจัย (Dialyzer Property)

ตัวกรองที่ใช้ในการวิจัยเป็น Hollow Fiber Dialyzer โดยตัว Membrane เป็น Synthetic Membrane ที่เป็น Biocompatibility membrane สำหรับตัวกรองรูใหญ่พิเศษ (High Cut-Off Membrane Dialyzer) ใช้ Surelyzer TM PES-17DH ของบริษัท Nipro และตัวกรองรูใหญ่ High Flux Dialyzer ใช้ HF80s ของบริษัท Fresenius ตามตารางที่ 2

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

Property	PES-17DH	HF80S
Membrane Material	Polyethersulfone	Fresenius Polysulfone
Effective Surface (m^2)	1.7	1.8
Ultrafiltration Coefficiency (ml/hr/mmHg)	80	55
Clearance (ml/min)	PES-17DH	HF80S
Urea	267	248
Creatinine	246	225
Phosphate	234	220
Vitamin B12	178	155
Inulin	NA	120
Myoglobin	82	BA

ตารางที่ 2. แสดงคุณสมบัติของตัวกรองรูใหญ่พิเศษ (PES-17DH) และตัวกรองรูใหญ่ SF80S

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

In vitro performance: QB = 300 มล/นาที, QD = 500 มล/นาที, QUF = 0 มล/นาที คุณสมบัติของสารดูดซับเป็น Disposable Hemoperfusion Cartridge รุ่น HA130 ของบริษัท Jafron Biomedical

3.6 การรวบรวมข้อมูล (Data collection)

เก็บข้อมูลจากหน่วยโรคไต โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ผู้เก็บข้อมูลคือ ผู้ดำเนินการวิจัย และผู้บันทึกข้อมูลคือ ผู้ดำเนินการวิจัย

3.7 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis)

1. การนำเสนอข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วยเป็นตาราง ผลลัพธ์ข้อมูลที่ได้เป็นข้อมูลเชิงปริมาณ นำเสนอในลักษณะของค่าเฉลี่ยร่วมกับส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน หรือค่ามัธยฐานร่วมกับค่าพิสัย ขึ้นกับลักษณะการกระจายของข้องมูล

2. การเปรียบเทียบร้อยละการลดลงของสารยูรีมิกของสองวิธีใช้ Pair t-test หรือ Wilcoxon test ขึ้นกับการกระจายของข้อมูล

3. แนวโน้มการเปลี่ยนแปลงของผลเลือดของผู้ป่วยที่มากกว่าสองจุดในวิธีการฟอกเลือดเดียวใช้ Repeated Anova

4. การเปรียบเทียบความแตกต่างของผลเลือดที่มากกว่าสองจุดระหว่างสองวิธีใช้ Generalize Linear Model

โดยใช้โปรแกรมคำนวณทางสถิติ SPSS version 20. สำหรับ window ในการวิเคราะห์ข้อมูล

3.8 ข้อพิจารณาทางจริยธรรม (Ethics)

การเข้าร่วมงานวิจัยในครั้งนี้ตั้งอยู่บนพื้นฐานของการเคารพในการให้คำยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย โดยผู้ป่วยทุกคนที่เข้าร่วมการวิจัยต้องลงนามเป็นลายลักษณ์อักษร (informed consent) หลังจากที่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยได้รับข้อมูลที่ถูกต้องเพียงพอ

ไม่ปิดบังข้อมูลเกี่ยวกับความเสี่ยงที่อาจจะเกิดในระหว่างการวิจัย ให้ข้อมูลที่เป็นเอกสารแก่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยนำกลับไปอ่าน หรือปรึกษาญาติ หรือผู้ที่ไว้วางใจก่อนตัดสินใจ ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยไม่ถูกชักจูงด้วยอามิสสินจ้าง และมีสิทธิที่จะถอนตัวจากโครงการวิจัยโดยไม่ต้องชดใช้ค่าเสียหาย หรือถูกละเลยการดูแลรักษา

งานวิจัยนี้ให้ความเคารพในความเป็นส่วนตัวและรักษาความลับในข้อมูลที่ใช้ในการวิจัย นอกจากนี้จะให้ผู้ที่เข้าร่วมโครงการวิจัยเซ็นชื่อ หรือประทับลายนิ้วมือ เพื่อยืนยันการตัดสินใจของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย โดยมีพยานรู้เห็นร่วมลงนามก่อนเริ่มการวิจัย

งานวิจัยนี้เป็นงานวิจัยที่ทำการศึกษาทดลองในมนุษย์ ยังไม่มีรายงานภาวะแทรกซ้อนจากการใช้วิธีการฟอกเลือดด้วยวิธีนี้อย่างชัดเจน แต่อย่างไรก็ตามทางผู้วิจัยได้จัดให้มี Patient safety monitoring และ adverse event repot โดยยึดผลประโยชน์ของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยเป็นสำคัญ หากผู้ป่วยต้องการออกจากงานวิจัย ก็สามารถกระทำได้ได้โดยไม่กระทบต่อการดูแลผู้ป่วย

ในกรณีที่ผู้ป่วยเกิดผลกระทบ หรือต้องการข้อมูลเพิ่มเติมที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย สามารถติดต่อกับผู้ทำวิจัยคือ พญ.ณัฐชยา เข็มนาค เบอร์โทรศัพท์ 0813761403 ได้ตลอด 24 ชั่วโมง

3.9 ข้อจำกัดในงานวิจัย (Limitation)

การศึกษานี้เป็นการศึกษาความสามารถในการลดระดับของอินด๊อกซิลซัลเฟตในเลือดของผู้ป่วยเมื่อใช้วิธีการที่แตกต่างกันเท่านั้น ซึ่งเป็นการศึกษาขั้นต้น แต่ยังไม่สามารถชี้ให้เห็นถึงผลในระยะยาวได้

3.10 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย (Research benefits and application)

เป็นการหาความสามารถในการกำจัดสารอินด๊อกซิลซัลเฟตและเบต้าทูไมโครโกบูลิน โดยวิธีผสานการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับตัวกรองดูดซับสารยูรีมิก ซึ่งไม่จำเป็นต้องใช้เครื่องฟอกเลือดที่มีประสิทธิภาพสูง หากผลการศึกษาพบว่าความสามารถในการกำจัดสารทั้งสองตัวไม่ด้อยกว่าวิธีฮีโมไดอะฟิลเตชั่นประสิทธิภาพสูง เราจะสามารถนำวิธีการฟอกเลือดใหม่นี้มาใช้เพื่อให้เกิดประสิทธิภาพในการกำจัดสารทั้งสองชนิด ซึ่งสามารถนำไปใช้ในศูนย์ที่ไม่มีเครื่องฮีโมไดอะฟิลเตชั่นประสิทธิภาพสูงได้

เนื่องจากอินด๊อกซิลซัลเฟตมีผลต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด รวมทั้งเพิ่มอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง หากสามารถทำการฟอกเลือดออกได้มากในระยะยาว น่าจะส่งผลลดการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ซึ่งการศึกษานี้อาจเป็นข้อมูลเพื่อทำการศึกษาขนาดใหญ่และติดตามผลระยะยาวต่อไป

3.11 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัย และมาตรการในการแก้ไข (Obstacle)

เนื่องจากการวัดอินด๊อกซิลซัลเฟตยังไม่มี Commercial available kit จึงจำเป็นต้องจัดห้องปฏิบัติการดำเนินการวัดโดยทีมผู้วิจัย ดังนั้นจึงจำเป็นต้องทำการฝึกฝนในการตรวจเพื่อให้ได้ความถูกต้องและแม่นยำมากที่สุด

3.12 การบริหารงานวิจัย และตารางปฏิบัติงาน (Administration & Time schedule)

ปีพุทธศักราช	2558				2559												2560			
กิจกรรม	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4
1. ศึกษาเตรียมงาน	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X								
2. รวบรวมข้อมูล													X	X	X	X	X			
3. วิเคราะห์ข้อมูล																	X	X		
4. รายงานผลการทำวิจัย																			X	X

3.13 งบประมาณ (Budget)

ค่าวัสดุอุปกรณ์

ตัวกรองชนิด High cut-off membrane, PES-17D (2,000บาท/1ตัว)

2 dialyzer/1 participant x 10 participants 40,000 บาท

ตัวกรองชนิด High flux membrane, HF80S (2,000บาท/1ตัว)

2 dialyzer/1 participant x 10 participants 40,000 บาท

ตัวกรองชนิด Hemoperfusion, HA130 (5,000 บาท/1ตัว)

6 dialyzer/1 participant x 10 participants 300,000 บาท

ค่าตรวจ IS + reagent (500 บาท/ครั้ง)

10 sample/1 participant x 10 participants 50,000 บาท

ค่าตรวจ β2-microglobulin (500 บาท/ครั้ง)

10 sample/1 participant x 10 participants 50,000 บาท

ค่าตรวจทางห้องปฏิบัติการณ์พื้นการฐาน (1,500 บาท/ครั้ง)

6 sample/1 participant x 10 participants 90,000 บาท

ค่าตอบแทนบุคลากร (ต่อราย)

ค่าตอบแทนพยาบาล (1,000 บาท/1 participant) 10,000 บาท

ค่าตอบแทนนักเทคนิคการแพทย์ (800 บาท/1 participant) 8,000 บาท

รวม (10 คน) 588,000 บาท

บทที่ 4 ผลการวิจัย

จากการศึกษาในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดที่ รพ.จุฬาลงกรณ์ จำนวน 10 ราย ตั้งแต่วันที่ 1 พฤษภาคม 2559 ถึงวันที่ 31 มกราคม 2560 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย พบว่าเป็นผู้ป่วยชาย 2 ราย (คิดเป็นร้อยละ 20) เป็นผู้ป่วยหญิง 8 ราย (คิดเป็นร้อยละ 80) อายุเฉลี่ย 60.9 ปี (SD = 9.7) สาเหตุของโรคไตวายเรื้อรัง ไม่ทราบสาเหตุ 4 ราย (คิดเป็นร้อยละ 40) จากเบาหวาน 2 ราย (คิดเป็นร้อยละ 20) จากความดันโลหิตสูง 2 ราย (คิดเป็นร้อยละ 20) จากไตอักเสบ 2 ราย (คิดเป็นร้อยละ 20) มีโรคประจำตัวเป็นความดันโลหิตสูง 7 ราย (คิดเป็นร้อยละ 70) เบาหวาน 2 ราย (คิดเป็นร้อยละ 20) เคยได้รับการปลูกถ่ายไต 2 ราย (คิดเป็นร้อยละ 20) ระยะเวลามัธยฐานในการฟอกเลือด 83 เดือน (IQR 49.5 - 167) มีค่าความพอเพียงเฉลี่ยในการฟอกเลือด (KT/V) 2.75 (SD = 4.3) การทำงานของหลอดเลือดสำหรับฟอกเลือดมีความเร็ว 915 มิลลิลิตร/นาที (IQR 740-1,058) ผู้ป่วยมีความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัว (systolic blood pressure) 135.1 มิลลิเมตรปรอท (SD = 14.1) ความดันโลหิตขณะหัวใจคลายตัว (diastolic blood pressure) 73.3 มิลลิเมตรปรอท (SD = 9.1) น้ำหนักตัวเฉลี่ย 57.0 กิโลกรัม (SD = 13.8) ผลการตรวจความเข้มข้นเลือด (Hemoglobin) 10.6 กรัม/เดซิลิตร (SD = 0.7) โดยมีค่าเฉลี่ยระดับเบต้าทูไมโครโกบูลิน (β2M) 28,395 ไมโครกรัมต่อลิตร (SD = 5,368.6) ระดับอินด๊อกซิลซัลเฟตเฉลี่ย 40 มิลลิกรัมต่อลิตร (SD = 20.7) ที่เริ่มต้นการศึกษา ดังแสดงในตารางที่ 3.

Baseline characteristics	10 patients
Male (%)	2 (20.0%)
Age (years) (mean(SD))	60.9 (9.7)
Cause of end stage renal disease	
- Diabetic nephropathy (%)	2 (20.0%)
- Hypertension (%)	2 (20.0%)
- Chronic glomerulonephritis (%)	2 (20.0%)
- Renal calculi (%)	0
- CTIN (%)	0
- Unknown (%)	4 (40.0%)
Vascular access	
- Arteriovenous fistula (%)	7 (70.0%)
- Arteriovenous graft (%)	3 (30.0%)
Vascular access flow (ml/min) (median(IQR))	915.0 (740 - 1,058)
Dialysis vintage (months) (median(IQR))	83.0 (49.5 - 167)
Underlying disease	
- Diabetes mellitus (%)	2 (20.0%)
- Hypertension (%)	7 (70.0%)
- Dyslipidemia (%)	3 (30.0%)
- Coronary artery disease (%)	2 (20.0%)
- Autoimmune disease (%)	1 (10.0%)
- Peripheral artery disease (%)	1 (10.0%)
- Previous kidney transplant (%)	2 (20.0%)
Systolic blood pressure (mmHg) (mean(SD))	135.1 (14.1)
Diastolic blood pressure (mmHg) (mean(SD))	73.3 (9.1)
KT/V (mean(SD))	2.8 (4.3)
Body weight (kg) (mean(SD))	57.0 (13.8)
BMI (kg/m^2) (mean(SD))	22.2 (5.2)
Lab	
- Hemoglobin (g/dl) (mean(SD))	10.6 (0.7)
- Platelet (1,000/mm^3) (mean(SD))	222 (75.0)
- Calcium (mg/dl) (mean(SD))	9.1 (0.6)
- Phosphate (mg/dl) (mean(SD))	4.5 (1.5)
- iPTH (pg/dl) (median(IQR))	397.5 (62.5 - 591.4)
- indoxyl sulfate (mg/l) (mean(SD))	40.0 (20.7)
- beta2 microglobulin (µg/dL) (mean(SD))	28,395.6 (5,368.6)
- albumin (g/L) (mean(SD))	4.0 (0.3)

ตารางที่ 3. ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่เข้าร่วมการศึกษา

