

Lactate non-
clearance versus lactate clearance: A comparison of hospital mortality in high-
risk surgical patients

Police Major Thammasak Thawitsri



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.

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science Program in Health Development
Faculty of Medicine
Chulalongkorn University
Academic Year 2015

Copyright of Chulalongkorn University

การศึกษาเปรียบเทียบอัตราการเสียชีวิตภายในโรงพยาบาลของผู้ป่วยศัลยกรรมที่มีความเสี่ยงสูง
ระหว่างกลุ่มที่ไม่สามารถลดระดับแลคเตทในเลือดช่วง12ชั่วโมงกับกลุ่มที่สามารถลดระดับค่าแลค
เตทในเลือดได้



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาการพัฒนาสุขภาพ

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2558

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ธรรมศักดิ์ ทวีศรี : การศึกษาเปรียบเทียบอัตราการเสียชีวิตภายในโรงพยาบาลของผู้ป่วยศัลยกรรมที่มีความเสี่ยงสูงระหว่างกลุ่มที่ไม่สามารถลดระดับแลคเตทในเลือดช่วง 12 ชั่วโมงกับกลุ่มที่สามารถลดระดับค่าแลคเตทในเลือดได้ (Lactate non-clearance versus lactate clearance: A comparison of hospital mortality in high-risk surgical patients) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก: ศ. นพ. สมรัตน์ จารุลักษณะนันท์, 62 หน้า.

วัตถุประสงค์: การประเมินความเหมาะสมของการรักษาเพื่อให้ระบบไหลเวียนเลือดอยู่ในภาวะปกติยังมีวิธีการที่ชัดเจนในกลุ่มผู้ป่วยศัลยกรรมที่มีความเสี่ยงสูง การศึกษาครั้งนี้จึงทำการประเมินค่าการทำนายความเสี่ยงในการเสียชีวิตภายในโรงพยาบาลของผู้ป่วยศัลยกรรมที่มีความเสี่ยงสูงเมื่อเกิดภาวะที่ไม่สามารถลดระดับค่าแลคเตทในเลือดในหอผู้ป่วยหนักศัลยกรรม

วัสดุและวิธีการ: เป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์แบบดำเนินไปข้างหน้า การเก็บข้อมูลได้ดำเนินการในหอผู้ป่วยหนักศัลยกรรมในโรงพยาบาลโรงเรียนแพทย์หนึ่งแห่งเป็นระยะเวลา 5 เดือน ผู้ป่วยหนักศัลยกรรมหลังผ่าตัดทุกรายจะได้รับการพิจารณาก่อนนำสู่การศึกษา เริ่มต้นด้วยการวัดระดับค่าแลคเตทในเลือดเมื่อรับเข้าหอผู้ป่วยหนักศัลยกรรมและวัดซ้ำอีกครั้งในเวลา 12 ชั่วโมงถัดมา จากนั้นนำมาคำนวณค่าความสามารถในการลดระดับค่าแลคเตทในเลือด ผู้ป่วยจะถูกแบ่งประเภทเป็น 2 กลุ่มตามความสามารถในการลดระดับค่าแลคเตทในเลือดคือ กลุ่มที่สามารถลดระดับค่าแลคเตทในเลือดได้และกลุ่มที่ไม่สามารถลดระดับค่าแลคเตทในเลือด หลังจากนั้นผู้ป่วยจะถูกเฝ้าติดตามสังเกตไปจนกระทั่งถูกจำหน่ายออกจากโรงพยาบาลหรือเสียชีวิตในโรงพยาบาล

ผลการศึกษา: ผู้ป่วยศัลยกรรมที่มีความเสี่ยงสูงจำนวน 122 ราย ถูกนำเข้าสู่การศึกษา โดยผลการศึกษาพบว่าข้อบ่งชี้ที่พบบ่อยที่สุดสำหรับการเข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยหนักศัลยกรรมคือ เข้ารับการผ่าตัดใหญ่เพื่อรักษามะเร็ง เมื่อคำนึงถึงปัจจัยที่น่าสนใจพบว่าการติดเชื้อและการได้รับเครื่องช่วยหายใจเป็น 2 ปัจจัยที่พบได้มากกว่าในกลุ่มที่ไม่สามารถลดระดับค่าแลคเตทในเลือด ในแง่ผลการศึกษาหลักพบว่าอัตราการตายในโรงพยาบาลของกลุ่มที่ไม่สามารถลดระดับค่าแลคเตทในเลือดคือ 5.3% และของกลุ่มที่สามารถลดระดับค่าแลคเตทในเลือดได้คือ 3.9% ($p = 0.578$) โดยพบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างทั้งสองกลุ่มในแง่ของอัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาล ระยะเวลาการรักษาในโรงพยาบาล และระยะเวลาการรักษาในหอผู้ป่วยหนักศัลยกรรม เมื่อพิจารณาถึงปัจจัยเสี่ยงที่อาจสัมพันธ์กับการเกิดภาวะที่ไม่สามารถลดระดับค่าแลคเตทในเลือดพบว่าปัจจัยที่น่าสนใจคือการติดเชื้อ โดยการวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกพบว่าการติดเชื้อมีแนวโน้มที่เพิ่มโอกาสการเกิดภาวะที่ไม่สามารถลดระดับค่าแลคเตทในเลือดเป็น 2.42 เท่าเมื่อเทียบกับกลุ่มอ้างอิงคือผู้ป่วยไม่ติดเชื้อ แต่หาไม่มีความนัยสำคัญทางสถิติ (adjusted odds ratio 2.70; 95% confidence interval 0.85-8.55, $p = 0.092$)

สรุป: ในผู้ป่วยศัลยกรรมที่มีความเสี่ยงสูง ภาวะที่ไม่สามารถลดระดับค่าแลคเตทในเลือดภายใน 12 ชั่วโมงแรกไม่สามารถแสดงค่าการทำนายต่อความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนและการเสียชีวิตในโรงพยาบาลได้ ในกลุ่มที่มีการติดเชื้อมีแนวโน้มที่เพิ่มโอกาสการเกิดภาวะที่ไม่สามารถลดระดับค่าแลคเตทในเลือดแต่หาไม่มีความนัยสำคัญทางสถิติ

สาขาวิชา การพัฒนาสุขภาพ

ลายมือชื่อนิสิต

ปีการศึกษา 2558

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก

5574806630 : MAJOR HEALTH DEVELOPMENT

KEYWORDS: LACTATE CLEARANCE / HIGH-RISK SURGICAL PATIENTS / RESUSCITATION / SICU

THAMMASAK THAWITSRI: Lactate non-clearance versus lactate clearance: A comparison of hospital mortality in high- risk surgical patients. ADVISOR: PROF. SOMRAT CHARULUXANANAN, M.D., 62 pp.

Objective: The optimal endpoints of resuscitation in high-risk surgical patients remain controversial. Specifically, it is difficult to establish the effective predictive markers as the endpoints of resuscitation in this patient group. Therefore, the study was conducted to assess the predictive value of early lactate non-clearance condition on hospital mortality in high-risk surgical patients.

Materials and Methods: The study is a prospective analytic study. The data was collected in one university-based surgical intensive care unit (SICU) over a 5-month period. All consecutive adult high-risk surgical patients admitted to SICU in postoperative period were recruited to the study. Blood lactate levels were measured on SICU admission (0-hour), 12 hours later, and then calculated for 12-hour blood lactate clearance. The authors categorized the patients into two groups: lactate clearance (LC) and lactate non-clearance (LNC). After that, the patients were monitored until hospital discharge or in-hospital death.

Results: 122 high-risk surgical patients were recruited to the study. The most common indication for SICU admission was extensive ablative surgery for carcinoma. As concerns the factors of interest, higher incidences of suspected or confirmed infection and mechanical ventilation were found among the LNC group. Regarding the main outcomes, hospital mortality was 5.3% among the LNC group and 3.9% among the LC group ($p = 0.578$), with no statistical significant differences in hospital mortality, hospital length of stay and SICU length of stay. The independent risk factors associated with LNC condition were considered. The factor of interest was suspected or confirmed infection by multiple logistic regression analysis after adjustment for age and sex revealed that the adjusted odds ratio was 2.70 with a 95% confidence interval of 0.85-8.55, $p = 0.092$.

Conclusion: 12-hour LNC in high-risk surgical patients cannot demonstrate the prognostic value for hospital morbidity and mortality. However, there is a trend for the suspected or confirmed infection group to associate with the LNC condition but with no statistical significance.

Field of Study: Health Development

Academic Year: 2015

Student's Signature

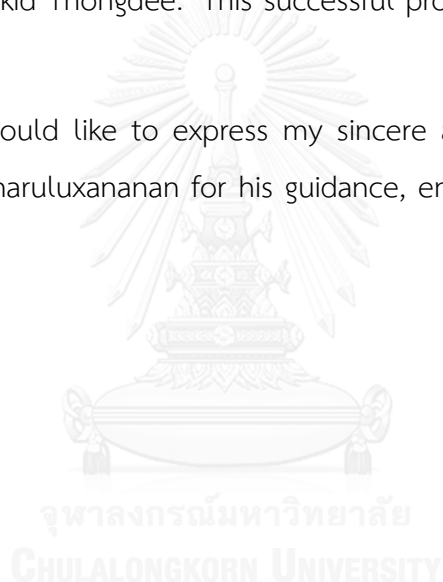
Advisor's Signature

ACKNOWLEDGEMENTS

First, I would like to show gratitude to Thai Red Cross Society for grant and permission for study in the master's degree. I would like to thank my 21th batch classmates for their wonderful friendships, and also show gratefulness to all staffs in THAICERTC for their valuable supports.

For my colleagues in King Chulalongkorn Memorial Hospital, I would like to express thankfulness for all intensivists and nurses in surgical intensive care unit, especially Miss Somkid Thongdee. This successful project created from their kind assistances.

Finally, I would like to express my sincere appreciation to my advisor, Professor Somrat Charuluxananan for his guidance, encouragement and inspiration for life worthy.



CONTENTS

	Page
THAI ABSTRACT	iv
ENGLISH ABSTRACT	v
ACKNOWLEDGEMENTS	vi
CONTENTS	vii
LIST OF TABLES	x
LIST OF FIGURES	x
CHAPTER I.....	11
Introduction	11
1.1 Background and Rationale.....	11
CHAPTER II.....	14
Literature reviews	14
2.1 Review of the Related Literatures	14
CHAPTER III.....	18
Research methodology	18
3.1 Research Question	18
3.1.1 Primary research question	18
3.1.2 Secondary research question.....	18
3.2 Objectives:	18
3.2.1 Primary objective	18
3.2.2 Secondary objectives	18
3.3 Statistical hypothesis:.....	19
3.3.1 Null hypothesis	19

	Page
3.3.2 Alternative hypothesis	19
3.4 Conceptual Framework.....	20
3.5 Operational Definition	21
3.6 Research Design.....	21
3.7 Research Methodology	22
3.7.1 Population and Sample.....	22
3.7.2 Patient Selection.....	22
3.7.3 Sample size calculation.....	22
3.7.4 Research protocol.....	23
3.7.5 Data collection	25
3.7.5.1 Demographic data and baseline variables	25
3.7.5.2 Primary outcome variable	26
3.7.5.3 Secondary outcome.....	26
3.7.6 Method of measurement.....	26
3.7.6.1 Case record form.....	26
3.7.6.2 Blood lactate measurement	27
3.7.6.3 Main outcome measurement	27
3.7.7 Study flow chart.....	28
3.7.8 Data Analysis.....	29
3.7.9 Ethical consideration.....	30
3.7.10 Limitation	31
3.7.11 Expected benefit and application.....	32
3.7.12 Obstacles.....	32

	Page
CHAPTER IV	33
Results.....	33
CHAPTER V	39
Discussion	39
CHAPTER VI	44
Conclusion	44
REFERENCES	47
VITA.....	62



LIST OF TABLES

Table 1	Baseline characteristics and outcomes.....	34
Table 2	Comparisons between non-survivors and survivors	37
Table 3	Multiple logistic regression analysis to determine the risk factors	38

LIST OF FIGURES

Figure 1	Conceptual Framework	20
Figure 2	Portable lactate analyzer.....	27
Figure 3	Study flow chart	28

CHAPTER I

Introduction

1.1 Background and Rationale

Resuscitation which has been guided by the use of hemodynamic protocol aiming for adequate tissue perfusion in the high-risk surgical patients can be proved to decrease postoperative morbidity and mortality⁽¹⁾, however, the optimal endpoints of resuscitation remain controversial.

