IMMUNOMODULATION EFFECT OF REGIONAL CITRATE ANTICOAGULATION IN ACUTE KIDNEY INJURY REQUIRING CONTINUOUS RENAL REPLACEMENT THERAPY

Miss Sasipha Tachaboon

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.

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science Program in Medical Science
Faculty of Medicine
Chulalongkorn University
Academic Year 2014

Copyright of Chulalongkorn University

ผลทางด้านอิมมูโนโลยีจากการใช้ซิเตรทเป็นสารกันเลือดแข็งตัวเฉพาะที่ในภาวะไตวายเฉียบพลันซึ่งได้รับรักษาโดยการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง

นางสาวศศิภา เตชะบูรณ์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาวิทยาศาสตร์การแพทย์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2557
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

หัวข้อวิทยานิพนธ์	ผลทางด้านอิมมูโนโลยีจากการใช้ซิเตรทเป็นสารกันเลือดแข็งตัวเฉพาะที่ในภาวะไตวายเฉียบพลันซึ่งได้รับรักษาโดยการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง
โดย	นางสาวศศิภา เตชะบูรณ์
สาขาวิชา	วิทยาศาสตร์การแพทย์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	นายแพทย์ณัฐชัย ศรีสวัสดิ์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ขจร ตีรณธนากุล

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้นับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญามหาบัณฑิต

.....คณบดีคณะแพทยศาสตร์

(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์โศภณ นภาธร)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....ประธานกรรมการ

(ศาสตราจารย์ ดร. แพทย์หญิงวิไล ชินธเนศ)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

(นายแพทย์ณัฐชัย ศรีสวัสดิ์)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ขจร ตีรณธนากุล)

.....กรรมการ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. นายแพทย์อมรพันธุ์ เสรีมาศพันธุ์)

.....กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย

(เรืออากาศเอกอนันต์ เชื้อสุวรรณ)

ศศิภา เตชะบูรณ์ : ผลทางด้านอิมมูโนโลยีจากการใช้ซิเตรทเป็นสารกันเลือดแข็งตัวเฉพาะที่ในภาวะไตวายเฉียบพลันซึ่งได้รับรักษาโดยการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง (IMMUNOMODULATION EFFECT OF REGIONAL CITRATE ANTICOAGULATION IN ACUTE KIDNEY INJURY REQUIRING CONTINUOUS RENAL REPLACEMENT THERAPY) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก: นพ.ณัฐชัย ศรีสวัสดิ์, อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม: ผศ. นพ.ขจร ตีรณธนากุล, 80 หน้า.

ที่มา ภาวะไตวายเฉียบพลัน เป็นภาวะที่พบบ่อยในผู้ป่วยวิกฤต เป็นภาวะที่เกิดจากการสูญเสียความสามารถทำงานไตอย่างฉับพลันในการขจัดของเสีย นอกจากนี้ยังพบอุบัติการณ์และอัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มมากขึ้น วิธีในการรักษาผู้ป่วยภาวะไตวายเฉียบพลันรุนแรงที่อยู่ในภาวะวิกฤต คือ การบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง ซึ่งการใช้ซิเตรทเฉพาะที่อาจมีผลต่อพยาธิสภาพการทำงานของภูมิคุ้มกัน พร้อมทั้งอาจลดอัตราการเสียชีวิตได้ โดยงานวิจัยนี้ต้องการศึกษาการเปลี่ยนแปลงทางด้านอิมมูโนโลยีในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันที่ใช้สารซิเตรทเฉพาะที่เป็นสารกันเลือดแข็งตัวในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันรุนแรงที่จำเป็นต้องด้รับการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่องโดยอาศัยตัวชี้วัดทางชีวภาพ