ผู้ป่วยได้รับการฟอกเลือดเริ่มต้นด้วยวิธีการฟอกแบบปกติ (High flux hemodialysis) ด้วยตัวกรองรูใหญ่เป็นเวลา 2 สัปดาห์ (washout) จากนั้นแบ่งผู้ป่วยแบบสุ่ม เป็นสองกลุ่ม กลุ่มละ 5 ราย โดยผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 จะได้รับการฟอกเลือดด้วยวิธีผสานการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับตัวกรองดูดซับสารยูรีมิก (combine high cut-off dialyzer hemodialysis with hemoperfusion) เป็นเวลา 8 สัปดาห์ก่อน แล้วสลับเป็นการฟอกเลือดด้วยวิธีออนไลน์ ฮีโมไดอะฟิลเตชั่นด้วยรูกรองขนาดใหญ่ (post dilution online hemodiafiltration with high flux dialyzer) เป็นเวลา 8 สัปดาห์ โดยทำการฟอกเลือดแบบปกติ ด้วยรูกรองขนาดใหญ่ 2 สัปดาห์ระหว่างการเปลี่ยนวิธีการฟอกเลือด ผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 ได้รับการฟอกเลือดด้วยวิธีออนไลน์ ฮีโมไดอะฟิลเตชั่นด้วยรูกรองขนาดใหญ่ก่อน แล้วจึงสลับเป็นการฟอกเลือดด้วยวิธีผสานการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับตัวกรองดูดซับสารยูรีมิก

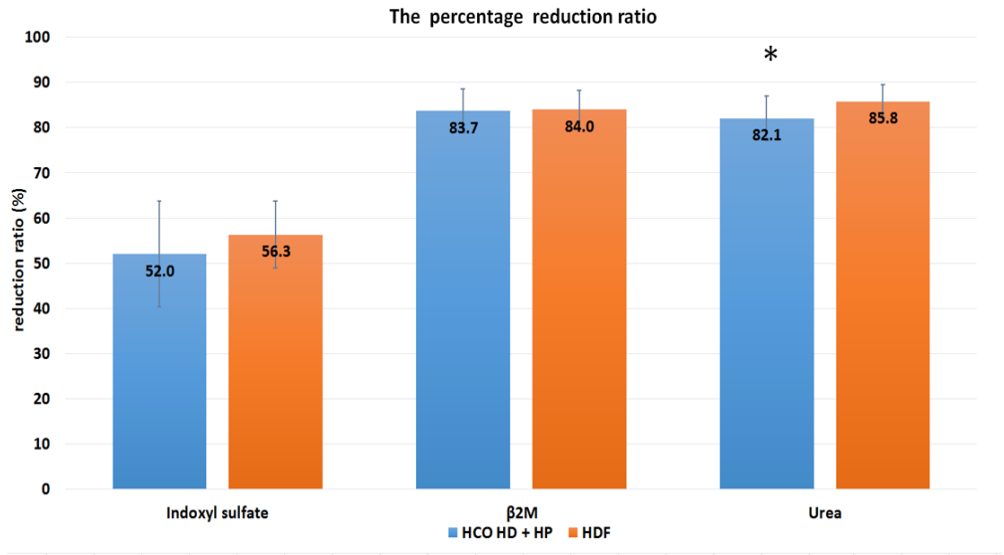
เปรียบเทียบการฟอกเลือดทั้งสองวิธี พบว่าระยะเวลาในการฟอกเลือดโดยวิธีผสานการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับตัวกรองดูดซับสารยูรีมิกมีค่าเฉลี่ย 237.1 นาที (SD = 2.5) และ วิธีการฟอกเลือดด้วยวิธีออนไลน์ฮีโมไดอะฟิลเตชั่นด้วยรูกรองขนาดใหญ่มีค่าเฉลี่ย 237.5 นาที (SD = 1.5) ซึ่งไม่แตกต่างกัน (p=0.728) ปริมาณการดึงน้ำเฉลี่ยแต่ละครั้งของการฟอกเลือด (net ultrafiltration) ของวิธีผสานการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับตัวกรองดูดซับสารยูรีมิกมีค่าเฉลี่ย 2,269 มิลลิลิตร (SD = 480.8) เมื่อเทียบกับวิธีการฟอกเลือดด้วยวิธีออนไลน์ฮีโมไดอะฟิลเตชั่นด้วยรูกรองขนาดใหญ่มีค่าเฉลี่ย 2,319 มิลลิลิตร (SD = 476.2) ซึ่งทั้งสองวิธีไม่ต่างกัน (p = 0.716) ปริมาณการพาของสาร (convective volume) โดยวิธีการฟอกเลือดด้วยวิธีผสานการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับตัวกรองดูดซับสารยูรีมิกเฉลี่ย 22.0 ลิตร/ครั้ง (SD = 1.82) โดยการเพิ่มขึ้นของน้ำหนักตัวในระหว่างการฟอกเลือดแต่ละครั้งของทั้งสองวิธีไม่มีความแตกต่างกัน (2.1 ± 0.4 และ 2.2 ± 0.5, p = 0.732) ดังแสดงในตารางที่ 4.

Treatment characteristics	Combine HCO HD + HP	OL-HDF	P
Dialysis time (min) (mean(SD))	237.1 (2.5)	237.5 (1.5)	0.728
Net ultrafiltration (ml) (mean(SD))	2,269.8 (480.8)	2,319.3 (476.2)	0.716
Convective volume (L/session) (mean(SD))	2.3 (0.5)	22.0 (1.8)	<0.001
Interdialytic weigh gain (kg) (mean(SD))	2.1 (0.4)	2.2 (0.5)	0.732

ตารางที่ 4. เปรียบเทียบการฟอกเลือดระหว่างวิธีการฟอกเลือดโดยวิธีผสานการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษ ร่วมกับตัวกรองดูดซับสารยูรีมิก (combine HCO HD+ HP) และวิธีการฟอกเลือดด้วยวิธีออนไลน์ฮีโมไดอะฟิลเตชั่นด้วยรูกรองขนาดใหญ่ (OL-HDF)

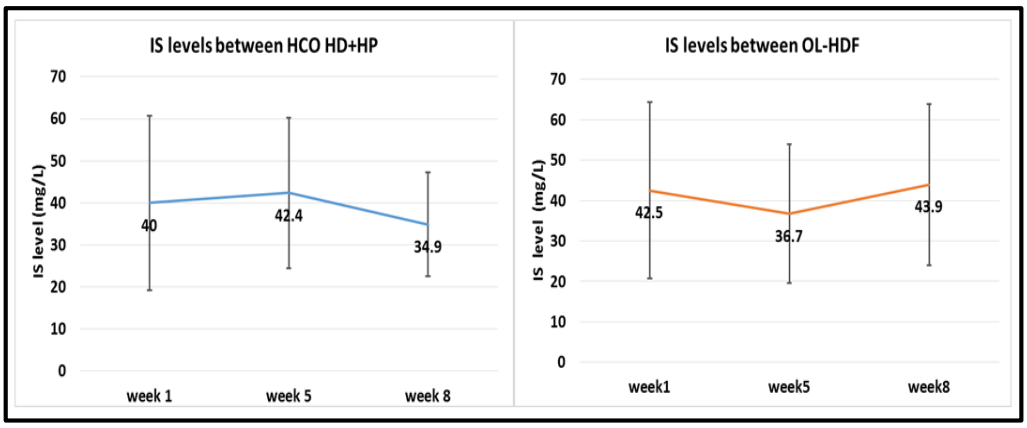
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

วัดการลดลงของระดับสารยูรีมิกพบว่า ร้อยละการลดลงของอินด๊อกซิลซัลเฟต (percentage reduction ratio of IS) จากการฟอกเลือดด้วยวิธีผสานการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับตัวกรองดูดซับสารยูรีมิก มีค่าเท่ากับร้อยละ 52.0 (SD = 11.7) เปรียบเทียบกับวิธีการฟอกเลือดแบบออนไลน์ฮีโมไดอะฟิลเตชั่นซึ่งมีร้อยละการลดลงของอินด๊อกซิลซัลเฟตร้อยละ 56.3 (SD = 7.5) ซึ่งไม่แตกต่างกัน (p = 0.281) ร้อยละการลดลงของเบต้าทูไมโครโกบูลินของทั้งสองวิธีไม่แตกต่างกัน (83.7$\pm$ 4.9 เทียบกับ 84.0 $\pm$ 4.3, p = 0.748) ร้อยละการลดลงของยูเรียในการฟอกเลือดด้วยวิธีผสานการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับตัวกรองดูดซับสารยูรีมิกมีค่าเท่ากับ 82.1 (SD = 4.9) ซึ่งพบว่ามีค่าน้อยกว่าการฟอกเลือดแบบออนไลน์ฮีโมไดอะฟิลเตชั่นซึ่งมีค่าเท่ากับ 85.8 (SD = 3.7) (p = 0.015) ดังแสดงในภาพที่ 4.



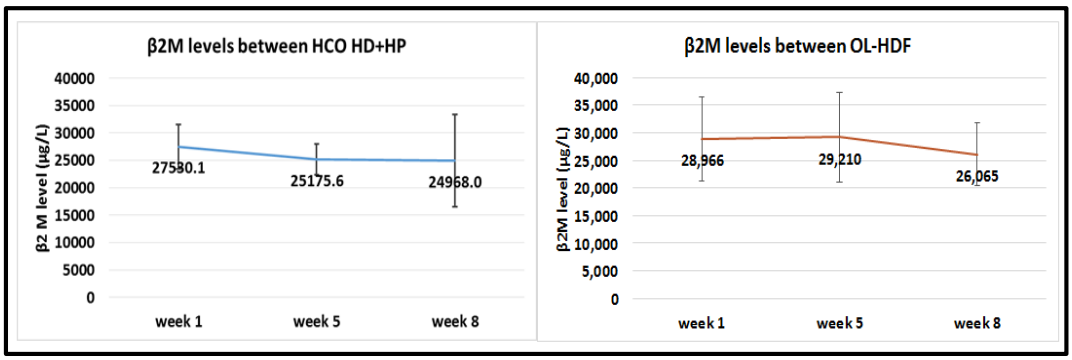
ภาพที่ 4. แสดงร้อยละการลดลงของสารยูรีมิก อินด๊อกซิลซัลเฟต(IS), เบต้าทูไมโครโกบูลิน (β2M), ยูเรีย (urea) * ข้อมูลที่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p < 0.05)

เมื่อทำการติดตามค่าเฉลี่ยของระดับอินด๊อกซิลซัลเฟตก่อนการฟอกเลือดและระหว่างการฟอกเลือดแบบผสานการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับตัวกรองดูดซับสารยูรีมิกตลอด 8 สัปดาห์ พบว่า ที่สัปดาห์ที่ 1 ระดับอินด๊อกซิลซัลเฟตมีค่าเท่ากับ 40.0 มิลลิกรัมต่อลิตร (SD = 20.7) สัปดาห์ที่ 5 มีค่า 42.4 มิลลิกรัมต่อลิตร (SD = 17.9) สัปดาห์ที่ 8 มีค่า 34.9 มิลลิกรัมต่อลิตร (SD = 12.4) ซึ่งมีแนวโน้มลดลง เมื่อทำการวิเคราะห์โดยใช้สถิติแบบ repeated anova ไม่พบการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p = 0.2) สำหรับวิธีการฟอกเลือดแบบออนไลน์ฮีโมไดอะฟิลเตชั่นมีระดับอินด๊อกซิลซัลเฟตก่อนการฟอกเลือดสัปดาห์ที่ 1 เท่ากับ 42.5 มิลลิกรัมต่อลิตร (SD = 21.8) สัปดาห์ที่ 5 มีค่า 36.7 มิลลิกรัมต่อลิตร (SD = 17.1) สัปดาห์ที่ 8 มีค่า 43.9 มิลลิกรัมต่อลิตร (SD = 19.9) เมื่อทำการวิเคราะห์โดยใช้สถิติ repeated anova ไม่พบการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p = 0.052) และเมื่อทำการเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของระดับอินด๊อกซิลซัลเฟตระหว่างการฟอกเลือดของทั้งสองวิธีโดยใช้สถิติ generalized linear model ไม่ความความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ (p = 0.915) ดังภาพที่ 5.