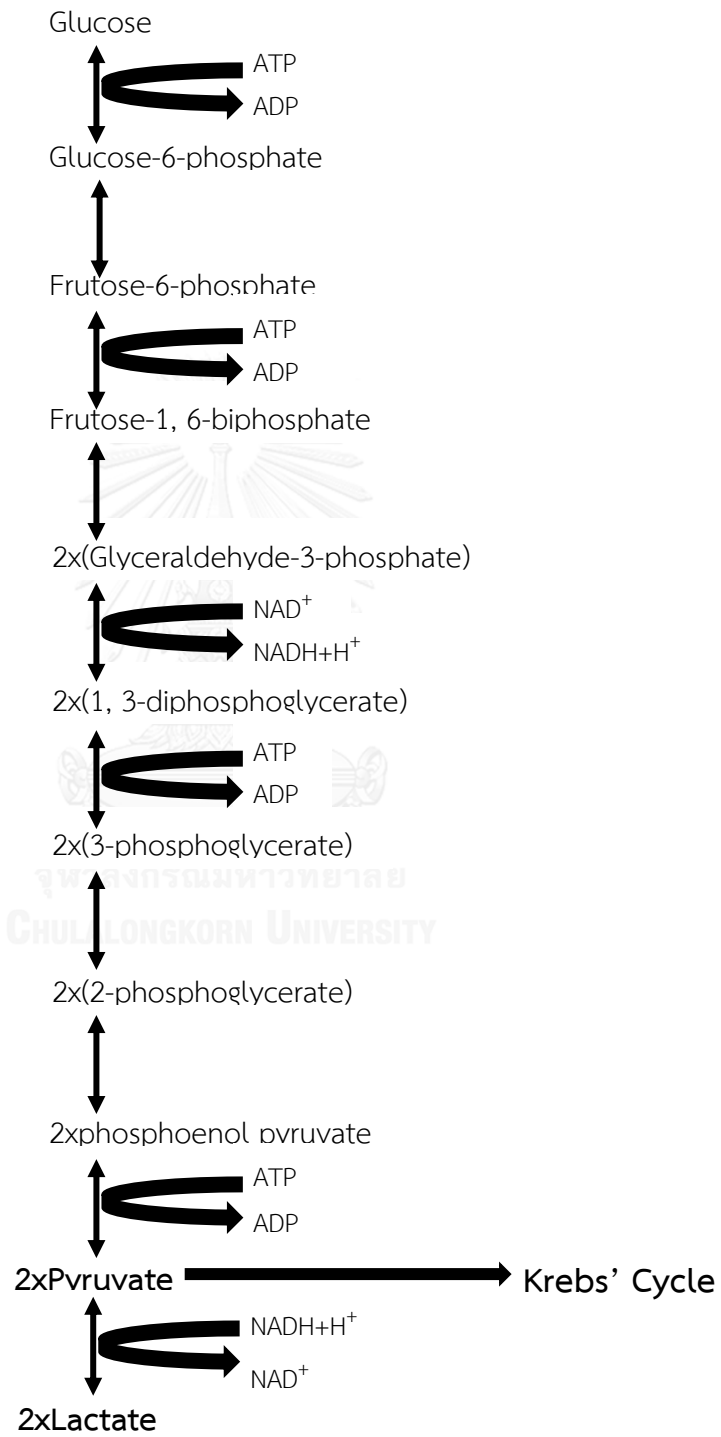
By using the ideal marker to reassure adequacy of resuscitation, it should be reliable to assess resolution of tissue ischemia and predict patient outcomes. In addition, this important information such as blood lactate level should be provided into time sequence to reevaluate the efficacy of early resuscitation and prevent prolonged organ ischemia^(2, 3). In the past, we usually tried to normalize vital signs, especially blood pressure and heart rate, as the endpoints of resuscitation although these endpoints had not been proved to be effective markers for adequate tissue perfusion⁽⁴⁾. Beyond that, there were many efforts trying to search for the surrogates that could postulate the adequate resuscitation. Some studies represented blood lactate levels as reliable prognostic markers in severe sepsis or septic shock, whenever the oxygen supply was insufficient to normalize tissue oxygenation then blood lactate levels would rise up^(5, 6).

After glycolysis and anaerobic metabolism, the byproduct is lactate⁽⁷⁾. The glucose metabolism starts with glycolysis, finally the by-product is pyruvate. Pyruvate can cooperate with several metabolic pathways. Usually, pyruvate cross into

mitochondria and get along with tricarboxylic acid pathway and produce adenosine triphosphate (ATP). Pyruvate can be converted into lactate catalyzed by lactate dehydrogenase. The lactate production, in majority, is conducted during hypoxic conditions. In some unusual situations, lactate level could be risen up in non-hypoxic conditions such as pyruvate dehydrogenase deficiency and stress induced hyperglycolysis. The blood lactate levels reflect the balance between production and clearance. While hyperlactatemia informs the increasing risk of death in critically ill patients ⁽⁸⁻¹²⁾, but it still could not inform the specific prognostic for individual patients ⁽¹³⁾. Nevertheless, in early phase of resuscitation, the capability of lactate clearance represents a strong predictor of decreasing morbidity and mortality in severe sepsis or septic shock patients ⁽¹⁴⁻¹⁸⁾ and critically ill patients ^(19, 20).

There were some retrospective studies reported that within the early phase of surgical intensive care unit (SICU) admission, normalization of blood lactate level in this period associated with decreasing mortality ^(21, 22). Still, there is a need for establishing the effective and practical predictive markers for high-risk surgical patients, then the study is undertaken to assess the predictive value of early lactate non-clearance on hospital mortality in this patients group.

Glycolytic pathway



CHAPTER II

Literature reviews

2.1 Review of the Related Literatures

The literatures were searched through PubMed database using the keywords [“lactate clearance” AND resuscitation] in both MeSH Term and All Fields then were found 37 articles. There were 6 articles related to my interest. After that I scoped in keywords as [“high risk surgical patients” AND lactate] and found additional 2 relevant articles from 7 articles. This searching method was done again in Scopus database, and the relevant articles were the same.

The surgical patients whom have limited cardiopulmonary reserve or have life-threatening conditions are categorized to be the high-risk surgical patients. In the post-operative period, these patients usually admit to SICU for optimum care, but occasionally have cardiovascular instability including occult tissue hypoperfusion. This problem can lead to organ ischemia and finally increasing morbidity and mortality, thus need for early detection and early adequate resuscitation. The standard hemodynamic monitoring aims to normalize macrocirculation that could not be the optimum end point of resuscitation⁽⁴⁾. Trying to detect tissue hypoperfusion in the early phase is now cornerstone of hemodynamic monitoring. With the character of practicability and cost-effectiveness, blood lactate level as a surrogate of tissue hypoperfusion has been selected as one of the endpoints of resuscitation⁽⁸⁻¹⁰⁾. Further information suggested that sequential blood lactate assessment strongly relates to predictive value for morbidity and mortality^(3, 11, 12, 14-18).

For the first demonstration of lactate existence in 1843, Joseph Scherer ⁽²³⁾ reported the identification of blood lactate in shock patients who died from postpartum infections. After that, there were plentiful studies that showed the prognostic value of lactate levels or lactate clearance capacity for clinical outcomes. McNelis J, et al ⁽²¹⁾ demonstrated the prognostic value of lactate clearance in surgical intensive care unit (SICU), when the lactate clearance capacity decreased then the mortality would increase. Husian FA, et al ⁽²²⁾ conducted the study in SICU and demonstrated the elevated initial and 24-hour lactate levels were associated with increased mortality, the time to normalize lactate levels might be used to predict mortality. Nevertheless, there was still no guideline for resuscitation in conjunction with blood lactate in high-risk surgical patients. Another study in high-risk surgical patients by Meregali A, et al ⁽¹¹⁾ revealed higher blood lactate levels that were correlated with higher morbidity and mortality. However, from a suggestion of concise systematic review by Borthwick HA, et al ⁽¹³⁾, because of the overlapping blood lactate levels in 28-day non-survivors and survivors then the specific blood lactate levels could not inform the prognostic value for each patients. The reviewers rather suggested to observe the normalization of serum lactate during resuscitation in ICU.

Many studies recently demonstrated serial lactate measurement or lactate clearance in critically ill patients, and revealed that these serial measurements might be more appropriate than the single measurement. Nguyen HB, et al ⁽¹⁴⁾ conducted the study in severe sepsis and septic shock patients, and showed the decreased mortality associated with early lactate clearance which might suggest a recovery from tissue hypoxia. The multicenter trial in presumed sepsis patients by Arnold RC, et al ⁽¹⁶⁾ demonstrated lactate non-clearance associated with higher mortality. Furthermore, Nguyen HB et al ⁽¹⁸⁾ composed the Surviving Sepsis Campaign (SSC) guidelines with 12-

hour lactate clearance, and showed the improved mortality outcome. Attana P, et al⁽²⁰⁾ studied in cardiogenic shock patients and the result showed that 12-hour lactate clearance less than 10% might indicate higher risk for mortality. In conclusion, recent information suggests that sequential blood lactate assessment strongly related to predictive value for morbidity and mortality in critically ill patients, we notwithstanding need more data about early lactate non-clearance in association with hospital mortality in high-risk surgical patients.

Summary of the Related Literatures

Author	Methodology	Definition	Results
McNelis J (2001)	SICU patients Retrospective n=95 Examine time to lactate normalization	Normal lactate level; <2mmol/L on two repeated measurements	Prolongation of lactate clearance is associated with increasing mortality (<24hr, 24-48hr, 48-96hr, and no clearance)
Husain FA (2003)	SICU patients Retrospective n= 137 Compare lactate levels	Normal lactate level; <2mmol/L	Initial and 24-hour lactate level was significantly elevated in nonsurvivors versus survivors (p = 0.002)
Meregalli A (2004)	SICU patients Prospective n=44 Compare lactate levels	none	The nonsurvivors had similar blood lactate levels initially, but had higher levels after 12 hours, after 24 hours and after 48 hours as compared with the survivors

Nguyen HB (2004)	Sepsis patients Prospective n=111 Compare percentage of lactate clearance	Lactate clearance: lactate at 0-hr minus lactate at 6-hr, divided by lactate at 0-hr	Survivors compared with nonsurvivors had a lactate clearance of 38.1 ± 34.6 vs. $12.0 \pm 51.6\%$ ($p = 0.005$)
Arnold RC (2009)	Sepsis, prospective n= 166 Compare mortality	Lactate clearance: repeat lactate at 6-hr decrease $\geq 10\%$ (or both ≤ 2.0 mmol/L)	Mortality was 60% for lactate nonclearance versus 19% for lactate clearance ($p < 0.001$)
Nguyen HB (2011)	Sepsis Prospective n=556 Compare mortality	Lactate clearance: any decrease in lactate within 12 hours, or an initial lactate < 2.0 mmol/L	The addition of lactate clearance to the SSC resuscitation bundle is associated with improved mortality
Attana P (2012)	Cardiogenic shock, prospective n=51 Compare mortality	Lactate clearance: lactate at 0-hr minus lactate at 12-hr, divided by lactate at 0-hr	12-h lactate clearance $<10\%$: a subset of patients at higher risk for death at short and long-term

CHAPTER III

Research methodology

3.1 Research Question

3.1.1 Primary research question

Are there any differences in hospital mortality between early lactate non-clearance and early lactate clearance in high-risk surgical patients?

3.1.2 Secondary research question

1. What are the independent risk factors associated with hospital mortality in high-risk surgical patients?
2. What are the independent risk factors associated with lactate non-clearance in high-risk surgical patients?

3.2 Objectives:

3.2.1 Primary objective

To compare the hospital mortality between lactate non-clearance group and lactate clearance group in high-risk surgical patients.