วัสดุและวิธีการ การวิจัยเชิงทดลองติดตามดูแบบสุ่มและมีกลุ่มตัวอย่างเปรียบเทียบในผู้ป่วยทั้งหมด 30 คน แบ่งเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มที่ใช้ซิเตรทเฉพาะที่และกลุ่มที่ไม่ใช้ซิเตรทเฉพาะที่ ตรวจวัดการเปลี่ยนแปลงทางด้านอิมมูโนโลยีโดยใช้ตัวชี้วัดทางชีวภาพ คือ CD11b, HLA-DR , C3a, C5a และ PAI-1 ที่เวลาก่อนทำ, ชั่วโมงที่ 6 และชั่วโมงที่ 24

ผลการศึกษา ข้อมูลพื้นฐานทางคลินิคไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยสาเหตุส่วนใหญ่พบจากการติดเชื้อ เมื่อตรวจวัดระดับตัวชี้วัดทางชีวภาพ โดยเปรียบเทียบร้อยละการเปลี่ยนแปลงระหว่าง 2 กลุ่ม พบการเปลี่ยนแปลงที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในชั่วโมงที่ 24 คือ CD11b, HLA-DR และ PAI-1 ส่วน C3a และ c5a พบแนวโน้มลดลงทั้ง 2 กลุ่มแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

สรุป การใช้ซิเตรทเป็นสารกันเลือดแข็งตัวในการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง แสดงถึงการเปลี่ยนแปลงทางด้านอิมมูโนโลยีไปในมางที่ดีผลดีต่อภาวะไตวายเฉียบพลันที่เกิดจากการติดเชื้อและสามารถลดการอักเสบในร่างกาย

สาขาวิชา วิทยาศาสตร์การแพทย์ ลายมือชื่อนิสิต .....

ปีการศึกษา 2557 ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก .....

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาร่วม .....

5574164330 : MAJOR MEDICAL SCIENCE
KEYWORDS: ACUTE KIDNEY INJURY / CONTINUOUS RENAL REPLACEMENT THERAPY / REGIONAL CITRATE ANTICOAGULATION

SASIPHA TACHABOON: IMMUNOMODULATION EFFECT OF REGIONAL CITRATE ANTICOAGULATION IN ACUTE KIDNEY INJURY REQUIRING CONTINUOUS RENAL REPLACEMENT THERAPY. ADVISOR: NATTACHAI SRISAWAT, M.D., CO-ADVISOR: ASST. PROF. KHAJOHN TIRANATHANAGUL, M.D.{, 80 pp.

Background Acute Kidney Injury (AKI) is a common health problem in intensive care unit (ICU). AKI can also lead to increased risk of mortality in critically ill patients. Continuous Renal Replacement Therapy (CRRT) is considered as a treatment for severe AKI patients who requires renal support from recommendation. Regional citrate anticoagulation (RCA) is an option anti-coagulation for CRRT. RCA affects the immunomodulation associated with cell functions improving survival. The aim of the study was assess effect of RCA in immune response in patients with AKI undergoing CRRT.

Methods This prospective randomized controlled trial was performed of thirty AKI patients requiring CRRT and randomized into two groups of RCA and control. Samples were collected to measure CD11b, HLA-DR, C3a, C5a and PAI-1 at initiation, the 6 hours and the 24 hours during CRRT and follow up.

Results The demographic data and baseline are not different in both groups. RCA group significantly results in percentage of the reduction at 24 hours in CD11b, concordantly with HLA-DR and PAI-1. Other biomarkers including c3a and c5a are not significant.

Conclusions RCA in CRRT could reduce the inflammatory effects of the immune system and mortality rate and provides potential benefits for CRRT in AKI.

Field of Study: Medical Science	Student's Signature .....
Academic Year: 2014	Advisor's Signature .....
	Co-Advisor's Signature .....

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณคณาจารย์ แพทย์ประจำบ้านต่อยอด หน่วยโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ พยาบาลและเจ้าหน้าที่ประจำหอผู้ป่วยวิกฤตทั้ง 5 แห่ง ที่มีส่วนร่วมทำให้งานวิจัยนี้เสร็จสมบูรณ์

ทุนวิจัยรัชฎาภิเษกสมโภช รหัสทุน RA 57/038 คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ทุนอุดหนุนการวิจัยประเภทบัณฑิตศึกษา ประจำปี 2557 สำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ (วช.)