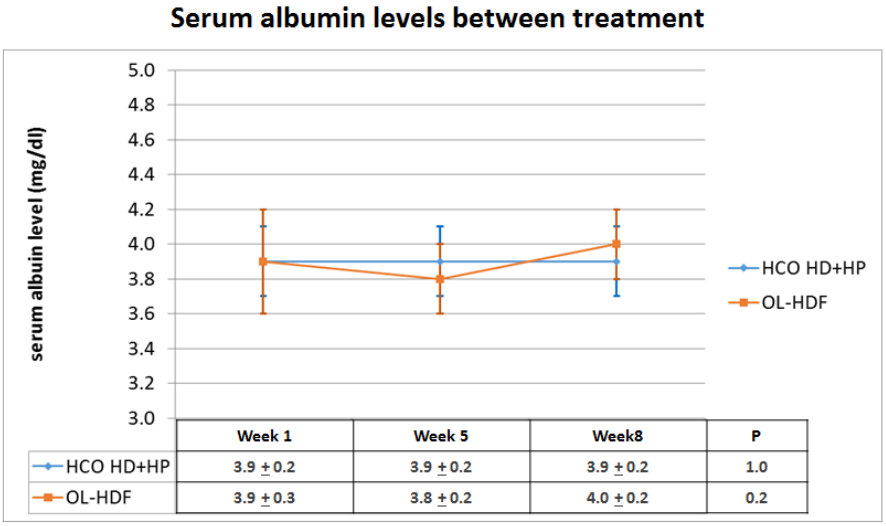
ภาพที่ 5. แสดงการเปลี่ยนแปลงของระดับของอินด๊อกซิลซัลเฟตก่อนการฟอกเลือดใน 8 สัปดาห์ระหว่างการฟอกเลือดแบบผสานการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับตัวกรองดูดซับสารยูรีมิก (HCO HD+HP) และการฟอกเลือดแบบออนไลน์ ฮีโมไดอะฟิลเตชั่น (OL-HDF)

เมื่อทำการติดตามระดับเบต้าทูไมโครโกบูลินก่อนการฟอกเลือด ระหว่างการฟอกเลือดแบบผสานการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับตัวกรองดูดซับสารยูรีมิกตลอด 8 สัปดาห์พบว่า สัปดาห์ที่ 1 มีระดับเบต้าทูไมโครโกบูลินเท่ากับ 27,530.1 ไมโครกรัมต่อลิตร (SD = 4,067.5) สัปดาห์ที่ 5 มีค่า 25,175.6 ไมโครกรัมต่อลิตร (SD = 2,786.0) สัปดาห์ที่ 8 มีค่า 24,968 ไมโครกรัมต่อลิตร (SD = 8,398.3) เมื่อทำการวิเคราะห์โดยใช้สถิติ repeated anova ไม่พบการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p = 0.3) สำหรับการฟอกเลือดแบบออนไลน์ฮีโมไดอะฟิลเตชั่นระดับเบต้าทูไมโครโกบูลิน ก่อนการฟอกเลือดที่สัปดาห์ที่ 1 เท่ากับ 28,966 ไมโครกรัมต่อลิตร (SD = 7,625.0) สัปดาห์ที่ 5 มีค่า 29,210 ไมโครกรัมต่อลิตร (SD = 8,119) สัปดาห์ที่ 8 มีค่า 26,065 ไมโครกรัมต่อลิตร (SD = 5,699.0) เมื่อทำการวิเคราะห์โดยใช้สถิติ repeated anova ไม่พบการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p = 0.3) และเมื่อทำการเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของระดับเบต้าทูไมโครโกบูลินระหว่างการฟอกเลือดของทั้งสองวิธีโดยใช้สถิติ generalized linear model ไม่ความความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ (p = 0.849) ดังภาพที่ 6.



ภาพที่ 6. แสดงการเปลี่ยนแปลงของระดับเบต้าทูไมโครโกบูลินก่อนการฟอกเลือดใน 8 สัปดาห์ ระหว่างการฟอกเลือดแบบผสานการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับตัวกรองดูดซับสารยูรีมิก (HCO HD+HP) และการฟอกเลือดแบบออนไลน์ ฮีโมไดอะฟิลเตชั่น (OL-HDF)

เมื่อตรวจปริมาณอัลบูมินที่เสียออกมาในน้ำยาฟอกเลือดพบว่า ค่ามัธยฐานของอัลบูมินที่เสียไปในน้ำยาฟอกเลือดจากวิธีฟอกเลือดแบบผสานการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับตัวกรองดูดซับสารยูรีมิกเท่ากับ 4.2 กรัมต่อการฟอกเลือด 1 ครั้ง (พิสัย 2.5 – 5.7) ซึ่งมากกว่าค่ามัธยฐานของอัลบูมินที่เสียไปในน้ำยาฟอกเลือดจากวิธีฟอกเลือดแบบออนไลน์ ฮีโมไดอะฟิลเตชั่น ซึ่งมีค่าเท่ากับ 0.5 กรัมต่อการฟอกเลือด 1 ครั้ง (พิสัย 0.12 – 0.88) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p = 0.008) เมื่อติดตามระดับของอัลบูมินในเลือดระหว่างการฟอกเลือดด้วยวิธีฟอกเลือดแบบผสานการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับตัวกรองดูดซับสารยูรีมิกพบว่า ระดับอัลบูมินในเลือดที่สัปดาห์ที่ 1 สัปดาห์ที่ 5 และสัปดาห์ที่ 8 มีค่าเฉลี่ย 3.9 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (SD = 0.2) เท่ากันตลอดการฟอกเลือด (p = 1.0) ส่วนระดับของอัลบูมินในเลือดระหว่างการฟอกเลือดด้วยวิธีฟอกเลือดแบบออนไลน์ฮีโมไดอะฟิลเตชั่น พบว่าระดับอัลบูมินที่สัปดาห์ที่ 1 มีค่าเฉลี่ย 3.9 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (SD = 0.3) สัปดาห์ที่ 5 มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 3.8 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (SD = 0.2) และสัปดาห์ที่ 8 มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 4.0 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (SD = 0.2) เมื่อใช้การวิเคราะห์โดยใช้สถิติ repeated anova ไม่พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p = 0.2) ดังแสดงในภาพที่ 7



ภาพที่ 7. กราฟแสดงระดับของอัลบูมินในเลือด ระหว่างการฟอกเลือดแบบผสานการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับตัวกรองดูดซับสารยูรีมิก (HCO HD+HP) และการฟอกเลือดแบบออนไลน์ ฮีโมไดอะฟิลเตชั่น (OL-HDF)

ทำการติดตามการเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักตัว และดัชนีมวลกายระหว่างการฟอกเลือดด้วยวิธีฟอกเลือดแบบผสานการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับตัวกรองดูดซับสารยูรีมิกเป็นเวลา 8 สัปดาห์ ไม่พบความแตกต่างของน้ำหนักตัว (57.2 $\pm$ 3.49 เทียบกับ 57.7 $\pm$ 14.0 กิโลกรัม, p = 0.13) และดัชนีมวลกาย (22.4 $\pm$ 5.15 เทียบกับ 22.5 $\pm$ 5.23 กิโลกรัม/เมตรยกกำลังสอง, p = 0.157) ส่วนในระหว่างการฟอกเลือดด้วยวิธีการฟอกเลือดแบบแบบออนไลน์ฮีโมไดอะฟิลเตชั่น พบมีการเพิ่มขึ้นของน้ำหนักตัวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (57.2 $\pm$ 14.49 เทียบกับ 57.5 $\pm$ 13.49 กิโลกรัม, p = 0.005) และพบการเพิ่มขึ้นของดัชนีมวลกายจาก 22.3 $\pm$ 5.07 กิโลกรัม/ตารางเมตร เพิ่มเป็น 22.4 $\pm$ 5.06 กิโลกรัม/ตารางเมตร อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p = 0.005) ดังแสดงในตารางที่ 5.

	Combine HCO HD+HP			OL-HDF		
	Week 1	Week 8	P	Week 1	Week 8	P
Body weight (kg) (mean(SD))	57.2 (13.49)	57.7 (14.00)	0.132	57.2 (14.49)	57.5 (13.49)	0.005
BMI (kg/m^2) (mean(SD))	22.4 (5.15)	22.5 (5.23)	0.157	22.3 (5.07)	22.4 (5.06)	0.005

ตารางที่ 5. แสดงการเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักแห้ง ระหว่างการฟอกเลือดด้วยวิธีผสานการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับตัวกรองดูดซับสารยูรีมิก และการฟอกเลือดแบบแบบออนไลน์ ฮีโมไดอะฟิลเตชั่น

สำหรับภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นในระหว่างการฟอกเลือดด้วยวิธีฟอกเลือดแบบผสานการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับตัวกรองดูดซับสารยูรีมิกเป็นเวลา 8 สัปดาห์ พบมีความดันโลหิตต่ำ 18 ครั้ง ซึ่งไม่แตกต่างจากการฟอกเลือดด้วยวิธีฟอกเลือดแบบออนไลน์ฮีโมไดอะฟิลเตชั่น พบมีความดันโลหิตต่ำ 17 ครั้ง เมื่อทำการลดอัตราเร็วในการกำจัดสารน้ำออกจากร่างกาย ระดับความดันโลหิตกลับมาคงที่ ไม่พบภาวะแทรกซ้อนรุนแรงระหว่างการฟอกเลือด พบผู้ป่วย 1 รายมีอาการคันตามร่างกายระหว่างการฟอกเลือดด้วยวิธีฟอกเลือดแบบออนไลน์ฮีโมไดอะฟิลเตชั่น 2 ครั้ง ไม่พบผื่นและไม่มีภาวะความดันโลหิตต่ำระหว่างนั้น อาการทุเลาหลังได้ทานยาแก้แพ้ และไม่เกิดขึ้นอีก มีผู้ป่วย 1 รายเกิดเส้นเลือดสำหรับการฟอกเลือดอุดตัน (arteriovenous fistula) ระหว่างการฟอกเลือดด้วยวิธีฟอกเลือดแบบผสานการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับตัวกรองดูดซับสารยูรีมิก และสามารถใช้ได้ปกติหลังได้ทำการแก้ไขโดยการทำแองจิโอพลาสตี้

หลังจากทำการติดตามผลเลือดที่เริ่มต้น และสิ้นสุดการรักษาที่ 8 สัปดาห์ จากวิธีการฟอกเลือดด้วยวิธีฟอกเลือดแบบผสานการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับตัวกรองดูดซับสารยูรีมิก ระดับของความเข้มข้นเลือดเม็ดเลือดแดงมีค่าเฉลี่ย 10.4 กรัมต่อเดซิลิตร. (SD = 1.2) ซึ่งเมื่อติดตามที่สิ้นสุดการรักษามีระดับความเข้มข้นเม็ดเลือดแดงเฉลี่ย 10.1 กรัมต่อเดซิลิตร. (SD = 1.3) ซึ่งไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p = 0.49) ติดตามค่ามัธยฐานระดับเกล็ดเลือดตอนเริ่มต้น และที่ 8 สัปดาห์ ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (196 (พิสัย 171 - 299) เทียบกับ 253 (พิสัย 161 - 375) x1,000 ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร, p = 0.12) และเมื่อติดตามระดับแคลเซียม ฟอสเฟต และระดับพาราไทรอยด์ฮอร์โมน ที่เริ่มต้นจนสิ้นสุดการรักษาด้วยวิธีการฟอกเลือดด้วยวิธีฟอกเลือดแบบผสานการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับตัวกรองดูดซับสารยูรีมิก ไม่พบความเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยระดับแคลเซี่ยมมีค่าเฉลี่ย 8.8 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร. (SD = 0.6) ที่สิ้นสุดการรักษามีค่าเท่ากับ 9.0 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร. (SD = 0.5) (p = 0.36) ระดับฟอสเฟตที่เริ่มต้นการรักษามีค่าเฉลี่ย 5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร. (SD = 1.1) และที่สิ้นสุดการรักษามีค่าเฉลี่ย 4.7 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร. (SD = 1.0) (p = 0.48) ค่ามัธยฐานของระดับพาราไทรอยด์ฮอร์โมนที่เริ่มต้นมีค่า 566 พิโคกรัมต่อเดซิลิตร (พิสัย 363.8 - 1,376) และที่สิ้นสุดการรักษาค่ามัธยฐานเท่ากับ 881 พิโคกรัมต่อเดซิลิตร (พิสัย 587.3 – 98.39) (p = 1.0) ดังแสดงในตารางที่ 6.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

Lab investigation	Combine HCO HD with HP			HDF		
	Week 1	Week 8	P	Week 1	Week 8	P
Hemoglobin (g/dl) (mean (SD))	10.4 (1.2)	10.1 (1.3)	0.49	9.9 (1.4)	10.7 (1.1)	0.19
Platelet ($1,000/mm^3$) (median(IQR))	196 (171 - 299)	253 (161 - 375)	0.12	238 (177 - 323)	212 (160.5 - 311.5)	0.26
Calcium (mg/dl) (mean (SD))	8.8 (0.6)	9.0 (0.5)	0.36	8.9 (0.5)	9.0 (0.6)	0.69
Phosphate (mg/dl) (mean (SD))	5.0 (1.1)	4.7 (1.04)	0.48	4.9 (1.6)	4.3 (1.1)	0.17
iPTH (pg/dl) (median(IQR))	556 (363.8 -1,376)	881 (587.3 - 98.39)	1.00	619.1 (414.8 - 857.8)	353.0 (92.0 - 493.8)	0.59

ตารางที่ 6. แสดงผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่สัปดาห์ที่ 1 และสัปดาห์ที่ 8 ของการฟอกเลือดด้วยวิธีผสานการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับตัวกรองดูดซับสารยูรีมิก และการฟอกเลือดแบบออนไลน์ฮีโมไดอะฟิลเตชั่น

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

บทที่ 5 สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

สรุปผลการวิจัย

จากผลการศึกษานี้ศึกษาในผู้ป่วยที่ทำการฟอกเลือด 10 ราย พบว่าร้อยละการลดลงของสารอินด๊อกซิลซัลเฟต และเบต้าทูไมโคลโกบูลิน จากการฟอกเลือดด้วยวิธีผสานการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับตัวกรองดูดซับสารยูรีมิกไม่ต่างจากการฟอกเลือดด้วยวิธีแบบออนไลน์ฮีโมไดอะฟิลเตชั่น แต่ร้อยละการลดลงของยูเรียจากวิธีการฟอกเลือดด้วยวิธีผสานการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับตัวกรองดูดซับสารยูรีมิกมีค่าน้อยกว่า และเมื่อติดตามระดับของอินด๊อกซิลซัลเฟต และเบต้าทูไมโครโกบูลินที่ 8 สัปดาห์ หลังการฟอกเลือดแต่ละวิธีพบว่าไม่มีความแตกต่างจากก่อนการฟอกเลือดด้วยวิธีนั้น ในส่วนของการเสียอัลบูมินในน้ำยาฟอกเลือดพบว่าการฟอกเลือดด้วยวิธีผสานการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับตัวกรองดูดซับสารยูรีมิกมีการเสียอัลบูมิน มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในส่วนของภาวะแทรกซ้อน พบว่าทั้งสองวิธีไม่แตกต่างกัน

อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบร้อยละการลดลงของสารยูรีมิกที่จับกับโปรตีนในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกแบบเรื้อรังระหว่างการฟอกเลือดด้วยวิธีผสานการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับตัวกรองดูดซับสารยูรีมิก และการฟอกเลือดด้วยวิธีแบบออนไลน์ฮีโมไดอะฟิลเตชั่น การศึกษานี้เราติดตามอินด๊อกซิลซัลเฟต เพราะข้อมูลปัจจุบันพบว่าระดับของอินด๊อกซิลซัลเฟต สัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิต การเกิดหินปูนเกาะในเลือด และหลอดเลือดแข็งตัวในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง[17] ส่วนของสารยูรีมิกขนาดกลาง (middle molecule uremic toxin) เราติดตามระดับของเบต้าทูไมโครโกบูลิน เนื่องจากสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิต[25] และอัตราการเกิดอะไมลอยโดซิสในผู้ป่วยโรคไตที่ฟอกเลือดเรื้อรัง (dialysis related amyloidosis)

ผลจากการศึกษาของเราพบว่า

1. ร้อยละการลดลงของสารอินด๊อกซิลซัลเฟต และเบต้าทูไมโคลโกบูลิน จากการฟอกเลือดด้วยวิธีผสานการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับตัวกรองดูดซับสารยูรีมิก มีค่าไม่ด้อยกว่าการฟอกเลือดด้วยวิธีแบบออนไลน์ฮีโมไดอะฟิลเตชั่น
2. ร้อยละการลดลงของยูเรียจากวิธีการฟอกเลือดด้วยวิธีผสานการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับตัวกรองดูดซับสารยูรีมิก มีค่าน้อยกว่าการฟอกเลือดด้วยวิธีแบบออนไลน์ฮีโมไดอะฟิลเตชั่น
3. ติดตามระดับของอินด๊อกซิลซัลเฟต และเบต้าทูไมโครโกบูลินก่อนการฟอกเลือดของสัปดาห์ที่ 1 สัปดาห์ที่ 5 และสัปดาห์ที่ 8 หลังการฟอกเลือดของทั้งสองวิธี ไม่พบการเปลี่ยนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
4. การเสียอัลบูมินในน้ำยาฟอกเลือดพบว่า การฟอกเลือดด้วยวิธีผสานการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับตัวกรองดูดซับสารยูรีมิก มีการเสียอัลบูมินมากกว่าการฟอกเลือดด้วยวิธีแบบออนไลน์ฮีโมไดอะฟิลเตชั่นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
5. ภาวะแทรกซ้อนจากการฟอกเลือดด้วยวิธีผสานการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับตัวกรองดูดซับสารยูรีมิก เกิดขึ้นไม่แตกต่างจากการฟอกเลือดด้วยวิธีแบบออนไลน์ ฮีโมไดอะฟิลเตชั่น

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

การกำจัดสารยูรีมิกที่จับกับโปรตีนโดยการฟอกเลือด จากการศึกษาของ Rita De Smet และคณะพบว่าการใช้ตัวกรองที่มีรูกรองขนาดใหญ่พิเศษ (high cut-off dialyzer) สามารถกำจัดอินด๊อกซิลซัลเฟตได้ร้อยละ 32.5 (the percentage reduction ratio)[24] และจากการศึกษาของ Maduell และคณะพบว่าการฟอกเลือดด้วยวิธีออนไลน์ฮีโมไดอะฟิลเตชั่น มีร้อยละการกำจัด อินด๊อกซิลซัลเฟตได้ประมาณ 50[12] จากการศึกษาของเราเพื่อหาวิธีที่จะกำจัดอินด๊อกซิลซัลเฟต ให้เทียบเท่ากับวิธีออนไลน์ฮีโมไดอะฟิลเตชั่น โดยใช้วิธีผสานการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับตัวกรองดูดซับสารยูรีมิกพบว่า ร้อยละการกำจัดอินด๊อกซิลซัลเฟตเท่ากับ 52 ซึ่งไม่ด้อยไปกว่าการฟอกเลือดแบบออนไลน์ฮีโมไดอะฟิลเตชั่น ซึ่งมีร้อยละการกำจัดอินด๊อกซิลซัลเฟตเท่ากับ 56

ในส่วนของสารยูรีมิกที่มีขนาดกลาง ใช้ตัวแทนคือ เบต้าทูไมโครโกบูลลิน จากการศึกษาของ Rita De Smet และคณะพบว่าการใช้ตัวกรองที่มีรูกรองขนาดใหญ่พิเศษ สามารถกำจัดได้ร้อยละ 66[24] และจากการศึกษาของ Maduell และคณะพบว่า[12] วิธีการฟอกเลือดแบบออนไลน์ฮีโมไดอะฟิลเตชั่นมีร้อยละการกำจัดเบต้าทูไมโครโกบูลินได้ประมาณ 80 จากการศึกษาของเราพบว่าร้อยละการกำจัดเบต้าทูไมโครโกบูลลินจากการฟอกเลือดโดยผสานการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับตัวกรองดูดซับสารยูรีมิกเท่ากับ 83 ซึ่งไม่แตกต่างจากการฟอกเลือดด้วยวิธีออนไลน์ฮีโมไดอะฟิลเตชั่นซึ่งมีค่า 84 และมีค่าไม่แตกต่างไปจากการศึกษาก่อนหน้านี้ จากการศึกษาของเราพบว่าร้อยละการลดลงของอินด๊อกซิลซัลเฟต และเบต้าทูไมโครโกบูลินจากการฟอกเลือกด้วยวิธีผสานการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับตัวกรองดูดซับสารยูรีมิกมีค่ามากกว่าการศึกษาเดิมซึ่งใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษ ซึ่งน่าจะเกิดจากหลายปัจจัยได้แก่ เรามีการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับตัวกรองดูดซับสารยูรีมิกซึ่งสามารถดูดซับสารในกลุ่มนี้ได้, ชนิดของเมมเบรนของตัวกรองจากการศึกษาเดิมเป็นเซลลูโลสไทรอะซิเตรด เทียบกับการศึกษาของเราเป็นโพลีอีเทอซัลโฟน และการศึกษาของเรามีการใช้อัตราการไหลของเลือดผ่านตัวกรอง (blood flow rate) ที่ 200 มิลลิลิตรต่อนาที 2 ชั่วโมง และ 400 มิลลิลิตรต่อนาทีอีก 2 ชั่วโมง เมื่อเทียบกับการศึกษาก่อนหน้านี้ที่ใช้อัตราการไหลของเลือดที่ 300 มิลลิลิตรต่อนาทีตลอด 4 ชั่วโมง และการศึกษาของเราใช้อัตราการไหลของน้ำยาฟอกเลือด 800 มิลลิลิตรต่อนาที ซึ่งมากกว่าการศึกษาเดิมที่ใช้อัตราการไหลของน้ำยาฟอกเลือด 500 มิลลิลิตรต่อนาที เนื่องจากต้องการเพิ่มอัตราการกำจัดสารยูรีมิก ทำให้การฟอกเลือดโดยผสานการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับตัวกรองดูดซับสารยูรีมิก โดยใช้วิธีการฟอกเลือดแบบปกติ สามารถกำจัดอินด๊อกซิลซัลเฟตได้ไม่ด้อยไปกว่าการฟอกเลือดด้วยวิธีออนไลน์ฮีโมไดอะฟิลเตชั่น

ในส่วนของการกำจัดสารยูรีมิกที่ละลายน้ำและมีโมเลกุลเล็ก (small water soluble compound) จากการศึกษาของเราพบว่า การฟอกเลือดโดยวิธีผสานการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับตัวกรองดูดซับสารยูรีมิกมีร้อยละของการกำจัดของยูเรียเท่ากับ 82.1 ซึ่งน้อยกว่าวิธีออนไลน์ฮีโมไดอะฟิลเตชั่นซึ่งมีค่าร้อยละ 85.5 แต่อย่างไรก็ตามทั้งสองวิธีก็ถือว่ามีการกำจัดสารยูเรียได้พอเพียงตามมาตรฐานที่กำหนด

จากการติดตามดูระดับของอินด๊อกซิลซัลเฟต และระดับของเบต้าทูไมโครโกบูลินก่อนการฟอกเลือดที่เริ่มต้นการฟอกเลือดแต่ละวิธี จนสิ้นสุดที่แปดสัปดาห์ ในส่วนของอินด๊อกซิลซัลเฟตจากวิธีการฟอกเลือดด้วยวิธีผสานการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับตัวกรองดูดซับสารยูรีมิกมีแนวโน้มลดลงที่แปดสัปดาห์ แต่ไม่มีความแต่งต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในขณะที่ระดับอินด๊อกซิลซัลเฟตจากการฟอกเลือดด้วยวิธีออนไลน์ฮีโมไดอะฟิลเตชั่น พบว่าแนวโน้มระดับอินด๊อกซิลซัลเฟตไม่แตกต่างกัน เนื่องจากอินด๊อกซิลซัลเฟตเป็นสารยูรีมิกที่เกิดจากการทานอาหารประเภทโปรตีน เมื่ออยู่ในร่างกายจะถูกขับออกโดยเซลล์ท่อไตส่วนต้นออกมาในปัสสาวะ ในการศึกษาของเรากำจัดปัจจัยในส่วนของการขับออกจากร่างกายโดยเลือกผู้ป่วยที่ไม่มีปัสสาวะ (no residual renal function) แต่ในส่วนการรับประทานอาหาร เราให้ผู้ป่วยรับประทานตามปกติ ซึ่งอาจทำให้การวัดระดับในแต่ละวันมีปัจจัยอื่นๆร่วมด้วย ดังนั้น หากมีการกำหนดอาหารประเภทโปรตีนในผู้ป่วยน่าจะทำให้เห็นผลชัดเจนขึ้น ในส่วนของระดับเบต้าทูไมโครโกบูลิน จากการศึกษาของเราพบว่า โดยการฟอกเลือดทั้งสองวิธี เมื่อติดตามไปที่ 8 สัปดาห์ แนวโน้มของระดับเบต้าทูไมโครโกบูลินมีแนวโน้มลดลง แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากการศึกษาของ Triranathanagul K. และคณะในปี 2552 ได้ทำการติดตามผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง 22 คน ที่เปลี่ยนวิธีการฟอกเลือดจากวิธีปกติ (conventional hemodialysis) เป็นวิธีออนไลน์ฮีโมไดอะฟิลเตชั่น พบว่าระดับเบต้าทูไมโครโกบูลินลดลงอย่างมีนัยสำคัญที่ 6 เดือน[26] ดังนั้นหากติดตามที่ระยะเวลาที่นานพอน่าจะทำให้เห็นความแตกต่างได้ชัดเจนมากยิ่งขึ้น

ปัจจุบันการฟอกเลือดโดยการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษ ซึ่งมีขนาดรูกรองที่ใหญ่กว่าขนาดของอัลบูมิน ทำให้มีการสูญเสียอัลบูมินไปในน้ำยาฟอกเลือดมากว่าการใช้ตัวกรองแบบรูใหญ่ จากการศึกษาของ Rita De Smet และคณะ พบว่าการฟอกเลือดโดยการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษ มีการสูญเสียอัลบูมินไปในน้ำยาฟอกเลือด 3.4 (SD = 1.3) กรัมต่อการฟอกเลือด 1 ครั้ง และจากการรวบรวมข้อมูลของ Siato A และคณะพบว่าการเสียอัลบูมินไปในน้ำยาฟอกเลือดมีได้ตั้งแต่ 1 กรัมจนถึง 8 กรัมต่อการฟอกเลือด 1 ครั้ง ขึ้นกับขนาดของรูกรองของตัวกรองรูใหญ่พิเศษ และชนิดของเมมเบรนที่ใช้ และเมื่อทำการติดตามระดับอัลบูมินในผู้ป่วยที่ทำการฟอกเลือดด้วยตัวกรองรูใหญ่พิเศษชนิด PES-D พบว่ามีการลดลงของระดับอัลบูมินในเลือดที่ 1 เดือนหลังการฟอกเลือด[27] จากการศึกษาของเราโดยวิธีการฟอกเลือดแบบผสานการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับตัวกรองดูดซับสารยูรีมิกพบมีค่ากลางการสูญเสียอัลบูมินที่ 4.2 กรัมต่อการฟอกเลือด 1 ครั้ง ซึ่งสูงกว่าการศึกษาเดิม ซึ่งน่าจะเกิดจากการศึกษาของเราใช้อัตราการไหลของเลือด และอัตราการไหลของน้ำยาฟอกเลือดที่สูงกว่า แต่อย่างไรก็ตามในการศึกษาของเราหลังติดตามระดับอัลบูมินในเลือดของผู้ป่วยที่เริ่มต้นการฟอกเลือด ที่ 5 สัปดาห์ และ 8 สัปดาห์หลังการฟอกเลือดไม่พบความแตกต่างของระดับอัลบูมินของผู้ป่วย ในปัจจุบันเชื่อว่าอัลบูมินในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดเป็นอัลบูมินที่จับกับสารยูรีมิก การสูญเสียอัลบูมินเหล่านี้ซึ่งเสียสภาพการเป็นสารต้านอนุมูลอิสระจากการฟอกเลือด จะทำให้เกิดการสร้างอัลบูมินใหม่ที่ยังมีสภาพเป็นสารต้านอนุมูลอิสระได้[27] แต่การศึกษาของเราทำในระยะสั้น การติดตามดูภาวะแทรกซ้อนจากการสูญเสียอัลบูลมิน และการติดตามระดับของอัลบูมินในเลือดเป็นเวลา 8 สัปดาห์อาจยังไม่เพียงพอ อย่างไรก็ตามความสำคัญของการติดตามการสูญเสียอัลบูมินในน้ำยาฟอกเลือดควรทำในระยะยาว นอกจากการติดตามระดับในเลือดแล้ว น่าจะต้องมีการติดตามในด้านอื่นด้วย เช่น ภาวะโภชนาการ ระดับมวลกล้ามเนื้อ ภาวะแทรกซ้อนในการฟอกเลือด และผลแทรกซ้อนอื่นๆ ร่วมด้วย