3.2.2 Secondary objectives

1. To identify the independent risk factors that associated with hospital mortality.

2. To identify the independent risk factors that associated with lactate non-clearance.

3.3 Statistical hypothesis:

3.3.1 Null hypothesis

There is no different in hospital mortality between lactate non-clearance and lactate clearance in high-risk surgical patients.

$$H_0: \mu_{LNC} = \mu_{LC}$$

3.3.2 Alternative hypothesis

There is a different in hospital mortality between lactate non-clearance and lactate clearance in high-risk surgical patients.

$$H_a: \mu_{LNC} \neq \mu_{LC}$$

μ_{LNC} = the mortality of lactate non-clearance in high-risk surgical patients

μ_{LC} = the mortality of lactate clearance in high-risk surgical patients

3.4 Conceptual Framework

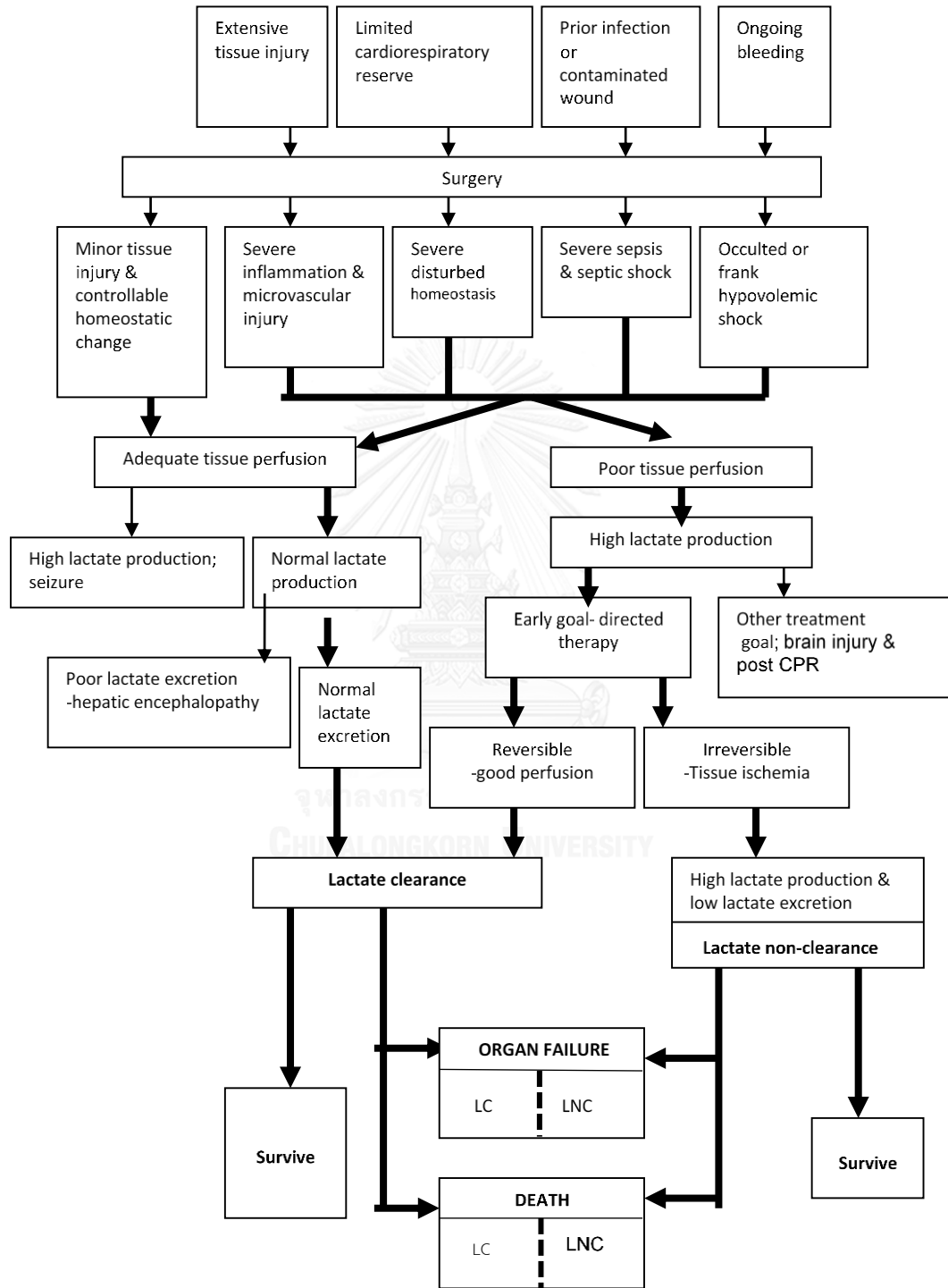


Figure 1 Conceptual Framework

Keywords: Lactate clearance, High-risk surgical patients, Resuscitation, SICU

3.5 Operational Definition

A. High-risk surgical patients: as defined by Shoemaker WC, et al⁽²⁴⁾.

1. Previous severe cardiorespiratory illness
2. Extensive ablative surgery planned for carcinoma
3. Severe multiple trauma
4. Massive acute blood loss
5. Age >70 y and evidence of limited physiological reserve of ≥ 1 vital organs
6. Shock, mean arterial blood pressure <60 mm Hg, central venous pressure <15 cm H₂O, and urine output <20 mL/h
7. Acute abdominal event with hemodynamic instability
8. Late-stage vascular disease involving aortic disease

B. Lactate clearance: lactate was measured on SICU admission and on 12-hour from one drop of arterial or capillary blood samples. The admission and 12-hour samples will be obtained from the same route. Lactate clearance is defined as the lactate level on SICU admission (0-hour) minus the lactate level at 12-hour divide by the lactate level on SICU admission and then multiply by 100.

$$[(\text{lactate admission} - \text{lactate 12-hour}) / \text{lactate admission}] \times 100$$

1. Lactate clearance^(14, 18, 20): the condition that the lactate level decrease within the 12-hour $\geq 10\%$ or both 0 & 12-hour level < 2mmol/L
2. Lactate non-clearance: the condition that the lactate level decrease within the 12-hour < 10%

3.6 Research Design

Prospective analytic study

3.7 Research Methodology

3.7.1 Population and Sample

Target population: Postoperative, high-risk surgical patients

Study population: Eligible subjects include all consecutive high-risk surgical patients who admitted surgical intensive care unit (SICU) postoperatively; single SICU in university hospital

3.7.2 Patient Selection

Inclusion criteria:

- Adult patients (>18 years old)
- Admit to surgical intensive care unit after surgery
- Informed consent will be obtained from patients if physical and mental capacity allow, if patients could not give consent, proxy consent will be obtained from a relative or legal representative.
- Be defined as high-risk surgical patients according to the presence of ≥ 1 high-risk criteria defined by Shoemaker et al.

Exclusion criteria:

- Hepatic encephalopathy
- Traumatic brain injury
- Epileptic seizures, shortly before or during SICU admission
- Post CPR patients

3.7.3 Sample size calculation

The sample size estimation is based on the data from the similar previous study

(18)

- Mortality in 12-hour lactate non-clearance = 45%

- Mortality in 12-hour lactate clearance = 20%

According to the study and our own database have shown the approximate ratio of 12-hour lactate clearance to non-clearance was 2:1

- We set up the α error = 0.05 & β error = 0.20

$$n_1 = n_{\text{case}} = \frac{[z_{\alpha/2}\sqrt{(r+1)pq} + z_{\beta}\sqrt{r p_1 q_1 + p_2 q_2}]^2}{r (p_1 - p_2)^2}$$

- $r = n_2/n_1 = n_{\text{control}} / n_{\text{case}} = 2$
- $p_1 =$ Proportion of death in lactate non-clearance = 0.45
- $q_1 = 1 - p_1 = 0.55$
- $p_2 =$ Proportion of death in lactate clearance = 0.2
- $q_2 = 1 - p_2 = 0.8$
- $p = (p_1 + r p_2) / (r+1) = 0.283$
- $q = 1 - p = 0.717$
- $\alpha =$ chance for type I error = 0.05 (2-sided), $z_{0.025} = 1.96$
- $\beta =$ chance for type II error = 0.2, $z_{0.2} = 0.842$

Then the sample size in lactate non-clearance group should be 40 subjects & in lactate clearance group should be 80 subjects

3.7.4 Research protocol

- Confirm eligibility of high-risk surgical patients admitted to SICU after the operation
- Informed consent protocol
 1. Informed consent will be obtained by investigation team members
 2. Informed consent will be obtained in the SICU

- If patients' physical and mental capacity allow then informed consent will be obtained from patients at the bedside.

- If patients could not give consent, proxy consent will be obtained from a relative or legal representative at the conference room in the SICU.

3. The investigation team members explain the details of investigation protocol to patients (or legal representative) with courtesy and respect

- Objective: to compare the treatment outcomes between lactate non-clearance and early lactate clearance in high-risk surgical patients and to discover the risk factors associated with patients' hospital mortality

- Benefit: by follow up lactate level in the early phase of resuscitation, responsible physicians could detect the occult tissue hypoperfusion and might adjust for more appropriate treatment.

- Risk: patients may get minor pain, bleeding or infection at the puncture site (finger tip). Patients will be observed for these complications and if these complications occur, patients will get treatment immediately and without expense.

- All potential participants will be informed that they will get the standard treatment equally either participate or not participate to the study.

- The investigation team members and witness must be sure that patients were not force into the study by means of threatening or decision making with a time limit and understand the full extent of the study before get informed consent from patients.

4. Record baseline patient characteristics & laboratory results

5. Blood lactate measurement on SICU admission (0 hour) then 12 hour later & calculate for 12-hour blood lactate clearance

6. During the first 6-hours of SICU admission, the patients will be observed and be intended to achieve the resuscitation goals according to the international Surviving Sepsis Campaign guidelines 2012⁽²⁵⁾ as appropriate

1. Central venous pressure 8-12 mmHg
2. Mean arterial pressure \geq 65 mmHg
3. Urine output \geq 0.5 mL/kg/hr.
4. Central venous oxygen saturation \geq 70%

: Patients will be managed by senior anesthesiologist residents under the supervision of SICU intensivists

7. All patients in the study will be recorded Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score⁽²⁶⁾ daily until SICU discharge

8. Follow up until hospital discharge or in-hospital death

3.7.5 Data collection

Type of data and collection time

3.7.5.1 Demographic data and baseline variables

: Be evaluated after participant is enrolled and signs the informed consent

- Age
- Sex
- Indications for SICU admission (each patient may has more than one indication)
- Underlying diseases
- Admission SOFA score
- Admission lactate level

: These data will be evaluated by research assistance after complete data in case record form.

3.7.5.2 Primary outcome variable

- Hospital mortality

: After the participants are treated according to the Sepsis Surviving Campaign guidelines in the first 6-hour, then 12-hour lactate clearance is evaluated and the participants are divided into two groups “lactate clearance and lactate non-clearance”

: We will follow up the participants from SICU admission until hospital discharge or in-hospital death

: Finally, the comparison of hospital mortality in lactate non-clearance and lactate clearance will be performed

3.7.5.3 Secondary outcome

- Independent risk factors associated with hospital mortality

- Independent risk factors associated with lactate non-clearance

: Regarding to the previous studies, it is anticipated that there would be some independent factors associated with hospital mortality and some independent factors associated with lactate non-clearance, then these perioperative variables will be analyze. The interesting factors or factors with $P < 0.20$ from bivariate analysis will be entered into a multiple logistic regression model.

3.7.6 Method of measurement

3.7.6.1 Case record form

- Patient demographic data

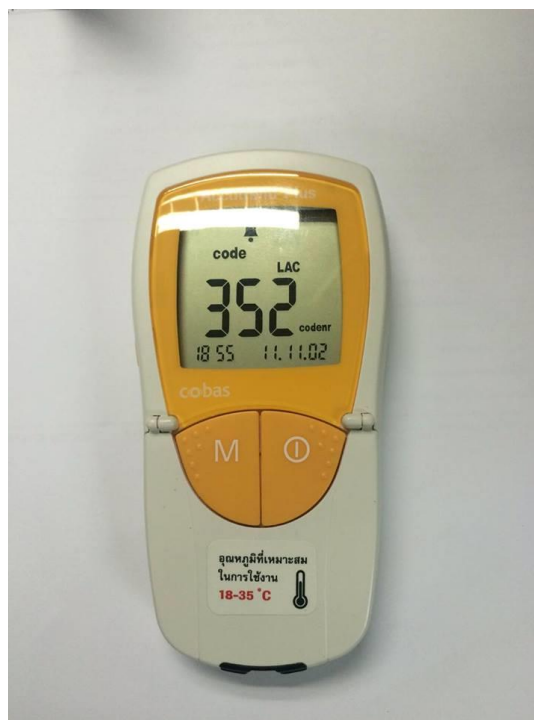
- Daily SOFA score in SICU

- ICU length of stay, ICU discharge or death

- Total hospital length of stay, hospital discharge or death

3.7.6.2 Blood lactate measurement

- Arterial or capillary blood lactate level determined by portable lactate analyzer; Accutrend Plus (Roche Diagnostics, Germany).



CHULALONGKORN UNIVERSITY

Figure 2 Portable lactate analyzer

- The blood lactate measurement will be done by nurses (research assistant), use only one droplet of blood from the rest of routine blood test in ICU.
- Lactate handheld analyzer will be calibrated every 25-strip used.

3.7.6.3 Main outcome measurement

- In-hospital death (person)

3.7.7 Study flow chart

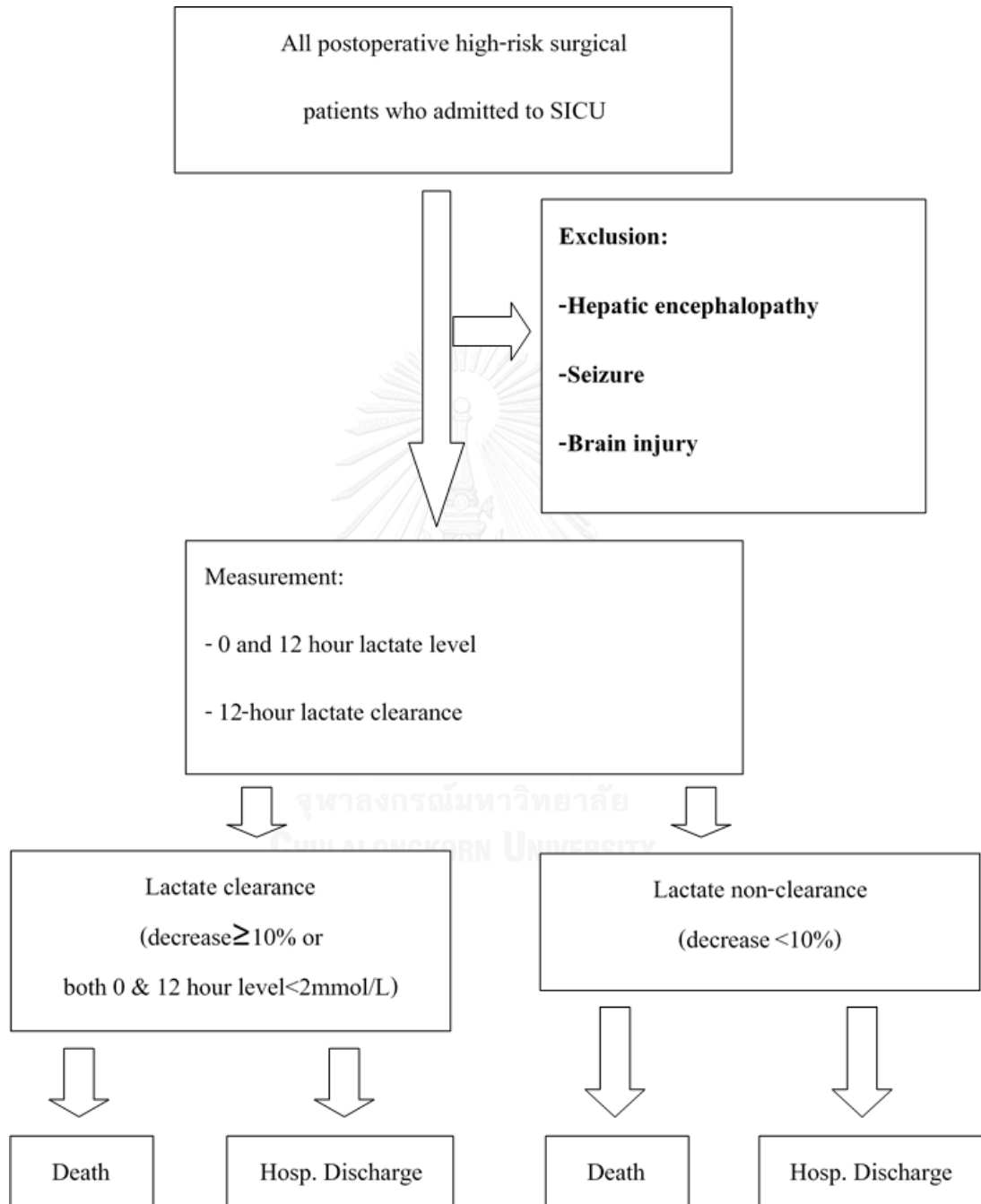


Figure 3 Study flow chart

3.7.8 Data Analysis

Part 1: Characteristics of the study cohort: Lactate non-clearance group and lactate clearance group

: Sex, age, indication for SICU admission, underlying diseases, admission SOFA score, admission lactate level

- Analyze by mean \pm SD in continuous data
- Analyze by percent in categorical data

Part 2: The comparison of Lactate non-clearance versus lactate clearance in the interested factors and outcomes

: Baseline characteristics

: Emergency surgery

: Suspected or confirmed infection

: Current use of vasopressor (within the first 12-hour)

: Mechanical ventilation (within the first 12-hour)

: SICU mortality

: Hospital mortality

- Analyze by Chi-squared test or Fisher's exact test as appropriate; $p < 0.05$

: 0-hour & 12-hour lactate level

: SICU length of stay

: Hospital length of stay

: Admission SOFA score (& be identified by organ)

- Analyze by unpaired t-test or Mann-Whitney U test as appropriate; $p < 0.05$

Part 3: The comparison of Non-survivors versus survivors

: 0 & 12-hour lactate level

: Lactate non-clearance

: Suspected or confirmed infection

: Current use of vasopressor

: Emergency surgery

: SOFA score (admission, mean, maximum)

- Analyze by unpaired t-test or Mann-Whitney U test as appropriate ($P < 0.05$);

for all continuous data

- Analyze by test Chi-squared or Fisher's exact test as appropriate ($P < 0.05$);

for all categorical factors

Part 4: Independent risk factors

: Associated with hospital mortality

(Test; lactate non-clearance, current use of vasopressor)

: Associated with lactate non-clearance

(Test; current use of vasopressor, emergency surgery, suspected or confirmed

infection, mechanical ventilation)

- Analyze by multiple logistic regression & present as adjusted odds ratio (with 95% CI)

- The author analyzes the data in IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.

3.7.9 Ethical consideration

1. The research proposal must be approved by the ethical committee of Faculty of Medicine, Chulalongkorn University before the study will be started.

2. The participants will be informed in details of the study with courtesy and respect

- The investigation team members and witness must be sure that patients were not force into the study by means of threatening and understand the full extent of the study before get informed consent from patients. However, they can withdraw from the study at any time and still get the standard treatment as usual.

- Support the privacy of patients' identity, the case record form must not identify the patient identity.

- There are lots of personal data and the other information, all data will be kept in a personal investigator's computer. The access to the data will need a password.

- Results of the study will be presented in general, not as individual data.

- Patients may get benefit from the study because the result of lactate clearance might predict the result of treatment and could remind the responsible physicians to adjust for the appropriate resuscitation.

- If patients already have arterial line insertion, the sample blood for 0.5 ml will be aspirated from arterial line but if no arterial line insertion, by means of finger prick blood sampling, patients may get some risks from minor pain, bleeding and infection. Patients will be observed for these complications and if these complications occur, patients will get treatment immediately and without expense.

- Patients will be included to the study according to the well-defined inclusion and exclusion criteria with ensuring reasonable, non-exploitative, and fairly. All patients in SICU will get the standard treatment equally.

3.7.10 Limitation

1. With this cohort design, one cannot be sure that the results depend on the treatment strategy or the patient conditions

2. Many factors influence on the hospital mortality; lactate clearance may be one of the end points of resuscitation so it must be composed with the effective resuscitation protocol then this strategy could decrease the patient's mortality.

3. Because of this study cannot be blinded because of ethical reason, there may be some hawthorn effect improving the results.

3.7.11 Expected benefit and application

: If the results from the study suggest that lactate non-clearance associate with hospital mortality then it can be apply to set up for the end point of resuscitation in high-risk surgical patients.

: If we can identify the independent risk factors associating with hospital mortality or lactate non-clearance then we could identify the patients who risk for death or inadequate resuscitation, to apply more aggressive treatment.

3.7.12 Obstacles

1. Because of the study design, we could not be sure that we can recruit the patients in the expected ratio 1:2 (lactate non-clearance: lactate clearance).

2. The accuracy of the blood lactate measuring time. The admission blood lactate will be measured within the first 30-minute and the 12-hour blood lactate will be measured within ± 30 minutes of 12-hour SICU admission. After the admission lactate level is obtained then the 12-hour measuring time will be remarked to the research assistant.

CHAPTER IV

Results

There were 122 consecutive patients admitted to SICU. They were eligible for the study and were recruited for the trial. According to baseline characteristics (Table 1), the author classified the patients into LNC group and LC group. Regarding to age, sex, indication for SICU admission, and factors of interest, the comparison between LNC and LC did not show any statistical significant difference except 12-hour lactate level.

The study evaluated several clinical outcomes, especially the primary outcome. In comparison of hospital mortality between LNC group and LC group, with hospital mortality at 5.3 % among LNC group versus 3.9 % among LC group (p value = 0.578) and mean difference of mortality (with 95 % confidence interval) between LNC group and LC group was 1.4 % (-9.3 %, 12.1 %, p value = 0.78), thus there was no statistical significant difference. Furthermore, there was no statistical significant differences in hospital length of stay and SICU length of stay.

Table 1 Baseline characteristics and outcomes

Variable	LNC (n = 19)	LC (n = 103)	p value
Age, year, mean (SD)	71.7 (11.8)	64.3 (17.3)	0.078 ^a
Sex, male, n (%)	8 (42.1)	64 (62.1)	0.103 ^d
Indication for SICU admission, n (%)			
- Previous severe cardiorespiratory illness	1 (5.3)	12 (11.7)	0.689 ^c
- Extensive surgery for carcinoma	8 (42.1)	41 (39.8)	0.851 ^d
- Severe multiple trauma	0 (0.0)	2 (1.9)	1.000 ^c
- Massive acute blood loss	0 (0.0)	8 (7.8)	0.355 ^c
- Age > 70 yrs. and limited physiological reserve of at least 1 vital organ	6 (31.6)	21 (20.4)	0.365 ^c
- Shock; MAP < 60 mmHg, CVP < 15 cmH ₂ O, and urine output < 20 mL/h	1 (5.3)	3 (2.9)	0.497 ^c
- Acute abdominal event with hemodynamic instability	1 (5.3)	14 (13.6)	0.462 ^c
- Late-stage vascular disease involving aortic disease	2 (10.5)	6 (5.8)	0.609 ^c
Underlying disease			
- Hypertension	13 (68.4)	54 (52.4)	0.198 ^c
- Underlying CAD	1 (5.3)	6 (5.8)	1.000 ^c
- Underlying CHF	0 (0.0)	2 (1.9)	1.000 ^c