ในส่วนของอาการไม่พึงประสงค์ระหว่างการฟอกเลือด พบว่าในส่วนของภาวะความดันโลหิตต่ำระหว่างการฟอกเลือดของทั้งสองวิธีเกิดขึ้นไม่แตกต่างกัน และเมื่อทำการติดตามภาวะอาการอื่นๆ เช่น อาการคันระหว่างการฟอกเลือด พบในขณะทำการฟอกเลือดด้วยวิธีออนไลน์ฮีโมไดอะฟิลเตชั่น 2 ครั้งในผู้ป่วย 1 ราย ไม่มีผื่น ไม่มีอาการแน่นหน้าอก ไม่มีภาวะความดันโลหิตต่ำ ไม่มีภาวะเร่งด่วน เมื่อติดตามอาการหายไปเอง และจากการติดตามดูระดับของความเข้มข้นเลือด ระดับของเกร็ดเลือด ระดับของเกลือแร่ในร่างกาย ไม่พบว่ามีความแตกต่างจากตอนเริ่มวิธีการฟอกเลือดแต่ละวิธี

จากการศึกษาของเราพบว่าความสามารถในการกำจัดสารยูรีมิกที่จับกับโปรตีน และสารยูรีมิกขนาดกลางจากการฟอกเลือดด้วยวิธีผสานการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับตัวกรองดูดซับสารยูรีมิก ไม่ด้อยไปกว่าการฟอกเลือดด้วยวิธีแบบออนไลน์ฮีโมไดอะฟิลเตชั่นซึ่งมีประสิทธิภาพสูง ถึงแม้การกำจัดสารยูรีมิกขนาดเล็กจะต่ำกว่าแต่เพียงพอต่อการฟอกเลือด โดยภาวะแทรกซ้อนไม่ต่างกัน ดังนั้นหากศูนย์ฟอกไตที่ไม่มีเครื่องฟอกเลือดแบบออนไลน์ฮีโมไดอะฟิลเตชั่นประสิทธิภาพสูง แต่ผู้ป่วยมีความจำเป็นต้องได้รับการกำจัดสารเหล่านี้ เช่นผู้ป่วยที่ฟอกเลือดมานานหรือผู้ป่วยที่เป็นอะไมลอยด์โดซิสที่สัมพันธ์กับการฟอกเลือด ก็สามารถใช้วิธีการฟอกเลือดแบบผสานการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับตัวกรองดูดซับสารยูรีมิกเพื่อกำจัดสารยูรีมิกในกลุ่มนี้ได้

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

รายการอ้างอิง

1. Browne OT, Allgar V, Bhandari S. Analysis of factors predicting mortality of new patients commencing renal replacement therapy 10 years of follow-up. BMC nephrol. 2014 Jan 20;15:20. 2.

2. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. Clin J Am Soc Nephrol. 1998 Dec;9(12 Suppl):S16-23.

3. Sarnak MJ. Cardiovascular complications in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis. 2003 Jun;41(5 Suppl):11-7.

4. Vanholder R, Smet RD, Glorieux G, Dhondt A. Survival of hemodialysis patients and uremic toxin removal. Artif Organs. 2003 Mar;27(3):218-23.

5. Niwa T. Uremic toxicity of indoxyl sulfate. Nagoya journal of medical science. 2010 Feb;72(1-2):1-11.

6. Aoyama I, Niwa T. An oral adsorbent ameliorates renal overload of indoxyl sulfate and progression of renal failure in diabetic rats. Am J Kidney Dis. 2001 Jan;37(1 Suppl 2):S7-S12.

7. Gelasco AK, Raymond JR. Indoxyl sulfate induces complex redox alterations in mesangial cells. Am J Physiol Renal Physiol. 2006 Jun;290(6):F1551-8.

8. Yamamoto H, Tsuruoka S, Ioka T, Ando H, Ito C, Akimoto T, et al. Indoxyl sulfate stimulates proliferation of rat vascular smooth muscle cells. Kidney Int. 2006 May;69(10):1780-5.

9. Dou L, Bertrand E, Cerini C, Faure V, Sampol J, Vanholder R, et al. The uremic solutes p-cresol and indoxyl sulfate inhibit endothelial proliferation and wound repair. Kidney Int. 2004 Feb;65(2):442-51.

10. Barreto FC, Barreto DV, Liabeuf S, Meert N, Glorieux G, Temmar M, et al. Serum indoxyl sulfate is associated with vascular disease and mortality in chronic kidney disease patients. Clin J Am Soc Nephrol. 2009 Oct;4(10):1551-8.

11. Niwa T. Indoxyl sulfate is a nephro-vascular toxin. J Ren Nutr. 2010 Sep;20(5 Suppl):S2-6.

12. Maduell F, Moreso F, Pons M, Ramos R, Mora-Macia J, Carreras J, et al. High-efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients. J Am Soc. 2013 Feb;24(3):487-97.

13. Saito A. Definition of high-performance membranes - from the clinical point of view. Contrib Nephrol. 2011;173:1-10.

14. Meert N, Eloot S, Schepers E, Lemke HD, Dhondt A, Glorieux G, et al. Comparison of removal capacity of two consecutive generations of high-flux dialysers during different treatment modalities. Nephrol Dial Transplantation. 2011 Aug;26(8):2624-30.

15. Vanholder R, Van Laecke S, Glorieux G. What is new in uremic toxicity? Pediatr Nephrol . 2008 Aug;23(8):1211-21.

16. Enomoto A, Takeda M, Tojo A, Sekine T, Cha SH, Khamdang S, et al. Role of organic anion transporters in the tubular transport of indoxyl sulfate and the induction of its nephrotoxicity. J Am Soc. 2002 Jul;13(7):1711-20.

17. Lin CJ, Wu V, Wu PC, Wu CJ. Meta-Analysis of the Associations of p-Cresyl Sulfate (PCS) and Indoxyl Sulfate (IS) with Cardiovascular Events and All-Cause Mortality in Patients with Chronic Renal Failure. PloS One. 2015;10(7):e0132589.

18. Owada S, Goto S, Bannai K, Hayashi H, Nishijima F, Niwa T. Indoxyl sulfate reduces superoxide scavenging activity in the kidneys of normal and uremic rats. Am J Nephrol. 2008;28(3):446-54.

19. Yu M, Kim YJ, Kang DH. Indoxyl sulfate-induced endothelial dysfunction in patients with chronic kidney disease via an induction of oxidative stress. Clin J Am Soc Nephrol. 2011 Jan;6(1):30-9.

20. Shimizu H, Bolati D, Adijiang A, Adelibieke Y, Muteliefu G, Enomoto A, et al. Indoxyl sulfate downregulates renal expression of Klotho through production of ROS and activation of nuclear factor-kB. Am J Nephrol. 2011;33(4):319-24.

21. Adijiang A, Shimizu H, Higuchi Y, Nishijima F, Niwa T. Indoxyl sulfate reduces klotho expression and promotes senescence in the kidneys of hypertensive rats. J Ren Nutr. 2011 Jan;21(1):105-9.

CHULALONGKORN UNIVERSITY

22. Lekawanvijit S, Adrahtas A, Kelly DJ, Kompa AR, Wang BH, Krum H. Does indoxyl sulfate, a uraemic toxin, have direct effects on cardiac fibroblasts and myocytes? Eur Heart J. 2010 Jul;31(14):1771-9.

23. Lesaffer G, De Smet R, Lameire N, Dhondt A, Duym P, Vanholder R. Intradialytic removal of protein-bound uraemic toxins: role of solute characteristics and of dialyser membrane. Nephrol Dial Transplant. 2000 Jan;15(1):50-7.

24. De Smet R, Dhondt A, Eloot S, Galli F, Waterloos MA, Vanholder R. Effect of the super-flux cellulose triacetate dialyser membrane on the removal of non-protein-bound and protein-bound uraemic solutes. Nephrol Dial Transplant. 2007 Jul;22(7):2006-12.

25. Okuno S, Ishimura E, Kohno K, Fujino-Katoh Y, Maeno Y, Yamakawa T, et al. Serum beta2-microglobulin level is a significant predictor of mortality in maintenance haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 2009 Feb;24(2):571-7.

26. Tiranathanagul K, Praditpornsilpa K, Katavetin P, Srisawat N, Townamchai N, Susantitaphong P, et al. On-line hemodiafiltration in Southeast Asia: a three-year prospective study of a single center. Ther Apher Dial. 2009 Feb;13(1):56-62.

27. Tsuchida K, Minakuchi J. Albumin loss under the use of the high-performance membrane. Contrib Nephrol. 2011;173:76-83.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ภาคผนวก ก

เอกสารชี้แจงข้อมูลคำอธิบายสำหรับ

ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

<u>ชื่อโครงการวิจัย</u> เปรียบเทียบการลดลงของระดับอินด๊อกซิลซัลเฟต ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือด ระหว่างการฟอกเลือดโดยเครื่องไตเทียมด้วยตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับเรซินดูดซับสารยูรีมิก เปรียบเทียบกับการฟอกเลือดด้วยวิธีฮีโมไดอะฟิลเตชั่นประสิทธิภาพสูง

<u>ผู้สนับสนุนการวิจัย</u> ทุนจากมูลนิธิโรคไต

<u>ผู้วิจัยหลัก</u>

ชื่อ พญ. ณัฐชยา เข็มนาค

ที่อยู่ที่ทำงานหรือสถานศึกษาของผู้วิจัย หน่วยโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เบอร์โทรศัพท์ที่ทำงาน 02256-4251

เบอร์โทรศัพท์ติดต่อ 24 ชั่วโมง 0813761403

<u>ผู้วิจัยร่วม (ทุกท่าน)</u>

ชื่อ ผศ.นพ. ขจร ตรีรณธนากุล

ที่อยู่ที่ทำงานหรือสถานศึกษาของผู้วิจัย หน่วยโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เบอร์โทรศัพท์ที่ทำงาน 02256-4251

เบอร์โทรศัพท์ติดต่อ 24 ชั่วโมง 0865245990

เรียน ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกท่าน

ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้เนื่องจากท่านเป็นผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการรักษาด้วยการฟอกเลือดที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ก่อนที่ท่านจะตัดสินใจเข้าร่วมในการศึกษาวิจัยดังกล่าว ขอให้ท่านอ่านเอกสารฉบับนี้อย่างถี่ถ้วน เพื่อให้ท่านได้ทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ หากท่านมีข้อสงสัยใดๆเพิ่มเติมกรุณา ซักถามจากทีมงานของแพทย์ผู้ทำวิจัย หรือแพทย์ผู้ร่วมทำวิจัยซึ่งจะเป็นผู้สามารถตอบคำถามและให้ความกระจ่างแก่ท่านได้

ท่านสามารถขอคำแนะนำในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จากครอบครัว เพื่อน หรือแพทย์ประจำตัวของท่านได้ ท่านมีเวลาอย่างเพียงพอในการตัดสินใจโดยอิสระ ถ้าท่านตัดสินใจแล้วว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ขอให้ท่านลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมของโครงการวิจัยนี้

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

เหตุผลความเป็นมา

โรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย เป็นปัญหาสำคัญทางสาธารณสุข ปัจจุบันในประเทศไทยแนวโน้มผู้ป่วยเพิ่มมากขึ้นจากข้อมูลของสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย พบว่าปีพ.ศ.2556 มีผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาโดยการบำบัดทดแทนไต 69,528 คน โดยในจำนวนนี้ มีผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโดยวิธีฟอกเลือดถึง 47,410 คน

จากข้อมูลในปัจจุบันพบว่า ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ได้รับการรักษาโดยการฟอกเลือดยังมีอัตราการเสียชีวิตสูงกว่ากลุ่มประชาการทั่วไป โดยสาเหตุสำคัญของการเสียชีวิตในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายคือโรคหัวใจและหลอดเลือด โรคติดเชื้อ และโรคมะเร็ง ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีโอกาสเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดสูงกว่าคนทั่วไป 10-20 เท่า นอกจากปัจจัยจากโรคประจำตัว เช่น เบาหวาน ความดันโลหิตสูงแล้ว ยังพบว่าเกิดจากการคั่งของสารยูรีเมียในร่างกาย ซึ่งสารยูรีเมียในร่างกายมีสามกลุ่มใหญ่สารยูรีเมียที่จะทำการศึกษาคืออินด๊อกซิลซัลเฟต ซึ่งเป็นสารยูรีมิกที่พบว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด การเกิดแคลเซียมเกาะที่เส้นเลือดแดงใหญ่ อินด๊อกซิลซัลเฟตเป็นสารยูรีมิกที่จับกับโปรตีนอัลบูมินในร่างกาย ทำให้ถูกกำจัดได้น้อยด้วยการฟอกไตปกติ

การฟอกเลือดด้วยวิธีฮีโมไดอะฟิลเตชั่น (hemodiafiltration) สามารถกำจัดสารยูรีมิกที่มีขนาดปานกลาง และสารที่จับกับโปรตีนได้มากกว่าการฟอกเลือดด้วยวิธีปกติ (conventional hemodialysis) และพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยวิธีฮีโมไดอะฟิลเตชั่น มีอัตราการเสียชีวิต และอัตราการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดน้อยกว่า แต่เนื่องจากการฟอกเลือดด้วยวิธีฮีโมไดอะฟิลเตชั่นต้องใช้เครื่องฟอกไตที่มีเทคโนโลยีสูง ระบบน้ำที่ดี บุคคลากรที่มีความชำนาญ และต้นทุนที่สูง จึงมีศูนย์ให้บริการน้อย ทำให้ผู้ป่วยเข้าถึงบริการได้ยาก

ปัจจุบันได้มีการพัฒนาตัวกรองชนิดรูใหญ่พิเศษ (High cut-off membrane) ซึ่งมีขนาดรูกรองใหญ่กว่าตัวกรองที่ใช้ในการฟอกเลือดแบบฮีโมไดอะฟิลเตชั่น ซึ่งตัวกรองรูใหญ่พิเศษ สามารถกำจัดสารยูรีมิกที่มีขนาดปานกลาง และสารที่จับกับโปรตีนได้มากกว่าการฟอกเลือดด้วยวิธีปกติ นอกจากนี้ในปัจจุบันได้มีการนำตัวกรองเพื่อดูดซับสารยูรีมิก (Hemoperfusion cartridge) มาใช้เพื่อเพิ่มการดูดซับสารสารยูรีมิกที่จับกับโปรตีน ดังนั้นหากเรานำตัวกรอง ชนิดรูใหญ่พิเศษมาใช้ในการฟอกเลือดด้วยวิธีฟอกเลือดปกติ ร่วมกับการใช้ตัวกรองดูดซับสารยูรีมิก อาจสามารถลดระดับอินด๊อกซิลซัลเฟตได้ ไม่แตกต่างกับวิธีฮีโมไดอะฟิลเตชั่น

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

วัตถุประสงค์หลักจากการศึกษาในครั้งนี้คือ เพื่อศึกษาเปรียบเทียบการลดลงของระดับอินด๊อกซิลซัลเฟต ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือด ระหว่างการฟอกเลือดโดยเครื่องไตเทียมด้วยตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับเรซินดูดซับสารยูรีมิก เปรียบเทียบกับการฟอกเลือดด้วยวิธีฮีโมไดอะฟิลเตชั่นประสิทธิภาพสูง จำนวนผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย 10 คน

วิธีการที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

หลังจากท่านให้ความยินยอมที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ผู้วิจัยจะขอทำการศึกษาเวชระเบียน ซักประวัติ ตรวจร่างกายเพื่อคัดกรองว่าท่านมีคุณสมบัติที่จะเข้าร่วมในวิจัย

หากท่านมีคุณสมบัติตามเกณฑ์คัดเข้า ท่านจะได้รับเชิญให้มาพบแพทย์ตามวันเวลาที่ผู้ทำวิจัยนัดหมายตามวันและเวลาที่กำหนด เพื่อตรวจร่างกายอย่างละเอียด จากนั้นท่านจะถูกสุ่มออกเป็น 2 กลุ่ม โดยวิธีสุ่มเป็นบล็อกโดย

กลุ่มที่หนึ่ง ทำการฟอกเลือดด้วยวิธีปกติ โดยใช้ตัวกรองรูกรองขนาดใหญ่พิเศษ 2 ครั้งต่อสัปดาห์ และใช้รูกรองขนาดใหญ่พิเศษ ร่วมกับเรซินดูดซับสาร 1 ครั้งต่อสัปดาห์ เป็นเวลา 4 สัปดาห์ แล้วลดลงการใช้เรซินดูดซับสารเป็น 1 ครั้งต่อ 2 สัปดาห์ อีก 4 สัปดาห์ รวมเป็น 8 สัปดาห์ และหลังจากนั้นต่อด้วยวิธีฮีโมไดอะฟิลเตชั่น 3 ครั้งต่อสัปดาห์เป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์ โดยมีช่วงทำการฟอกด้วยวิธีปกติ ก่อนเริ่มทำการศึกษา 2 สัปดาห์ และระหว่างเปลี่ยน วิธี 2 สัปดาห์

กลุ่มที่สอง ทำการฟอกเลือดด้วยวิธีฮีโมไดอะฟิลเตชั่น 3 ครั้งต่อสัปดาห์ เป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์ หลังจากนั้นต่อด้วยวิธีฟอกเลือดปกติโดยใช้ตัวกรองรูกรองขนาดใหญ่พิเศษ 2 ครั้งต่อสัปดาห์ และใช้รูกรองขนาดใหญ่พิเศษ ร่วมกับ เรซินดูดซับสาร 1 ครั้งต่อสัปดาห์ เป็นเวลา 4 สัปดาห์ แล้วลดลงการใช้เรซินดูดซับสารเป็น 1 ครั้งต่อ 2 สัปดาห์ อีก 4 สัปดาห์ รวมเป็น 8 สัปดาห์ โดยมีช่วงทำการฟอกด้วยวิธีปกติ ก่อนเริ่มทำการศึกษา 2 สัปดาห์ และระหว่างเปลี่ยน วิธี 2 สัปดาห์

โดยตลอดระยะเวลาที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัยคือ 20 สัปดาห์ จะมีการเก็บเลือดตรวจ 8 วัน เก็บก่อนและหลังฟอกเลือด 5 วัน เก็บก่อนฟอกเลือด 3 วัน รวมเป็น 13 ครั้ง โดยผ่านทางสายที่ใช้ในการฟอกเลือด โดยเก็บที่สัปดาห์ที่ 3, 6, 7, 10, 13, 16, 17 และ 20 จำนวนครั้งละ 15 ซีซี หรือ 3 ช้อนชา และมาพบผู้วิจัยหรือผู้ร่วมทำวิจัยทั้งสิ้น 10 ครั้ง

<u>ความรับผิดชอบของอาสาสมัครผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย</u>

เพื่อให้งานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จ ผู้ทำวิจัยใคร่ขอความความร่วมมือจากท่าน โดยจะขอให้ท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัยอย่างเคร่งครัด รวมทั้งแจ้งอาการผิดปกติต่างๆที่เกิดขึ้นกับท่านระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัยให้ผู้ทำวิจัยได้รับทราบ

เพื่อความปลอดภัย ท่านไม่ควรใช้วัคซีน หรือรับประทานยาอื่น จากการจ่ายยาโดยแพทย์อื่นหรือซื้อยาจากร้านขายยา ขอให้ท่านปรึกษาผู้ทำวิจัย ดังนั้นขอให้ท่านแจ้งผู้ทำวิจัยเกี่ยวกับยาที่ท่านได้รับในระหว่างที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัย

<u>ความเสี่ยงที่อาจได้รับ</u>

มีข้อมูลว่าผู้ป่วยบางรายอาจเกิดอาการผื่นคัน ระหว่างทำการฟอกเลือดด้วยเรซินดูดซับสาร แต่ไม่มีความรุนแรงดังนั้นระหว่างที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัยจะมีการติดตามดูแลสุขภาพของท่านอย่างใกล้ชิด

กรุณาแจ้งผู้ทำวิจัยในกรณีที่พบอาการดังกล่าวข้างต้น หรืออาการอื่น ๆ ที่พบร่วมด้วย ระหว่างที่อยู่ในโครงการวิจัย ถ้ามีการเปลี่ยนแปลงเกี่ยวกับสุขภาพของท่าน ขอให้ท่านรายงานให้ผู้ทำวิจัยทราบโดยเร็ว

ความเสี่ยงที่ได้รับจากการเจาะเลือด

เนื่องจากทำการเก็บเลือดผ่านบริเวณเส้นที่ใช้ฟอกเลือด ไม่ทำให้เกิดความเสี่ยงจากการเกิดการช้ำมากขึ้น โอกาสเพิ่มการติดเชื้อได้แต่น้อยมาก

ความเสี่ยงที่ไม่ทราบแน่นอน

ท่านอาจเกิดอาการข้างเคียง หรือความไม่สบาย นอกเหนือจากที่ได้แสดงในเอกสารฉบับนี้ ซึ่งอาการข้างเคียงเหล่านี้เป็นอาการที่ไม่เคยพบมาก่อน เพื่อความปลอดภัยของท่าน ควรแจ้งผู้ทำวิจัยให้ทราบทันทีเมื่อเกิดความผิดปกติใดๆ เกิดขึ้น

หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เกี่ยวกับความเสี่ยงที่อาจได้รับจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านสามารถสอบถามจากผู้ทำวิจัยได้ตลอดเวลา

หากมีการค้นพบข้อมูลใหม่ๆ ที่อาจมีผลต่อความปลอดภัยของท่านในระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัย ผู้ทำวิจัยจะแจ้งให้ท่านทราบทันที เพื่อให้ท่านตัดสินใจว่าจะอยู่ในโครงการวิจัยต่อไปหรือจะขอถอนตัวออกจากการวิจัย

การพบแพทย์นอกตารางนัดหมายในกรณีที่เกิดอาการข้างเคียง

หากมีอาการข้างเคียงใด ๆ เกิดขึ้นกับท่าน ขอให้ท่านรีบมาพบแพทย์ที่สถานพยาบาลทันที ถึงแม้ว่าจะอยู่นอกตารางการนัดหมาย เพื่อแพทย์จะได้ประเมินอาการข้างเคียงของท่าน และให้การรักษาที่เหมาะสมทันที หากอาการดังกล่าวเป็นผลจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะไม่เสียค่าใช้จ่าย

ประโยชน์ที่อาจได้รับ

ท่านจะไม่ได้รับประโยชน์ใดๆจากการเข้าร่วมในการวิจัยครั้งนี้ แต่ผลการศึกษาที่ได้จะนำไปสู่การรักษาที่เป็นทางเลือกที่เพิ่มขึ้นในอนาคต การเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้อาจจะทำให้ท่านมีสุขภาพที่ดี แต่ไม่ได้รับรองว่าสุขภาพของท่านจะต้องดีขึ้นหรือความรุนแรงของโรคจะลดลงอย่างแน่นอน

วิธีการและรูปแบบการรักษาอื่น ๆ ซึ่งมีอยู่สำหรับอาสาสมัคร

ท่านไม่จำเป็นต้องเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เพื่อประโยชน์ในการรักษาโรคที่ท่านเป็นอยู่ เนื่องจากมีแนวทางการรักษาอื่น ๆ หลายแบบสำหรับรักษาโรคของท่านได้ ดังนั้นจึงควรปรึกษาแนวทางการรักษาวิธีอื่นๆ กับแพทย์ผู้ให้การรักษาท่านก่อนตัดสินใจเข้าร่วมในการวิจัย

ข้อปฏิบัติของท่านขณะที่ร่วมในโครงการวิจัย

ขอให้ท่านปฏิบัติดังนี้

- ขอให้ท่านให้ข้อมูลทางการแพทย์ของท่านทั้งในอดีต และปัจจุบัน แก่ผู้ทำวิจัยด้วยความสัตย์จริง
- ขอให้ท่านแจ้งให้ผู้ทำวิจัยทราบความผิดปกติที่เกิดขึ้นระหว่างที่ท่านร่วมในโครงการวิจัย

- ขอให้ท่านงดการใช้ยาอื่นนอกเหนือจากที่ผู้ทำวิจัยได้จัดให้ รวมถึงการรักษาอื่น ๆ เช่น การรักษาด้วยสมุนไพร การซื้อยาจากร้านขายยา
- ขอให้ท่านแจ้งให้ผู้ทำวิจัยทราบทันที หากท่านได้รับยาอื่นนอกเหนือจากยาที่ใช้ในการศึกษาตลอดระยะเวลาที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัย
- ขอให้ท่านนำยาที่ใช้ในการศึกษาของท่านทั้งหมดที่เหลือจากการรับประทานมาให้ผู้ทำวิจัยทุกครั้งที่นัดหมายให้มาพบ

<u>อันตรายที่อาจเกิดขึ้นจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัยและความรับผิดชอบของผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัย</u>

หากพบอันตรายที่เกิดขึ้นจากการเข้าร่วมการวิจัย ท่านจะได้รับการรักษาอย่างเหมาะสมทันที หากท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของทีมผู้ทำวิจัยแล้ว ผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัยยินดีจะรับผิดชอบค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลของท่าน อีกทั้งจะได้รับการชดเชยการสูญเสียเวลา เสียรายได้ตามความเหมาะสม

ในกรณีที่ท่านได้รับอันตรายใด ๆ หรือต้องการข้อมูลเพิ่มเติมที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ท่านสามารถ
ติดต่อกับผู้ทำวิจัยคือ พญ.ณัฐชยา เข็มนาค เบอร์โทรศัพท์ 0813761403 ได้ตลอด 24 ชั่วโมง

<u>ค่าใช้จ่ายของท่านในการเข้าร่วมการวิจัย</u>

ท่านจะได้รับตัวกรองที่ใช้ในการฟอกเลือดฟรีตลอดโครงการวิจัยจากผู้สนับสนุนการวิจัยโดยไม่ต้องเสียค่าใช้จ่าย

<u>ค่าตอบแทนสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัย</u>

ไม่มี

<u>การประกันภัยเพื่อคุ้มครองผู้เข้าร่วมวิจัย (ถ้ามี)</u>

ไม่มี

<u>การเข้าร่วมและการสิ้นสุดการเข้าร่วมโครงการวิจัย</u>

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ หากท่านไม่สมัครใจจะเข้าร่วมการศึกษาแล้ว ท่านสามารถถอนตัวได้ตลอดเวลา การขอถอนตัวออกจากโครงการวิจัยจะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาโรคของท่านแต่อย่างใด

ผู้ทำวิจัยอาจถอนท่านออกจากการเข้าร่วมการวิจัย เพื่อเหตุผลด้านความปลอดภัยของท่าน หรือเมื่อผู้สนับสนุนการวิจัยยุติการดำเนินงานวิจัย หรือ ในกรณีดังต่อไปนี้

- ท่านไม่สามารถปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัย
- ท่านรับประทานยาที่ไม่อนุญาตให้ใช้ในการศึกษา

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

- ท่านตั้งครรภ์ระหว่างที่เข้าร่วมโครงการวิจัย
- ท่านเกิดอาการข้างเคียง หรือความผิดปกติของผลทางห้องปฏิบัติการจากการได้รับยาที่ใช้ในการศึกษา
- ท่านแพ้ยาที่ใช้ในการศึกษา
- ท่านต้องการปรับเปลี่ยนการรักษาด้วยยาตัวที่ไม่ได้รับอนุญาตจากการวิจัยครั้งนี้

<u>การปกป้องรักษาข้อมูลความลับของอาสาสมัคร</u>

ข้อมูลที่อาจนำไปสู่การเปิดเผยตัวท่าน จะได้รับการปกปิดและจะไม่เปิดเผยแก่สาธารณชน ในกรณีที่ผลการวิจัยได้รับการตีพิมพ์ ชื่อและที่อยู่ของท่านจะต้องได้รับการปกปิดอยู่เสมอ โดยจะใช้เฉพาะรหัสประจำโครงการวิจัยของท่าน