Variable	LNC (n = 19)	LC (n = 103)	p value
- Underlying previous stroke	0 (0.0)	6 (5.8)	0.589 ^c
- Other cardiovascular disease	3 (15.8)	19 (18.4)	1.000 ^c
- DM	5 (26.3)	24 (23.3)	0.774 ^c
- Asthma	1 (5.3)	2 (1.9)	0.401 ^c
- COPD	1 (5.3)	1 (1.0)	0.288 ^c
- Other Respiratory disease	0 (0.0)	7 (6.8)	0.594 ^c
- Cirrhosis	2 (10.5)	8 (7.8)	0.654 ^c
- CKD	2 (10.5)	15 (14.6)	1.000 ^c
Admission SOFA score, median (IQR)	3 (2-4)	2 (1-4)	0.312 ^b
Maximum SOFA score, median (IQR)	3 (2-5)	3 (1-5)	0.469 ^b
Mean SOFA score, median (IQR)	2.5 (0.7-5.0)	2.0 (1.0-3.3)	0.352 ^b
Emergency surgery, n (%)	2 (10.5)	15 (14.6)	1.000 ^c
Suspected or confirmed infection, n (%)	6 (31.6)	16 (16.0)	0.118 ^c
Current use of vasopressor, n (%)	3 (16.7)	22 (21.6)	0.762 ^c
Mechanical ventilation, n (%)	10 (52.6)	48 (46.6)	0.629 ^d
0-hour lactate level, mmol/L, median(IQR)	1.7 (1.1-2.3)	2.2 (1.2-3.6)	0.090 ^b
12-hour lactate level, mmol/L, median(IQR)	2.8 (2.1-3.6)	0.9 (0.8-1.6)	< 0.001 ^b
SICU length of stay, day, median (IQR)	1 (1-3)	1 (1-3)	0.962 ^b
Hospital length of stay, day, median (IQR)	27 (15-40)	22 (11-43)	0.701 ^b

Variable	LNC (n = 19)	LC (n = 103)	p value
Hospital mortality, n (%)	1 (5.3)	4 (3.9)	0.578 ^c

: LNC = lactate non-clearance, LC = lactate clearance, SD = standard deviation, SICU = surgical intensive care unit, MAP = mean arterial blood pressure, CVP = central venous pressure, SOFA = Sequential Organ Failure Assessment, IQR = interquartile range, CAD = coronary artery disease, CHF = congestive heart failure, DM = diabetes mellitus, COPD = chronic obstructive pulmonary disease, CKD = chronic kidney disease

: a=unpaired t-test; b=Mann-Whitney U test; c=Fisher exact test; d=Chi square test

The author also classified the patients according to hospital mortality (Table 2): 5 patients died in hospital while 117 patients survived. Only two variables showed significant differences between the non-survivor and survivor groups. While there was no significant difference in the admission SOFA scores, the study found significant differences in the mean SOFA scores (median (IQR); 5.8(4.3-7.8) in the non-survivor group versus 2(1-3.3) in the survivor group, $p = 0.016$) and maximum SOFA scores (median (IQR); 8(5-9) in the non-survivor group versus 3(1-5) in the survivor group, $p = 0.034$).

Table 2 Comparisons between non-survivors and survivors

Variable	Non-survivors (n = 5)	Survivors (n = 117)	p value
Admission SOFA, median (IQR)	4 (3-6)	2 (1-4)	0.142 ^b
Maximal SOFA, median (IQR)	8 (5-9)	3 (1-5)	0.034 ^b
Mean SOFA, median (IQR)	5.8 (4.3-7.8)	2 (1-3.3)	0.016 ^b
Emergency surgery, n (%)	2 (40.0)	15 (12.8)	0.142 ^c
Suspected or confirmed infection, n (%)	1 (20.0)	21 (18.4)	1.000 ^c
Current use of vasopressor, n (%)	3 (60.0)	22 (19.1)	0.060 ^c
Mechanical ventilation, n (%)	4 (80.0)	54 (46.2)	0.190 ^c
0-hour lactate	3 (2.6-9.9)	2 (1.1-3.4)	0.091 ^b
12-hour lactate	2.5 (1.3-4.4)	1.1 (0.8-2.0)	0.098 ^b

: SOFA = Sequential Organ Failure Assessment, IQR = interquartile range

: a=unpaired t-test; b=Mann-Whitney U test; c=Fisher exact test; d=Chi square test

The independent risk factors associated with LNC condition were considered (Table 3). The relevant factor was suspected or confirmed infection; the crude odds ratio (OR) by bivariate analysis was 2.42; 95% confidence interval (CI) 0.80-7.32, p = 0.117. Further analysis by multiple logistic regression after adjustment for age and sex also revealed that the adjusted OR was 2.70; 95% CI 0.85-8.55, p = 0.092.

Table 3 Multiple logistic regression analysis to determine the risk factors associated with the lactate non-clearance condition

Variable	Crude OR	95% CI	p value	Adjusted OR	95% CI	p value
Non suspected infection	reference			reference		
Suspected infection	2.42	0.80-7.32	0.117	2.70	0.85-8.55	0.092

Note: adjusted for age and sex, OR = odds ratio, CI = confidence interval

CHAPTER V

Discussion

The key of effective resuscitation is to detect tissue hypoperfusion in the early phase of cardiovascular derangement and should be enclosed with effective resuscitation protocol. The previous studies have demonstrated that blood lactate level as a surrogate for tissue hypoperfusion has been selected as one of the endpoints of resuscitation⁽⁸⁻¹⁰⁾ and some interesting information have suggested that lactate clearance strongly relates to morbidity and mortality^(3, 11, 12, 14-16).

The study cannot demonstrate any differences in the main outcomes between the LNC and LC groups. The results might be related to the inclusion criteria of the study. The author has demonstrated the pattern of SICU admission in the conceptual framework and the results has revealed similar outcomes. The most frequent criteria for SICU admission was extensive surgery for carcinoma, the second was elderly patient with limited vital organ function, and the third was acute abdominal event with hemodynamic instability. On the other hand, some patients were admitted to SICU only for the need of optimum post-operative monitoring with a minimum risk of complications or without any obvious major organ dysfunction. The admission, maximum and mean SOFA scores were in the range of 2-3 for the median, which indicated the low severity of illness and ultimately to the low hospital mortality rate (5 in 122 patients; 4.1%). That is to say, the problem of not being able to predict an adequate prognosis for the LNC condition in high-risk surgical patients in this study might be related to the low

severity of illness for high-risk surgical patients in the sample. Nevertheless, the author chose the SICU admission criteria similar to Meregalli A et al ⁽¹¹⁾, the study of serial blood lactate levels in 44 high-risk, hemodynamically stable, SICU patients reported hospital mortality for 15.9 % higher than 4.1 % in this study. Furthermore, the author calculated the sample size by using the data from Nguyen HB et al ⁽¹⁸⁾ demonstrated hospital mortality in LNC 45% and LC 20% in sepsis patients. At first, the author concentrated on the 12-hour mortality rate in LNC and LC groups in critically ill patients whether sepsis or not. The author also postulated that sepsis patients and high-risk surgical patients might have had similar risk for cardiovascular derangement and some high-risk surgical patients had sepsis conditions, then the study intended to prove that lactate non-clearance could predict higher risk of hospital mortality in high-risk surgical patients as it can be proved in sepsis patients and intensive care unit patients. However, hospital mortality in the study was lower (5.3% in LNC and 3.9% in LC) in comparison with the reference. Therefore, the author might increase a chance of type II error. Apart from the inclusion criteria, another factor which should be reconsidered is lactate clearance time. The definitions of lactate clearance in the previous studies are various and still no definite definitions. There are various in absolute value of abnormal lactate level, relative value of lactate clearance, and definite time for lactate clearance. The author intended to choose the optimum definition, then choose the definition according to Nguyen HB et al ⁽¹⁸⁾ which have been cited by 14 Pubmed articles for now. Nguyen HB, et al ⁽¹⁴⁾ demonstrated early lactate clearance in the first 6 hours of severe sepsis and septic shock among patients was associated with decreased mortality rate. After that, Nguyen HB, et al ⁽¹⁸⁾ conducted a prospective cohort study in eight tertiary-care medical centers in Asia by adding 12-hour lactate

clearance to the Surviving Sepsis Campaign (SSC) guidelines, and the addition of the 12-hour lactate to SSC bundle was proven as being associated with improved mortality. Meregalli A et al ⁽¹¹⁾ investigated serial blood lactate in 44 high-risk surgical patients at ICU admission at 12, 24, and 48 hours. Although the results showed similar blood lactate levels on ICU admission between survivors with non-survivors and slightly higher blood lactate levels at 24 and 48 hours in non-survivors, there was no statistical significance. Statistically significant higher levels of 12-hour blood lactate were found in non-survivors compared to survivors. Finally, the author chose to evaluate lactate clearance at 12 hours instead of 2, 6, 24, or 48 hours because this 12-hour lactate clearance concept get along well with our routine practice and the reference article (sepsis ⁽¹⁸⁾, cardiogenic shock ⁽²⁰⁾), and the author considered that lactate clearance evaluation within 6 hours in high-risk surgical patients dealing with some active postoperative problems such as ongoing bleeding, reoperation or perioperative myocardial infarction might be too limited time to solve the problems. However, in the study, the author could not demonstrate the predictive value of 12-hour LNC for hospital mortality in high-risk surgical patients. Although, high-risk surgical patients still require optimum postoperative care. In the future, further study might be modified with more specific group in high-risk surgical patients, with larger sample size to increase the statistical power and with other time points to evaluate lactate clearance such as the 6-hour point according to the SSC guidelines ⁽²⁵⁾.

The author analyzed the differences between survivors and non-survivors, and the results demonstrated statistically significant higher maximum SOFA and mean SOFA scores in the non-survivor group. Finally, the author attempted analysis using a multiple logistic regression model to demonstrate the independent risk factors

associated with hospital mortality and the LNC condition. First, as concerns hospital mortality, because of the low mortality in the study (5 in 122 patients; 4.1%) the author could not analyze the independent risk factors associated with hospital mortality. Second, blood lactate level is the essential marker for defining septic shock patients⁽²⁷⁾ and the SSC guidelines⁽²⁵⁾ suggested that the blood lactate level should be normalized within the first 6 hours. Shankar-Hari M et al⁽²⁷⁾ recently reported the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3), and defined that septic shock condition in adult patients can be identified by the combination of hypotension requiring vasopressors and serum lactate level higher than 2 mmol/L after fluid resuscitation. Because of the application of blood lactate level in clinical practice, therefore the author proposed to search for independent risk factors associated with the LNC condition. After being adjusted for age and sex, the author found that suspected or confirmed infection was associated with the LNC condition but with no statistical significance (adjusted OR 2.70; 95% CI 0.85-8.55, $p = 0.092$). However, this outcome correlates to previous studies demonstrating the prognostic value of the LNC condition in patients with severe sepsis and septic shock^(3, 11, 12, 14-16) and might suggest intensivists to pay greater attention to high-risk surgical patients with suspected or confirmed infection in the early phase of SICU admission.

What is already known on this topic?

Resuscitation which has been guided by the use of hemodynamic protocol for the high-risk surgical patients can be proved to decrease postoperative morbidity and mortality. However, the optimal endpoints of resuscitation remain controversial. There had some retrospective studies reported that within the early phase of surgical intensive care unit (SICU) admission, normalization of blood

lactate level in this period associated with decreasing mortality. Still, there is a need for establish the effective and practical predictive markers for adequate resuscitation in high-risk surgical patients.

What this study adds?

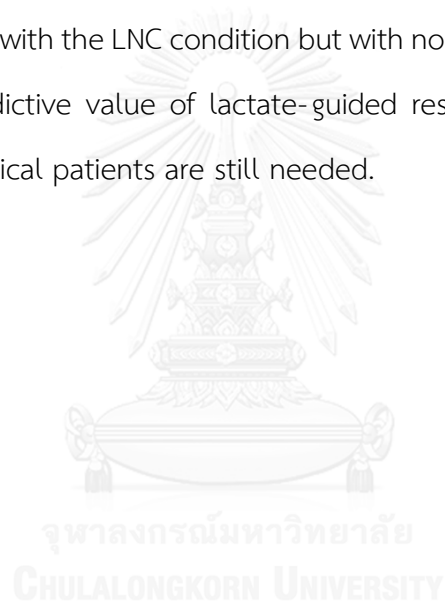
Lactate non-clearance in 12 hours cannot demonstrate the prognostic value for hospital morbidity and mortality in high-risk surgical patients. The suspected or confirmed infection group tends to associate with lactate non-clearance condition but no statistical significance.