จากการลงนามยินยอมของท่าน ผู้ทำวิจัย และผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย ผู้ตรวจสอบการวิจัย และหน่วยงานควบคุมระเบียบกฎหมาย สามารถเข้าไปตรวจสอบบันทึกข้อมูลทางการแพทย์ของท่านได้แม้จะสิ้นสุดโครงการวิจัยแล้วก็ตาม โดยไม่ละเมิดสิทธิของท่านในการรักษาความลับเกินขอบเขตที่กฎหมายและระเบียบกฎหมายอนุญาตไว้

จากการลงนามยินยอมของท่าน แพทย์ผู้ทำวิจัยสามารถบอกรายละเอียดที่เกี่ยวกับการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ของท่านให้แก่แพทย์ผู้รักษาท่านได้

<u>การยกเลิกการให้ความยินยอม</u>

หากท่านต้องการยกเลิกการให้ความยินยอมดังกล่าว ท่านสามารถแจ้ง หรือเขียนบันทึกขอยกเลิกการให้คำยินยอม โดยส่งไปที่ พญ. ณัฐชยา เข็มนาค หน่วยโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

หากท่านขอยกเลิกการให้คำยินยอมหลังจากที่ท่านได้เข้าร่วมโครงการวิจัยแล้ว ข้อมูลส่วนตัวของท่านจะไม่ถูกบันทึกเพิ่มเติม อย่างไรก็ตามข้อมูลอื่น ๆ ของท่านอาจถูกนำมาใช้เพื่อประเมินผลการวิจัย และท่านจะไม่สามารถกลับมาเข้าร่วมในโครงการนี้ได้อีก ทั้งนี้เนื่องจากข้อมูลของท่านที่จำเป็นสำหรับใช้เพื่อการวิจัยไม่ได้ถูกบันทึก

<u>การจัดการกับตัวอย่างชีวภาพที่เหลือ</u>

ตัวอย่างเลือดที่ได้จากอาสาสมัคร เช่น เลือดที่เหลือจากการวิจัย ผู้วิจัยอาจจะจัดการ ดังต่อไปนี้

ขอเก็บตัวอย่างสำหรับตรวจซ้ำ เพื่อยืนยันความถูกต้องของผลการทดลองเป็นระยะเวลา 1 ปี

<u>สิทธิ์ของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย</u>

ในฐานะที่ท่านเป็นผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะมีสิทธิ์ดังต่อไปนี้

1. ท่านจะได้รับทราบถึงลักษณะและวัตถุประสงค์ของการวิจัยในครั้งนี้

2. ท่านจะได้รับการอธิบายเกี่ยวกับระเบียบวิธีการของการวิจัยทางการแพทย์ รวมทั้งยาและอุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้
3. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่จะได้รับจากการวิจัย
4. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงประโยชน์ที่ท่านอาจจะได้รับจากการวิจัย
5. ท่านจะได้รับการเปิดเผยถึงทางเลือกในการรักษาด้วยวิธีอื่น ยา หรืออุปกรณ์ซึ่งมีผลดีต่อท่าน รวมทั้งประโยชน์และความเสี่ยงที่ท่านอาจได้รับ
6. ท่านจะได้รับทราบแนวทางในการรักษา ในกรณีที่พบโรคแทรกซ้อนภายหลังการเข้าร่วมในโครงการวิจัย
7. ท่านจะมีโอกาสได้ซักถามเกี่ยวกับงานวิจัยหรือขั้นตอนที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย
8. ท่านจะได้รับทราบว่าการยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านสามารถขอถอนตัวจากโครงการเมื่อไรก็ได้ โดยผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยสามารถขอถอนตัวจากโครงการโดยไม่ได้รับผลกระทบใด ๆ ทั้งสิ้น
9. ท่านจะได้รับเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยและสำเนาเอกสารใบยินยอมที่มีทั้งลายเซ็นและวันที่
10. ท่านมีสิทธิ์ในการตัดสินใจว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยหรือไม่ก็ได้ โดยปราศจากการใช้อิทธิพลบังคับข่มขู่ หรือการหลอกลวง

หากท่านไม่ได้รับการชดเชยอันควรต่อการบาดเจ็บหรือเจ็บป่วยที่เกิดขึ้นโดยตรงจากการวิจัย หรือท่านไม่ได้รับการปฏิบัติตามที่ปรากฏในเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในการวิจัย ท่านสามารถร้องเรียนได้ที่ สำนักงานคณะกรรม การจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตึกอานันทมหิดลชั้น 3 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ รหัสไปรษณีย์ 10330 โทร 0-2256-4493 ในเวลาราชการ

การลงนามในเอกสารให้ความยินยอม ไม่ได้หมายความว่าท่านได้สละสิทธิ์ทางกฎหมายตามปกติที่ท่านพึงมี

ขอขอบคุณในการให้ความร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้

.....

การวิจัยเรื่อง เปรียบเทียบการลดลงของระดับอินด๊อกซิลซัลเฟต ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือด ระหว่างการฟอกเลือดโดยเครื่องไตเทียมด้วยตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับเรซินดูดซับสารยูรีมิก เปรียบเทียบกับการฟอกเลือดด้วยวิธีฮีโมไดอะฟิลเตชั่นสูง

วันให้คำยินยอม วันที่.....เดือน.....พ.ศ .....

ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว.....ที่อยู่ .....ได้อ่านรายละเอียดจากเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยวิจัยที่แนบมาฉบับวันที่..... และข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับสำเนาเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้ลงนาม และวันที่ พร้อมด้วยเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ทั้งนี้ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการทำวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัย และแนวทางรักษาโดยวิธีอื่นอย่างละเอียด ข้าพเจ้ามีเวลาและโอกาสเพียงพอในการซักถามข้อสงสัยจนมีความเข้าใจอย่างดีแล้ว โดยผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่าง ๆ ด้วยความเต็มใจไม่ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้ารับทราบจากผู้วิจัยว่าหากเกิดอันตรายใด ๆ จากการวิจัยดังกล่าว ข้าพเจ้าจะได้รับการรักษาพยาบาลโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย และจะไม่ได้รับการชดเชยจากผู้สนับสนุนการวิจัย

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผล และการบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้ จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่น ๆ ที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะเมื่อได้รับการยินยอมจากข้าพเจ้าเท่านั้น บุคคลอื่นในนามของบริษัทผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน อาจได้รับอนุญาตให้เข้ามาตรวจ และประมวลข้อมูลของข้าพเจ้า ทั้งนี้จะต้องกระทำไปเพื่อวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูลเท่านั้น โดยการตกลงที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้ข้าพเจ้าได้ให้คำยินยอมที่จะให้มีการตรวจสอบข้อมูลประวัติทางการแพทย์ของข้าพเจ้าได้

ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บข้อมูลใด ๆ เพิ่มเติม หลังจากที่ข้าพเจ้าขอยกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัยและต้องการให้ทำลายเอกสารและ/หรือ ตัวอย่างที่ใช้ตรวจสอบทั้งหมดที่สามารถสืบค้นถึงตัวข้าพเจ้าได้

ข้าพเจ้าเข้าใจว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิ์ที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าและสามารถยกเลิกการให้สิทธิในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าได้ โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัยรับทราบ

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ของข้าพเจ้าที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อจะผ่านกระบวนการต่าง ๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในแบบบันทึกและในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การวิเคราะห์ และการรายงานข้อมูลเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิชาการ รวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ในอนาคตหรือการวิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์ เท่านั้น

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นและมีความเข้าใจดีทุกประการแล้ว ยินดีเข้าร่วมในการวิจัยด้วยความเต็มใจ จึงได้ลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมนี้

.....ลงนามผู้ให้ความยินยอม

(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง

วันที่ .....เดือน.....พ.ศ.....

การจัดการกับตัวอย่างทางชีวภาพ

☐ ไม่มีตัวอย่างชีวภาพ

☐ มีแต่ไม่มีการขอเก็บ

☑ มีและขอเก็บตัวอย่างชีวภาพที่เหลือไว้เพื่อการวิจัยในอนาคต

ข้าพเจ้า ☐ ยินยอม

☐ ไม่ยินยอม

ให้เก็บตัวอย่างชีวภาพที่เหลือไว้เพื่อการวิจัยในอนาคต

.....ลงนามผู้ให้ความยินยอม

(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง

วันที่ .....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการไม่พึงประสงค์หรือความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด ให้ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยตามนามข้างต้นได้ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามลงในเอกสารแสดงความยินยอมด้วยความเต็มใจ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

.....ลงนามผู้ทำวิจัย

(.....) ชื่อผู้ทำวิจัย ตัวบรรจง

วันที่ .....เดือน.....พ.ศ.....

.....ลงนามพยาน

(.....) ชื่อพยาน ตัวบรรจง

วันที่ .....เดือน.....พ.ศ.....

ภาคผนวก ข
แบบบันทึกผลงานวิจัย

ชื่อเรื่อง (ภาษาไทย) เปรียบเทียบการลดลงของระดับอินดอกซิลซัลเฟต ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือด ระหว่างการฟอกเลือดโดยเครื่องไตเทียมด้วยตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับเรซินดูดซับสารยูรีมิก เปรียบเทียบกับการฟอกเลือดด้วยวิธีฮีโมไดอะฟิลเตชั่นประสิทธิภาพสูง

(ภาษาอังกฤษ) Comparison of Reduction Ratio of Indoxyl Sulfate between Combination of High Cut off Membrane Hemodialysis with Hemoperfusion and High Efficiency Online-Hemodiafiltration with High Flux Membrane; an Open-Labelled Randomized Crossover Control Trial

Participant number ☐☐

Date of participation ☐☐ ☐☐ ☐☐☐☐

Date Month Year

Investigator ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

Inclusion criteria	**Yes**	**No**
1. ผู้ป่วยไตวายเรื้องรังระยะสุดท้าย ที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมมากกว่า 1 ปี ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์		
2. อายุมากกว่า 18 ปี บริบูรณ์ และไม่เกิน 75 ปี		
3. มีปริมาณปัสสาวะน้อยกว่า 100 ซีซี ต่อวัน		
4. เส้นฟอกเลือดที่ใช้เป็น A-V fistula หรือ A-V graft ที่สามารถใช้ Blood flow rate ได้ถึง 400 ml/min		
5. ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม 3 ครั้ง/สัปดาห์ และมีค่า KT/V $\geq$ 1.2		
6. มีน้ำหนักแห้ง (dry weight) ที่เหมาะสมก่อนเข้าร่วมโครงการ โดยใช้เครื่องมือ Body Composition Monitoring (BCM) เป็นเครื่องมือที่ช่วยในการประเมิน		
7. สัญญาณชีพขณะทำการฟอกเลือดคงที่ตลอด 2 สัปดาห์ ก่อนเข้าร่วมโครงการ		

Inclusion criteria	Yes	No
1. มีโรคแทรกซ้อนที่ต้องรักษาเร่งด่วน ได้แก่ โรคติดเชื้อ, โรคเส้นเลือดหัวใจ และหลอดเลือดภายใน 3 เดือน		
2. เป็นมะเร็งระยะแพร่กระจาย		
3. ตั้งครรภ์		
4. สัญญาณชีพขณะทำการฟอกเลือดไม่คงที่ภายใน 2 สัปดาห์		
5. มีข้อห้ามในการใช้สารกันเลือดแข็งตัวขณะฟอกเลือด		
6. ไม่สามารถปฏิบัติตามระเบียบวิธีวิจัยได้และไม่สามารถมาตรวจติดตามได้ต่อเนื่องตามนัด		
7. ปฏิเสธลงชื่อในใบยินยอมเข้าร่วมงานวิจัย		

Chulalongkorn University

Participant No. ☐☐

Part A. Patient profile before enrollment

A1. Age ☐☐

A2. Gender ☐ 1. Male ☐ 2. Female

A3. Etiology of ESRD

☐ 1. Diabetic nephropathy
☐ 2. Hypertension
☐ 3. Nephrolithiasis
☐ 4. Glomerular disease _____
☐ 5. Chronic tubulointerstitial nephritis
☐ 6. Unknown
☐ 7. Other _____

A4. Underlying disease

☐ 1. Diabetic mellitus
☐ 2. Hypertension
☐ 3. Dyslipidemia
☐ 4. Coronary heart disease
☐ 5. Autoimmune disease
☐ 6. Peripheral arterial disease
☐ 7. Malignancy
☐ 8. No
☐ 9. Other _____

A5. Dialysis vintage (months) ☐☐☐ months.