CHAPTER VI

Conclusion

In high-risk surgical patients, 12-hour LNC cannot demonstrate prognostic value for hospital morbidity and mortality. However, the suspected or confirmed infection group was associated with the LNC condition but with no statistical significance. Further studies into the predictive value of lactate-guided resuscitation with more specific group in high-risk surgical patients are still needed.



1. Gurgel ST, do Nascimento P, Jr. Maintaining tissue perfusion in high-risk surgical patients: a systematic review of randomized clinical trials. *Anesth Analg*. 2011;112(6):1384-91.
2. Jansen TC, van Bommel J, Woodward R, Mulder PG, Bakker J. Association between blood lactate levels, Sequential Organ Failure Assessment subscores, and 28-day mortality during early and late intensive care unit stay: a retrospective observational study. *Crit Care Med*. 2009;37(8):2369-74.
3. Nichol A, Bailey M, Egi M, Pettila V, French C, Stachowski E, et al. Dynamic lactate indices as predictors of outcome in critically ill patients. *Crit Care*. 2011;15(5):R242.
4. Scalea TM, Maltz S, Yelon J, Trooskin SZ, Duncan AO, Sclafani SJ. Resuscitation of multiple trauma and head injury: role of crystalloid fluids and inotropes. *Crit Care Med*. 1994;22(10):1610-5.
5. Friedman G, Berlot G, Kahn RJ, Vincent JL. Combined measurements of blood lactate concentrations and gastric intramucosal pH in patients with severe sepsis. *Crit Care Med*. 1995;23(7):1184-93.
6. Friedman G, De Backer D, Shahla M, Vincent JL. Oxygen supply dependency can characterize septic shock. *Intensive Care Med*. 1998;24(2):118-23.
7. Okorie ON, Dellinger P. Lactate: biomarker and potential therapeutic target. *Crit Care Clin*. 2011;27(2):299-326.
8. Trzeciak S, Dellinger RP, Chansky ME, Arnold RC, Schorr C, Milcarek B, et al. Serum lactate as a predictor of mortality in patients with infection. *Intensive Care Med*. 2007;33(6):970-7.
9. Nichol AD, Egi M, Pettila V, Bellomo R, French C, Hart G, et al. Relative hyperlactatemia and hospital mortality in critically ill patients: a retrospective multi-centre study. *Crit Care*. 2010;14(1):R25.
10. Soliman HM, Vincent JL. Prognostic value of admission serum lactate concentrations in intensive care unit patients. *Acta Clin Belg*. 2010;65(3):176-81.
11. Meregalli A, Oliveira RP, Friedman G. Occult hypoperfusion is associated with increased mortality in hemodynamically stable, high-risk, surgical patients. *Crit Care*. 2004;8(2):R60-5.
12. Martin MJ, FitzSullivan E, Salim A, Brown CV, Demetriades D, Long W. Discordance between lactate and base deficit in the surgical intensive care unit: which one do you trust? *Am J Surg*. 2006;191(5):625-30.
13. Borthwick HA, Brunt LK, Mitchem KL, Chaloner C. Does lactate measurement performed on admission predict clinical outcome on the intensive care unit? A concise systematic review. *Ann Clin Biochem*. 2012;49(Pt 4):391-4.
14. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, Jacobsen G, Muzzin A, Ressler JA, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock*. *Critical Care Medicine*. 2004;32(8):1637-42.
15. Nguyen HB, Corbett SW, Steele R, Banta J, Clark RT, Hayes SR, et al. Implementation of a bundle of quality indicators for the early management of severe sepsis and septic shock is associated with decreased mortality. *Crit Care Med*. 2007;35(4):1105-12.

16. Arnold RC, Shapiro NI, Jones AE, Schorr C, Pope J, Casner E, et al. Multicenter Study of Early Lactate Clearance as a Determinant of Survival in Patients with Presumed Sepsis. *Shock*. 2009;32(1):35-9.
17. Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, Arnold RC, Claremont HA, Kline JA, et al. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2010;303(8):739-46.
18. Nguyen HB, Kuan WS, Batech M, Shrikhande P, Mahadevan M, Li CH, et al. Outcome effectiveness of the severe sepsis resuscitation bundle with addition of lactate clearance as a bundle item: a multi-national evaluation. *Crit Care*. 2011;15(5):R229.
19. Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, Sleswijk Visser SJ, van der Klooster JM, Lima AP, et al. Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(6):752-61.
20. Attana P, Lazzeri C, Chiostrì M, Picariello C, Gensini GF, Valente S. Lactate clearance in cardiogenic shock following ST elevation myocardial infarction: a pilot study. *Acute Card Care*. 2012;14(1):20-6.
21. McNelis J, Marini CP, Jurkiewicz A, Szomstein S, Simms HH, Ritter G, et al. Prolonged lactate clearance is associated with increased mortality in the surgical intensive care unit. *Am J Surg*. 2001;182(5):481-5.
22. Husain FA, Martin MJ, Mullenix PS, Steele SR, Elliott DC. Serum lactate and base deficit as predictors of mortality and morbidity. *The American Journal of Surgery*. 2003;185(5):485-91.
23. Kompanje EJ, Jansen TC, van der Hoven B, Bakker J. The first demonstration of lactic acid in human blood in shock by Johann Joseph Scherer (1814-1869) in January 1843. *Intensive Care Med*. 2007;33(11):1967-71.
24. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB, Waxman K, Lee T-S. Prospective Trial of Supranormal Values of Survivors as Therapeutic Goals in High-Risk Surgical Patients. *Chest*. 1988;94(6):1176-86.
25. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013;41(2):580-637.
26. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Melot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA*. 2001;286(14):1754-8.
27. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):775-87.

REFERENCES



APPENDIX

Information sheet for research participant

ชื่อโครงการวิจัย...การศึกษาเปรียบเทียบอัตราการเสียชีวิตภายในโรงพยาบาลของผู้ป่วยศัลยกรรมที่มีความเสี่ยงสูงระหว่างกลุ่มที่ไม่สามารถลดระดับค่าแลคเตทในเลือดช่วง 12 ชั่วโมงแรกของการเข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยหนักเปรียบเทียบกับกลุ่มที่สามารถลดระดับค่าแลคเตทในเลือดได้

ผู้สนับสนุนการวิจัย ไม่มีผู้สนับสนุนทุนวิจัย

แพทย์ผู้ทำวิจัย

ชื่อ พ.ต.ต.นพ.ธรรมศักดิ์ ทวีชศรี
ที่อยู่ 8 ซอยอินทามระ45 ถนนสุขุมวิท เขตดินแดง กรุงเทพมหานคร
ที่ทำงาน ฝ่ายวิสัญญีวิทยา รพ.จุฬาลงกรณ์ เขตปทุมวัน กรุงเทพมหานคร
เบอร์โทรศัพท์ 022564295, 0816467599

พยาบาลผู้ร่วมในโครงการวิจัย

ชื่อ นางสาว สมคิด ทองดี
ที่อยู่ 100/811 หมู่บ้านลานทอง ถนนติวานนท์ ต.บางพูด อ.ปากเกร็ด จ.นนทบุรี 11120
ที่ทำงาน หอผู้ป่วยไอซียูศัลยกรรมสิรินธร รพ.จุฬาลงกรณ์ เขตปทุมวัน กรุงเทพมหานคร
เบอร์โทรศัพท์ 022564325, 0819134715

แพทย์ผู้ร่วมในโครงการวิจัย

ชื่อ พญ.นลิน โขคงามวงศ์
ที่อยู่ 79/11 ถนนเจริญผล แขวงรองเมือง เขตปทุมวัน กรุงเทพมหานคร10330
ที่ทำงาน ฝ่ายวิสัญญีวิทยา รพ.จุฬาลงกรณ์ เขตปทุมวัน กรุงเทพมหานคร
เบอร์โทรศัพท์ 022564295, 0894805858

ชื่อ พญ.มนัสนันท์ คงวิบูลยวุฒิ
ที่อยู่ 779/300 ถนนประชาราษฎร์บำเพ็ญ แขวงสามเสนนอก เขตห้วยขวาง กรุงเทพมหานคร10320

ที่ทำงาน ฝ่ายวิสัญญีวิทยา รพ.จุฬาลงกรณ์ เขตปทุมวัน กรุงเทพมหานคร
เบอร์โทรศัพท์ 022564295, 0818301689

ชื่อ ผศ.นพ.พรเลิศ ฉัตรแก้ว
 ที่อยู่ 9/12 หมู่บ้านคชาชาแกรนด์ ถนนพระรามที่2 ซอย28 เขตจอมทอง
 กรุงเทพมหานคร10150
 ที่ทำงาน ภาควิชาวิสัญญีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เขตปทุมวัน
 กรุงเทพมหานคร
 เบอร์โทรศัพท์ 022564295, 0865761000
 ชื่อ ศ.นพ.สมรัตน์ จารุลักษณะนันท์
 ที่อยู่ 2154/1 ถนนสุขุมวิท แขวงบางจาก เขตพระโขนง กรุงเทพมหานคร
 ที่ทำงาน ภาควิชาวิสัญญีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เขตปทุมวัน
 กรุงเทพมหานคร
 เบอร์โทรศัพท์ 022564295

เรียน ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกท่าน

ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้เนื่องจากท่านเป็นผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาและสังเกตอาการหลังการผ่าตัดในหอผู้ป่วยวิกฤตศัลยกรรม ก่อนที่ท่านจะตัดสินใจเข้าร่วมในการศึกษาวิจัยดังกล่าว ขอให้ท่านอ่านเอกสารฉบับนี้อย่างถี่ถ้วน เพื่อให้ท่านได้ทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เพิ่มเติม กรุณาซักถามจากทีมงานของแพทย์ผู้ทำวิจัย หรือแพทย์ผู้ร่วมทำวิจัยซึ่งจะเป็นผู้สามารถตอบคำถามและให้ความกระจ่างแก่ท่านได้

ท่านสามารถขอคำแนะนำในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จากครอบครัว เพื่อน หรือแพทย์ประจำตัวของท่านได้ ท่านมีเวลาอย่างเพียงพอในการตัดสินใจโดยอิสระ ถ้าท่านตัดสินใจแล้วว่า จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ขอให้ท่านลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมของโครงการวิจัยนี้

เหตุผลความเป็นมา

ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาและสังเกตอาการในหอผู้ป่วยวิกฤตศัลยกรรมหลังผ่าตัดเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดภาวะการไหลเวียนโลหิตล้มเหลวโดยอาจจะเกิดจากปัญหาการสูญเสียโลหิตระหว่างผ่าตัดหรือการทำงานของหัวใจล้มเหลว ซึ่งจะส่งผลให้มีโลหิตไปเลี้ยงอวัยวะในร่างกายไม่เพียงพอมีผลทำให้อวัยวะที่สำคัญต่างๆ ทำงานล้มเหลวหรือนำไปสู่การเสียชีวิตได้มากที่สุด การเฝ้าระวังภาวะการไหลเวียนโลหิตล้มเหลวโดยทั่วไปจะสังเกตได้โดยการประเมินจากความผิดปกติต่างๆ ที่พบในผู้ป่วยเช่น ความดันโลหิตลดลงหรือปัสสาวะไม่ออก เป็นต้น แต่ในบางครั้งก็ไม่สามารถ

สังเกตพบภาวะเหล่านี้ได้ชัดเจนในช่วงแรกๆ ของการเกิดปัญหาจนทำให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาที่ล่าช้า และเกิดผลเสียต่างๆ ตามมา

แลคเตท (lactate) ในเลือด เป็นผลที่เกิดการเผาผลาญสารอาหารในเซลล์ เพื่อให้เกิดพลังงานในภาวะที่เซลล์กำลังได้รับออกซิเจนไม่เพียงพอจากภาวะการไหลเวียนโลหิตล้มเหลว ในผู้ป่วยที่มีภาวะการไหลเวียนโลหิตล้มเหลวจะพบระดับแลคเตทในเลือดสูงขึ้นกว่าปกติ ซึ่งหากได้รับการรักษาที่เหมาะสมระดับของแลคเตทในเลือดจะลดลงในเวลาต่อมา ปัจจุบันได้เริ่มมีการใช้ความเปลี่ยนแปลงของระดับแลคเตทในเลือดมาติดตามดูแลผลการรักษาในผู้ป่วยที่ติดเชื้อมีภาวะโลหิตอย่างรุนแรงและผู้ป่วยวิกฤตทั่วไปกันอย่างแพร่หลาย แต่ในผู้ป่วยวิกฤตศัลยกรรมแม้จะเริ่มมีการศึกษาความเปลี่ยนแปลงของระดับแลคเตทในเลือดแต่ข้อมูลที่ได้ก็ยังมีอยู่จำกัดและยังไม่สามารถสรุปเป็นมาตรฐานการรักษาในปัจจุบันได้