A6. Modality of hemodialysis

☐ 1. HD
☐ 2. HDF
☐ 3. OL-HDF

A7. Session per week ☐ /week

A8. Vascular access ☐ 1. AVF ☐ 2. AVG location _____ ☐☐

A9. Access flow ☐☐ ml/min

Physical examination

Vital sign: BP (A10) ☐☐☐ / (A11) ☐☐☐ mmHg Pulse (A12) ☐☐☐ / min

Respiratory rate (A13) ☐☐ /min, BT (A14) ☐☐.☐ C

A15. Anemia ☐ 1. Yes ☐ 2. No

A16. Edema ☐ 1. Yes ☐ 2. No

A17. Body weight ☐☐☐.☐ Kg

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

A18. High ☐☐☐ cm,

A19 BMI ☐☐.☐ Kg/m2

A20. Dry weight ☐☐☐.☐ Kg, weight by BCM ☐☐☐.☐ Kg

(date_____)

B. Lab investigation before enrollment

Hematology (date _____)					
Hb (B1)		g/dL	WBC (B5)		/uL
HCT (B2)		%	PMN (B6)		%
MCV (B3)		fl	Leukocyte (B7)		%
Platelet (B4)		*103/uL	Eosinophil (B8)		%

Chemistry (date _____)					
BUN (B9)		mg/dL	Total protein (B19)		
Cr (B10)		mg/dL	Albumin (B20)		
Sodium (B11)		mEq/L	Total bilirubin (B21)		
Potassium (B12)		mEq/L	Direct bilirubin (B22)		
Chloride (B13)		mEq/L	AST (B23)		
Bicarbonate (B14)		mEq/L	ALT (B24)		
Calcium (B15)		mEq/L	ALP (B25)		
Phosphate (B16)		mEq/L	Cholesterol (B26)		
Magnesium (B17)		mEq/L	Triglyceride (B27)		
FBS (B18)		mg/dL	HDL (B28)		
			LDL (B29)		

Other (date _____)					
B2-microglobulin(B30)			Ferritin (B33)		
iPTH (B31)			Serum iron (B34)		
CRP (B32)			TIBC (B35)		

Adequacy		unit	date
KT/V (B36)		-	
URR (B37)		%	

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

Part C. Medication before enrollment

medication		Yes (1)	No (2)	name	dose	Duration (months)
Anti-hypertensive						
ACEI	(C1)					
ARB	(C2)					
Beta-blocker	(C3)					
CCB	(C4)					
Diuretic	(C5)					
Alpha blocker	(C6)					
Other	(C7)					
Hypoglycemic drug						
Sulfonylurea	(C8)					
Biguanide	(C9)					
TZD	(C10)					
alha - glucosidase inhibitor	(C11)					
DPP-4 inhibitor	(C12)					
GLP-1 analog	(C13)					
Insulin	(C14)					
Other	(C15)					
CKD-anemia						
Erythropoietin stimulating agent	(C16)					
Intravenous iron supplement	(C17)					
Oral iron supplement	(C18)					
Other	(C19)					
CKD-BMD						
Calcium base phosphate binder	(C20)					
Non calcium base phosphate binder	(C21)					
1-OH vitamin D	(C22)					
1,25-OH vitamin D	(C23)					
Other	(C24)					
Antiplatelet						
Aspirin	(C25)					
Clopidogrel	(C26)					

medication	Yes (1)	No (2)	name	dose	Duration (months)
Lipid lowering agent (C28)					
HMG-CoA reductase (C29)					
Fibric acid derivatives (C30)					
Bile acid sequestrants (C31)					
Other medication					

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

Randomization: Group

Schedule for modality and laboratory investigation

☐ **Group I** HD+HP → OL-HDF

Combine High cut off membrane hemodialysis with hemoperfusion (HD+ HP)

week	1	date	2	date	3	date	4	date	5		6	date	7		8	date	date
HD + HP	HP		HP		HP		HP				HP				HP		
Lab IA	1.1								1.5							1.8	
Lab IB	1.1						1.4		1.5								

High efficiency online-hemodiafiltration with high flux membrane (OL-HDF)

week	1	date	2			3			4	date	5	date	6			7			8			date
Lab IA	2.1										2.5									2.8		
Lab IB	2.1								2.4													

☐ **Group II** OL-HD → HD+HP

High efficiency online-hemodiafiltration with high flux membrane (OL-HDF)

week	1	date	2			3			4	date	5	date	6			7			8			date
Lab IIA	1.1										1.5									1.8		
Lab IIB	1.1								1.4													

Combine High cut off membrane hemodialysis with hemoperfusion (HD+ HP)

week	1	date	2	date	3	date	4	date	5		6	date	7		8	date	
HD + HP	HP		HP		HP		HP				HP				HP		
Lab IIA	2.1								2.5							2.8	
Lab IIB	2.1						2.4		2.5								

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

Lab investigation:

A – before renal replacement therapy: Indoxyl sulfate, Beta 2 microglobulin, CBC, BUN, Cr, electrolyte, Calcium, Phosphate, Magnesium, Albumin, Total protein, iPTH

B –after renal replacement therapy: indoxyl sulfate, Beta 2 microglobulin, urea, albumin loss, serum albumin reduction ratio

Group I: Patient schedule

Group I	Modality 1	LAB	Date	Duration (min)	Weight gain (KG)	IDH		Other
						1.Yes	2.No	
Washout 1	HD+HF							
Washout 2	HD+HF							
Washout 3	HD+HF							
Washout 4	HD+HF							
Washout 5	HD+HF							
Washout 6	HD+HF							
Week 1/1	HD+HCO+HP New	Lab A,B						
Week 1/2	HD+HCO							
Week 1/3	HD+HCO							
Week 2/1	HD+HCO+HP							
Week 2/2	HD+HCO							
Week 2/3	HD+HCO							
Week 3/1	HD+HCO+HP							
Week 3/2	HD+HCO							
Week 3/3	HD+HCO							
Week 4/1	HD+HCO+HP	Lab B						
Week 4/2	HD+HCO							
Week 4/3	HD+HCO							
Week 5/1	HD+HCO New	Lab A,B						
Week 5/2	HD+HCO							
Week 5/3	HD+HCO							
Week 6/1	HD+HCO+HP							
Week 6/2	HD+HCO							
Week 6/3	HD+HCO							
Week 7/1	HD+HCO							
Week 7/2	HD+HCO							
Week 7/3	HD+HCO							
Week 8/1	HD+HCO+HP							
Week 8/2	HD+HCO							
Week 8/3	HD+HCO	Lab A						
Average I.				(I1D)	(I1W)	(I1IDH)		

GroupI	Modality2	LAB	Date	Duration (min)	Weight gain (KG)	IDH		Other
						1.yes	2.no	
Washout 1	HD+HF							
Washout 2	HD+HF							
Washout 3	HD+HF							
Washout 4	HD+HF							
Washout 5	HD+HF							
Washout 6	HD+HF							
week 9/1	OL-HDF New	Lab A,B						
Week 9/2	OL-HDF							
Week 9/3	OL-HDF							
Week10/1	OL-HDF							
Week10/2	OL-HDF							
Week10/3	OL-HDF							
Week11/1	OL-HDF							
Week11/2	OL-HDF							
Week11/3	OL-HDF							
Week12/1	OL-HDF	Lab B						
Week12/2	OL-HDF							
Week12/3	OL-HDF							
Week13/1	OL-HDF New	Lab A						
Week13/2	OL-HDF							
Week13/3	OL-HDF							
Week14/1	OL-HDF							
Week14/2	OL-HDF							
Week14/3	OL-HDF							
Week15/1	OL-HDF							
Week15/2	OL-HDF							
Week15/3	OL-HDF							
Week16/1	OL-HDF							
Week16/2	OL-HDF							
Week16/3	OL-HDF	Lab A						
Average				(I.2D)	(I.2W)	(I.2IDH)		

Group II: Patient schedule

Group 2	Modality1	LAB	Date	Duration (min)	Weight gain (KG)	IDH		Other
						1.yes	2.no	
Washout 1	HD+HF							
Washout 2	HD+HF							
Washout 3	HD+HF							
Washout 4	HD+HF							
Washout 5	HD+HF							
Washout 6	HD+HF							
Week 1/1	OL-HDF New	Lab A,B						
Week 1/2	OL-HDF							
Week 1/3	OL-HDF							
Week 2/1	OL-HDF							
Week 2/2	OL-HDF							
Week 2/3	OL-HDF							
Week 3/1	OL-HDF							
Week 3/2	OL-HDF							
Week 3/3	OL-HDF							
Week 4/1	OL-HDF	Lab B						
Week 4/2	OL-HDF							
Week 4/3	OL-HDF							
Week 5/1	OL-HDF New	Lab A						
Week 5/2	OL-HDF							
Week 5/3	OL-HDF							
Week 6/1	OL-HDF							
Week 6/2	OL-HDF							
Week 6/3	OL-HDF							
Week 7/1	OL-HDF							
Week 7/2	OL-HDF							
Week 7/3	OL-HDF							
Week 8/1	OL-HDF							
Week 8/2	OL-HDF							
Week 8/3	OL-HDF	Lab A						
Average				(II.1D)	(II.1W)	(II.1IDH)		

Group II	Modality 2	LAB	Date	Duration (min)	Weight gain (KG)	IDH		Other
						1.Yes	2.No	
Washout 1	HD+HF							
Washout 2	HD+HF							
Washout 3	HD+HF							
Washout 4	HD+HF							
Washout 5	HD+HF							
Washout 6	HD+HF							
week 9/1	HD+HCO+HP New	Lab A,B						
Week 9/2	HD+HCO							
Week 9/3	HD+HCO							
Week10/1	HD+HCO+HP							
Week10/2	HD+HCO							
Week10/3	HD+HCO							
Week11/1	HD+HCO+HP							
Week11/2	HD+HCO							
Week11/3	HD+HCO							
Week12/1	HD+HCO+HP	Lab B						
Week12/2	HD+HCO							
Week12/3	HD+HCO							
Week13/1	HD+HCO New	Lab A,B						
Week13/2	HD+HCO							
Week13/3	HD+HCO							
Week14/1	HD+HCO+HP							
Week14/2	HD+HCO							
Week14/3	HD+HCO							
Week15/1	HD+HCO							
Week15/2	HD+HCO							
Week15/3	HD+HCO							
Week16/1	HD+HCO+HP							
Week16/2	HD+HCO							
Week16/3	HD+HCO	Lab A						
Average				(II.2D)	(II.2W)	(II.2IDH)		

Part D. Lab investigation after start experiment

Group I

	HD+HP (LAB IA1)				OL-HDF (LAB IA2)		
Lab A	Week1 Lab IA1.1	Week 5 Lab IA1.5	Week 8 Lab IA1.8		Week 1 Lab IB2.1	Week 5 Lab IB2.5	Week 8 Lab IB2.8
Indoxyl sulfate (1)							
B2-microglobulin (2)							
Hb (3)							
HCT (4)							
WBC (5)							
PMN (6)							
Leukocyte (7)							
Eosinophil (8)							
Platelet (9)							
BUN (10)							
Cr (11)							
Sodium (12)							
Potassium (13)							
Chloride (14)							
Bicarbonate (15)							
Calcium (16)							
Phosphate (17)							
Magnesium (18)							
TP (19)							
Albumin (20)							
AST (21)							
ALT (22)							
ALP (23)							
iPTH (24)							

Group I

Lab B	Modality 1. HD+HP (LAB IB1)			Modality 2. OL-HDF (LAB IB2)	
	Week 1 (LAB IB1.1)	Week 4 (LAB IB1.4)	Week 5 (LAB IB1.5)	Week 1 (LAB IB2.1)	Week 4 (LAB IB2.4)
Indoxyl sulfate (pre) (1)					
Indoxyl sulfate (post) (2)					
B2-microglobulin (pre) (3)					
B2-microglobulin (post) (4)					
Urea (pre) (5)					
Urea (post) (6)					
Albumin (pre) (7)					
Albumin (post) (8)					
Body weight (pre) (9)					
Body weight (post) (10)					
Albumin in dialysate (11)					
Total effluent (12)					
Total albumin loss (13)					

RR = (1 – Cpost-crr / Cpre) x 100%

Cpost-crr = Cpost / {1 + [(BWpre – BWpost) / 0.2 x BWpost]}

Group II

	OL-HDF (LAB IIA1)				HD+HP (LAB IIA2)		
Lab A	Week1 Lab IIA1.1	Week 5 Lab IIA1.5	Week 8 Lab IIA1.8		Week 1 Lab IIB2.1	Week 5 Lab IIB2.5	Week 8 Lab IIB2.8
Indoxyl sulfate (1)							
B2-microglobulin (2)							
Hb (3)							
HCT (4)							
WBC (5)							
PMN (6)							
Leukocyte (7)							
Eosinophil (8)							
Platelet (9)							
BUN (10)							
Cr (11)							
Sodium (12)							
Potassium (13)							
Chloride (14)							
Bicarbonate (15)							
Calcium (16)							
Phosphate (17)							
Magnesium (18)							
TP (19)							
Albumin (20)							
AST (21)							
ALT (22)							
ALP (23)							
iPTH (24)							

Group II

Lab B	Modality 1. OL-HDF (LAB IIB1)		Modality 2. HD+HP (LAB IIB2)		
	Week 1 (LAB IIB1.1)	Week 4 (LAB IIB1.4)	Week 1 (LAB IIB2.1)	Week 4 (LAB IIB2.4)	Week 5 (LAB IIB2.5)
Indoxyl sulfate (pre) (1)					
Indoxyl sulfate (post) (2)					
B2-microglobulin (pre) (3)					
B2-microglobulin (post) (4)					
Urea (pre) (5)					
Urea (post) (6)					
Albumin (pre) (7)					
Albumin (post) (8)					
Body weight (pre) (9)					
Body weight (post) (10)					
Albumin in dialysate (11)					
Total effluent (12)					
Total albumin loss (13)					

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

RR = (1 – Cpost-crr / Cpre) x 100%

Cpost-crr = Cpost / {1 + [(BWpre – BWpost) / 0.2 x BWpost]}

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ แพทย์หญิงณัฐชยา เข็มนาค

วันเดือนปีเกิด 16 มกราคม พ.ศ. 2526, จังหวัดกรุงเทพมหานคร

ประวัติการศึกษา

ปีการศึกษา	ระดับการศึกษา	มหาวิทยาลัย/โรงพยาบาล
พ.ศ. 2544-2549	ปริญญาตรี แพทยศาสตร์บัณฑิต	จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
พ.ศ. 2550-2551	แพทย์เพิ่มพูนทักษะ	โรงพยาบาลศูนย์ระยอง
พ.ศ. 2552-2553	แพทย์เพิ่มพูนทักษะปีที่ 2-3	โรงพยาบาลเขาชะเมา
พ.ศ. 2554-2556	ฝึกอบรมสาขาอายุรศาสตร์	จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
พ.ศ. 2556-2558	อายุรแพทย์	โรงพยาบาลบางพลี

พ.ศ. 2558-ปัจจุบัน กำลังฝึกอบรมหลักสูตรแพทย์ประจำบ้านต่อยอดสาขาอายุรศาสตร์ โรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปริญญาและประกาศนียบัตร

พ.ศ. 2549 แพทยศาสตร์ศึกษา จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2556 วุฒิบัตรแพทย์ผู้เชี่ยวชาญสาขาอายุรศาสตร์

สมาชิกสมาคมวิชาชีพ

สมาชิกราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย

สมาชิกสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

สมาชิกแพทยสภา