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

วัตถุประสงค์หลักจากการศึกษาในครั้งนี้ คือทำการเปรียบเทียบอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยศัลยกรรมที่มีความเสี่ยงสูงระหว่างกลุ่มที่ไม่สามารถลดระดับค่าแลคเตทในเลือดช่วง 12 ชั่วโมงแรกของการเข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยหนักเปรียบเทียบกับกลุ่มที่สามารถลดระดับค่าแลคเตทในเลือดได้ เพื่อนำไปพิจารณาว่า การที่ไม่สามารถลดระดับค่าแลคเตทในเลือดช่วง 12 ชั่วโมงแรก เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วยในโรงพยาบาลหรือไม่

จำนวนผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยคือ 120 ราย

วิธีการที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

หลังจากท่านให้ความยินยอมที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ผู้วิจัยจะขอตรวจเลือดในปริมาณหนึ่งหยดจากการเจาะปลายนิ้ว หรือดูดตัวอย่างเลือดจากหลอดเลือดแดงหากมีสายวัดความดันโลหิตในหลอดเลือดแดงคาไว้อยู่แล้ว (arterial line monitoring) ซึ่งโดยปกติในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤตศัลยกรรมจะมีการส่งตรวจเลือดทางห้องปฏิบัติการในระยะหลังผ่าตัดอยู่แล้ว เพื่อตรวจรักษาให้ระดับเกลือแร่และระดับน้ำตาลในเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติ โดยจะแบ่งเลือดหนึ่งหยดมาตรวจวัดระดับแลคเตท เพื่อเปรียบเทียบและติดตามผลการรักษาทั้งหมด 2 ครั้ง คือเมื่อท่านเริ่มเข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤตศัลยกรรม และในอีก 12 ชั่วโมงถัดมา

ผู้วิจัยจะทำการตรวจประเมินและจัดบันทึกการทำงานอวัยวะในระบบต่าง ๆ (Sequential Organ Failure Assessment score) ของท่านตั้งแต่เริ่มเข้ารับการรักษาจนกระทั่งสิ้นสุดการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤตศัลยกรรมและติดตามผลการรักษาไปจนกระทั่งสิ้นสุดการรักษาในโรงพยาบาล

ดังนั้นระยะเวลาที่ท่านเข้าร่วมโครงการวิจัยจะเริ่มตั้งแต่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤตศัลยกรรม จนกระทั่งสิ้นสุดการรักษาในโรงพยาบาลในครั้งนี้นี้ ท่านจะได้รับการรักษาตามมาตรฐานโดย กระบวนการวิจัยเป็นเพียงการสังเกตและติดตามผลการรักษาไปจนกระทั่งสิ้นสุดการรักษาใน โรงพยาบาล

ความรับผิดชอบของอาสาสมัครผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

เพื่อให้งานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จ ผู้ทำวิจัยใคร่ขอความความร่วมมือจากท่าน โดยจะ ขอให้ท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัยอย่างเคร่งครัด รวมทั้งแจ้งอาการผิดปกติต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นกับท่านระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัยให้ผู้ทำวิจัยได้รับทราบ

ความเสี่ยงที่เสี่ยงจากการเจาะเลือด

ในการเจาะเลือดจากปลายนิ้ว ท่านมีโอกาที่จะเกิดอาการเจ็บหรือเลือดออกได้เล็กน้อย และโอกาสที่จะเกิดการติดเชื้อบริเวณที่เจาะเลือดพบได้น้อยมาก หากท่านประสบปัญหาดังกล่าว ผู้ทำวิจัยยินดีจะรับผิดชอบค่าใช้จ่ายในการรักษาภาวะแทรกซ้อนจากการเจาะเลือดจากปลายนิ้ว

ความเสี่ยงที่ไม่ทราบแน่นอน

ท่านอาจเกิดอาการข้างเคียง หรือความไม่สบาย นอกเหนือจากที่ได้แสดงในเอกสารฉบับนี้ ซึ่งอาการข้างเคียงเหล่านี้เป็นอาการที่ไม่เคยพบมาก่อน เพื่อความปลอดภัยของท่าน ควรแจ้งผู้ทำวิจัย ให้ทราบทันทีเมื่อเกิดความผิดปกติใด ๆ เกิดขึ้น

หากท่านมีข้อสงสัยใด ๆ เกี่ยวกับความเสี่ยงที่อาจได้รับจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านสามารถสอบถามจากผู้ทำวิจัยได้ตลอดเวลา

หากมีการค้นพบข้อมูลใหม่ ๆ ที่อาจมีผลต่อความปลอดภัยของท่านในระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัย ผู้ทำวิจัยจะแจ้งให้ท่านทราบทันที เพื่อให้ท่านตัดสินใจว่าจะอยู่ในโครงการวิจัยต่อไป หรือจะขอถอนตัวออกจากการวิจัย

ประโยชน์ที่อาจได้รับ

การตรวจติดตามระดับแลคเตทอาจช่วยให้แพทย์ผู้ทำการรักษาสามารถประเมินผลการรักษาผู้ป่วยวิกฤตศัลยกรรมในระยะแรกที่รับเข้าหอผู้ป่วยวิกฤตศัลยกรรมได้ดีขึ้น เพื่อปรับการรักษาได้อย่างเหมาะสม รวมทั้งการพยากรณ์ผลการรักษาหากไม่สามารถทำให้ระดับค่าแลคเตทลดลงตามเกณฑ์ที่ตั้งไว้ได้ อย่างไรก็ตามท่านอาจไม่ได้ประโยชน์โดยตรงจากการศึกษานี้ แต่ผลการศึกษาจะเป็นประโยชน์ต่อแนวทางรักษาผู้ป่วยในอนาคต

วิธีการและรูปแบบการรักษาอื่น ๆ ซึ่งมีอยู่สำหรับอาสาสมัคร

ท่านไม่จำเป็นต้องเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เพื่อประโยชน์ในการรักษาโรคที่ท่านเป็นอยู่ เนื่องจากมีแนวทางการรักษาอื่น ๆ หลายแบบสำหรับรักษาโรคของท่านได้ ดังนั้นจึงควรปรึกษาแนวทางการรักษาวิธีอื่น ๆ กับแพทย์ผู้ให้การรักษาท่านก่อนตัดสินใจเข้าร่วมในการวิจัย

ข้อปฏิบัติของท่านขณะที่ร่วมในโครงการวิจัย

ขอให้ท่านปฏิบัติดังนี้

- ขอให้ท่านให้ข้อมูลทางการแพทย์ของท่านทั้งในอดีต และปัจจุบัน แก่ผู้ทำวิจัยด้วยความสัตย์จริง
- ขอให้ท่านแจ้งให้ผู้ทำวิจัยทราบความผิดปกติที่เกิดขึ้นระหว่างที่ท่านร่วมในโครงการวิจัย
- ขอให้ท่านงดการใช้ยาอื่นนอกเหนือจากที่แพทย์ผู้ให้การรักษาได้จัดให้ รวมถึงการรักษาอื่น ๆ เช่น การรักษาด้วยสมุนไพร การซื้อยาจากร้านขายยา
- ขอให้ท่านแจ้งให้ผู้ทำวิจัยทราบทันที หากท่านได้รับยาอื่นนอกเหนือจากยาที่ใช้ในการศึกษาตลอดระยะเวลาที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัย

อันตรายที่อาจเกิดขึ้นจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัยและความรับผิดชอบของผู้ทำวิจัย/

ผู้สนับสนุนการวิจัย

หากพบอันตรายที่เกิดขึ้นจากการเจาะเลือดปลายนิ้ว ท่านจะได้รับการรักษาอย่างเหมาะสมทันที และท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของทีมผู้ทำวิจัยแล้ว ผู้ทำวิจัยยินดีจะรับผิดชอบค่าใช้จ่ายในการรักษาภาวะแทรกซ้อนจากการเจาะเลือดดังกล่าว และการลงนามในเอกสารให้ความยินยอม ไม่ได้หมายความว่าท่านได้สละสิทธิ์ทางกฎหมายตามปกติที่ท่านพึงมี

ในกรณีที่ท่านได้รับอันตรายใด ๆ หรือต้องการข้อมูลเพิ่มเติมที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ท่านสามารถติดต่อกับผู้ทำวิจัยคือ พ.ต.ต. นพ.ธรรมศักดิ์ ทวีขศรี หมายเลขโทรศัพท์ 0816467599 ได้ตลอด 24 ชั่วโมง

ค่าใช้จ่ายของท่านในการเข้าร่วมการวิจัย

ท่านจะได้รับการตรวจระดับแลคเตทในเลือด 2 ครั้ง ในโครงการวิจัยจากผู้สนับสนุนการวิจัย โดยไม่ต้องเสียค่าใช้จ่าย

การเข้าร่วมและการสิ้นสุดการเข้าร่วมโครงการวิจัย

ท่านจะได้รับเชิญเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ตั้งแต่เริ่มเข้ามารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤตในช่วงหลังการผ่าตัดและติดตามไปจนกระทั่งสิ้นสุดการรักษาในโรงพยาบาลในครั้งนี้

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ หากท่านไม่สมัครใจจะเข้าร่วมการศึกษาแล้ว ท่านสามารถถอนตัวได้ตลอดเวลา การขอถอนตัวออกจากโครงการวิจัยจะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาโรคของท่านแต่อย่างใด

ผู้ทำวิจัยอาจถอนท่านออกจากโครงการวิจัย เพื่อเหตุผลด้านความปลอดภัยของท่าน หรือเมื่อผู้สนับสนุนการวิจัยยุติการดำเนินงานวิจัย หรือ ในกรณีดังต่อไปนี้

- ท่านไม่สามารถปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัย
- ท่านรับประทานยาที่ไม่อนุญาตให้ใช้ในการศึกษา
- ท่านตั้งครรภ์ระหว่างที่เข้าร่วมโครงการวิจัย

การปกป้องรักษาข้อมูลความลับของอาสาสมัคร

ข้อมูลนี้อาจนำไปสู่การเปิดเผยตัวท่าน จะได้รับการปกปิดและจะไม่เปิดเผยแก่สาธารณชน ในกรณีที่ผลการวิจัยได้รับการตีพิมพ์ ชื่อและที่อยู่ของท่านจะต้องได้รับการปกปิดอยู่เสมอ โดยจะใช้เฉพาะรหัสประจำโครงการวิจัยของท่าน

จากการลงนามยินยอมของท่านผู้ทำวิจัย และผู้สนับสนุนการวิจัยสามารถเข้าไปตรวจสอบบันทึกข้อมูลทางการแพทย์ของท่านได้แม้จะสิ้นสุดโครงการวิจัยแล้วก็ตาม หากท่านต้องการยกเลิกการให้สิทธิ์ดังกล่าว ท่านสามารถแจ้ง หรือเขียนบันทึกขอยกเลิกการให้คำยินยอม โดยส่งไปที่ พ.ต.ต. นพ.ธรรมศักดิ์ ทวีขศรี ฝายวิสิษฐวิทยา ตึกสิรินธรชั้น4 รพ.จุฬาลงกรณ์ 1873 ถนนพระราม 4 เขตปทุมวัน กรุงเทพมหานคร 10330

หากท่านขอยกเลิกการให้คำยินยอมหลังจากที่ท่านได้เข้าร่วมโครงการวิจัยแล้ว ข้อมูลส่วนตัวของท่านจะไม่ถูกบันทึกเพิ่มเติม อย่างไรก็ตามข้อมูลอื่น ๆ ของท่านอาจถูกนำมาใช้เพื่อประเมินผลการวิจัย และท่านจะไม่สามารถกลับมาเข้าร่วมในโครงการนี้ได้อีก ทั้งนี้เนื่องจากข้อมูลของท่านที่จำเป็นสำหรับใช้เพื่อการวิจัยไม่ได้ถูกบันทึก

จากการลงนามยินยอมของท่านแพทย์ผู้ทำวิจัยสามารถบอกรายละเอียดของท่านที่เกี่ยวข้องกับการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ให้แก่แพทย์ผู้รักษาท่านได้

การจัดการกับตัวอย่างชีวภาพที่เหลือ

ตัวอย่างเลือดที่เหลือจากการวิจัย ผู้วิจัยจะจัดการทำลายตามวิธีมาตรฐานทันทีที่เสร็จสิ้นการวิจัย

สิทธิของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

ในฐานะที่ท่านเป็นผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะมีสิทธิดังต่อไปนี้

1. ท่านจะได้รับทราบถึงลักษณะและวัตถุประสงค์ของการวิจัยในครั้งนี้
2. ท่านจะได้รับการอธิบายเกี่ยวกับระเบียบวิธีการของการวิจัยทางการแพทย์ รวมถึงท่านจะได้รับการอธิบายถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่จะได้รับจากการวิจัย
3. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงประโยชน์ที่ท่านอาจจะได้รับจากการวิจัย
4. ท่านจะได้รับการเปิดเผยถึงทางเลือกในการรักษาด้วยวิธีอื่น รวมทั้งประโยชน์และความเสี่ยงที่ท่านอาจได้รับ
5. ท่านจะได้รับทราบแนวทางในการรักษา ในกรณีที่พบโรคแทรกซ้อนภายหลังการเข้าร่วมในโครงการวิจัย
6. ท่านจะมีโอกาสได้ซักถามเกี่ยวกับงานวิจัยหรือขั้นตอนที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย
7. ท่านจะได้รับทราบว่ากรยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านสามารถถอนตัวจากโครงการเมื่อไรก็ได้ โดยผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยสามารถถอนตัวจากโครงการโดยไม่ได้รับผลกระทบใด ๆ ทั้งสิ้น
8. ท่านจะได้รับเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยและสำเนาเอกสารใบยินยอมที่มีทั้งลายเซ็นและวันที่เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้
9. ท่านมีสิทธิในการตัดสินใจว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยหรือไม่ก็ได้ โดยปราศจากการใช้อิทธิพลบังคับข่มขู่ หรือการหลอกลวง

หากท่านไม่ได้รับการชดเชยอันควรต่อการบาดเจ็บหรือเจ็บป่วยที่เกิดขึ้นโดยตรงจากการวิจัย หรือท่านไม่ได้รับการปฏิบัติตามที่ปรากฏในเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในการวิจัย ท่านสามารถร้องเรียนได้ที่ คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตึกอำนวยการชั้น 3 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 โทร 0-2256-4493 ต่อ 14, 15 ในเวลาราชการ

ขอขอบคุณในการร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้

พ.ต.ต.นพ.ธรรมศักดิ์ ทวีขศรี

Consent form

การวิจัยเรื่อง การศึกษาเปรียบเทียบอัตราการเสียชีวิตภายในโรงพยาบาลของผู้ป่วยศัลยกรรมที่มีความเสี่ยงสูงระหว่างกลุ่มที่ไม่สามารถลดระดับค่าแลคเตทในเลือดช่วง 12 ชั่วโมงแรกของการเข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยหนักเปรียบเทียบกับกลุ่มที่สามารถลดระดับค่าแลคเตทในเลือดได้

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว

.....
ที่อยู่.....

ได้อ่านรายละเอียดจากเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยวิจัยที่แนบมาฉบับวันที่

..... และข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับสำเนาเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้ลงนาม และ วันที่ พร้อมด้วยเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ทั้งนี้ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการทำวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัย และแนวทางรักษาโดยวิธีอื่นอย่างละเอียด ข้าพเจ้ามีเวลาและโอกาสเพียงพอในการซักถามข้อสงสัยจนมีความเข้าใจอย่างดีแล้ว โดยผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่าง ๆ ด้วยความเต็มใจไม่ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้ารับทราบจากผู้วิจัยว่าหากเกิดอันตรายใด ๆ จากการวิจัยดังกล่าว ข้าพเจ้าจะได้รับการรักษาพยาบาลโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผล และการบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้ จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่น ๆ ที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะเมื่อได้รับการยินยอมจากข้าพเจ้าเท่านั้น บุคคลอื่นในนามของบริษัทผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน อาจได้รับอนุญาตให้เข้ามาตรวจสอบและประมวลผลข้อมูลของข้าพเจ้า ทั้งนี้จะต้องกระทำไปเพื่อวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูลเท่านั้น โดยการตกลงที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้ข้าพเจ้าได้ให้คำยินยอมที่จะให้มีการตรวจสอบข้อมูลประวัติทางการแพทย์ของข้าพเจ้าได้

ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บข้อมูลใด ๆ เพิ่มเติม หลังจากที่ข้าพเจ้าขอยกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัยและต้องการให้ทำลายเอกสารและ/หรือ ตัวอย่างที่ใช้ตรวจสอบทั้งหมดที่สามารถสืบค้นถึงตัวข้าพเจ้าได้

ข้าพเจ้าเข้าใจว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิ์ที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าและสามารถยกเลิกการให้สิทธิในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าได้ โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัยรับทราบ

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ของข้าพเจ้าที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อ จะผ่านกระบวนการต่าง ๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในแบบบันทึกและในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การวิเคราะห์ และการรายงานข้อมูลเพื่อวัตถุประสงค์ทางการวิชาการรวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ในอนาคตหรือการวิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์ เท่านั้น

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นและมีความเข้าใจดีทุกประการแล้ว ยินดีเข้าร่วมในการวิจัยด้วยความเต็มใจ จึงได้ลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมนี้

.....ลงนามผู้ให้ความยินยอม
(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง
วันที่เดือน.....พ.ศ.....

การจัดการกับตัวอย่างทางชีวภาพ

มีแต่ไม่มีการขอเก็บ

.....ลงนามผู้ให้ความยินยอม
(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง
วันที่เดือน.....พ.ศ.....

หากอาสาสมัครไม่สามารถให้ความยินยอมได้ด้วยตัวเองจึงขอความยินยอมจากผู้ดูแล/ผู้แทนอาสาสมัคร

.....ลงนามผู้ดูแล/ผู้แทน
 อาสาสมัคร
 (.....) ชื่อผู้ดูแล/ผู้แทนอาสาสมัคร
 ตัวบรรจง
 วันที่เดือน.....พ.ศ.....

การจัดการกับตัวอย่างทางชีวภาพ

มีแต่ไม่มีการขอเก็บ

.....ลงนามผู้ดูแล/ผู้แทนอาสาสมัคร
 (.....) ชื่อผู้ดูแล/ผู้แทนอาสาสมัคร
 ตัวบรรจง
 วันที่เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการไม่พึงประสงค์หรือความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด ให้ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยตามนามข้างต้นได้ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามลงในเอกสารแสดงความยินยอมด้วยความเต็มใจ

.....ลงนามผู้ทำวิจัย
 (.....) ชื่อผู้ทำวิจัย ตัวบรรจง
 วันที่เดือน.....พ.ศ.....

.....ลงนามพยาน
 (.....) ชื่อพยาน ตัวบรรจง
 วันที่เดือน.....พ.ศ.....

Case Record Form

Part A: ข้อมูลพื้นฐาน

1. เพศ 1. ชาย 2. หญิง

2. อายุ ปี

3. น้ำหนัก กิโลกรัม

4. ส่วนสูง เซ็นติเมตร

5. Indication for SICU admission

- 1. Previous severe cardiorespiratory illness
- 2. Extensive ablative surgery planned for carcinoma
- 3. multiple trauma
- 4. Massive acute blood loss
- 5. Age >70y and evidence of limited physiological reserve of ≥ 1 vital organ
- 6. Shock, MAP <60 mm Hg, CVP <15 cmH₂O, and urine output <20 ml/h
- 7. Acute abdominal event with hemodynamic instability
- 8. Late-stage vascular disease involving aortic disease

Part B: Initial admission details

6. Underlying diseases (เลือกได้มากกว่า1ข้อ)

- 1. Hypertension 2. CAD 3. CHF
- 4. Previous stroke 5. Other cardiovascular disease 6. DM
- 7. Asthma 8. COPD 9. Other respiratory disease
- 10. Cirrhosis 11. Chronic kidney disease 12. None

7. Emergency surgery yes no

8. Suspected or confirmed infection yes no

9. Current use of vasopressor (within the first 12-hour) yes no

10. Mechanical ventilation (within the first 12-hour) yes no

11. 0-hour lactate level .mmol/L

12. 12-hour lactate level .mmol/L

13. Lactate clearance yes no

Part C: Outcomes

14. SICU length of stay วัน

15. Hospital length of stay วัน

16. Dead 1.no 2.yes; in SICU 3.yes; in ward

Part D: SOFA score

SOFA score	0	1	2	3	4
Respiration					
PaO ₂ /FIO ₂ (mmHg)	>400	<400	<300	<200	<100
SaO ₂ /FIO ₂		221-301	142-220	67-141	<67
Coagulation					
Platelets 10 ³ /mm ³	>150	<150	<100	<50	<20
Liver					
Bilirubin (mg/dL)	<1.2	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12.0
Cardiovascular					
Hypotension	No hypotension	MAP <70	Dopamine </=5 or dobutamine (any)	Dopamine >5 or norepinephrine </=0.1	Dopamine >15 or norepinephrine >0.1
CNS					
Glasgow Coma Score	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal					
Creatinine (mg/dL) or urine output (mL/d)	<1.2	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9 or <500	>5.0 or <200



VITA

Name: Thammasak Thawitsri

Date of birth: November 12th, 1969

Place of birth: Bangkok, Thailand

Educational credentials:

- 1993: MD, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand

- 1999: Diploma of the Thai Board of Anesthesiology, King Chulalongkorn Memorial Hospital, Bangkok, Thailand

- 2006: Diploma of the Thai Board of Critical Care Medicine, King Chulalongkorn Memorial Hospital, Bangkok, Thailand

Work experiences:

1993-1996: Emergency room physician, Police General Hospital, Bangkok, Thailand

1999-2003: Anesthesiologist, Police General Hospital, Bangkok, Thailand

Specialty: Anesthesiologist and Intensivist

Current position: Instructor, Department of Anesthesiology, King Chulalongkorn Memorial Hospital, Thai Red Cross Society, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand

Areas of interest: Sepsis resuscitation, Cardiovascular monitoring, Sedation in ICU

Email: thawitsri@gmail.com

Publications:

1. Chittawatanarat K, Morakul S, Thawitsri T; Thai Society of Critical Care Medicine Study Group. Non-cardiopulmonary monitoring in Thai-ICU (ICU-RESOURCE I study). *J Med Assoc Thai.* 2014 Jan; 97 Suppl 1:S31-7.
2. Chittawatanarat K, Chaiwat O, Morakul S, Pipanmekaporn T, Thawitsri T, Wacharasint P, et al. A multi-center Thai university-based surgical intensive care units study (THAI-SICU study): methodology and ICU characteristics. *J Med Assoc Thai.* 2014 Jan; 97 Suppl 1:S45-54.
3. Champunot R, Thawitsri T, Kamsawang N, Sirichote V, Nopmaneejumruslers C. Cost effectiveness analysis of an initial ICU admission as compared to a delayed ICU admission in patients with severe sepsis or in septic shock. *J Med Assoc Thai.* 2014 Jan; 97 Suppl 1:S102-7.
4. Pipanmekaporn T, Chittawatanarat K, Chaiwat O, Thawitsri T, Wacharasint P, Kongsayreepong S; THAI-SICU Study Group. Incidence and risk factors of delirium in multi-center Thai surgical intensive care units: a prospective cohort study. *J Intensive Care.* 2015 Dec 2; 3:53. doi: 10.1186/s40560-015-0118-z. eCollection 2015.