ศูนย์วิจัยคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย (Chula MRC) แนะนำการใช้เครื่องมือในการทำวิจัย

ศูนย์ความเป็นเลิศทางการแพทย์ด้านโรคไตในภาวะวิกฤต แห่งโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์สภากาชาดไทยที่ให้ความร่วมมือและสนับสนุนการทำงานเป็นอย่างดี

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย ..... ง

บทคัดย่อภาษาอังกฤษ ..... จ

กิตติกรรมประกาศ ..... ฉ

สารบัญ ..... ช

บทที่ 1 1

ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย 1

วัตถุประสงค์หลัก 2

กรอบแนวความคิดในการวิจัย 2

ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย 3

วิธีดำเนินการวิจัย 3

ระยะเวลาดำเนินการวิจัย 3

บทที่ 2 4

ภาวะไตวายเฉียบพลัน 4

เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะไตวายเฉียบพลัน 5

สาเหตุของการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน 5

การเปลี่ยนแปลงทางด้านอิมมูโนโลยีในภาวะไตวายเฉียบพลัน 7

การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันกับระบบของการแข็งตัวของเลือดในภาวะไตวายเฉียบพลัน 16

การบำบัดทดแทนไต (renal replacement therapy, RRT) 18

การรักษาทดแทนไตแบบไม่ต่อเนื่อง (intermittent) 18

การรักษาทดแทนไตแบบต่อเนื่อง (continuous renal replacement therapy, CRRT) 18

หลักการและรายละเอียดของวิธีการบำบัดรักษาทดแทนไตแบบต่อเนื่อง 20

Continuous venovenous hemofiltration (CVVH) 20

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

หน้า

Continuous Venovenous Hemodialysis (CVVHD) 21
Continuous Venovenous Hemodiafiltration (CVVHDF) 22
ขบวนการแข็งตัวของเลือดในระหว่างการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง 22
ความสำคัญทางคลินิกของตัวชี้วัดทางชีวภาพในระบบภูมิคุ้มกันในภาวะไตวายเฉียบพลัน 32
บทที่ 3 36
บทที่ 4 41
บทที่ 5 52
รายการอ้างอิง 54
ภาคผนวก ก 62
ภาคผนวก ข 71
ภาคผนวก ค 77
ภาคผนวก ง 78
ภาคผนวก จ 79
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์ 80

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

สารบัญตาราง

ตารางที่ 1 แสดงเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะไตวายเฉียบพลันของ KDIGO..... 5

ตารางที่ 2 แสดงผลการเปรียบเทียบระหว่างการใช้เฮพารินและซิเตรทเฉพาะที่ 28

ตารางที่ 3 แสดงผลงานวิจัยเกี่ยวกับการใช้ซิเตรทเฉพาะที่ผ่านมา 31

ตารางที่ 4 แสดงลักษณะพื้นฐานทางคลินิกของอาสาสมัครทั้ง 30 ราย..... 41

ตารางที่ 5 แสดงการติดตามผลการรักษาใน 28 วัน เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มใช้และไม่ใช้ซิเตรท ... 51

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

สารบัญรูปภาพ

รูปที่ 1 จากการศึกษาของ Ympa และคณะ แสดงอัตราการเสียชีวิตผู้ป่วยในภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยวิกฤต ระหว่างปี 1956-2003 4

รูปที่ 2 กลไกของภาวะไตวายเฉียบพลัน (Acute Kidney Injury) 7

รูปที่ 3 แสดงการทำงานของระบบภูมิคุ้นกันทั้ง 2 แบบ 13

รูปที่ 4 แสดงทฤษฎีของการเกิดภาวะ sepsis 15

รูปที่ 5 แผนภาพแสดงความสัมพันธ์ของภาวะ DIC กับการติดเชื้อ 17

รูปที่ 6 แสดงชนิดของวิธีการรักษาบำบัดทดแทนไต (Renal Replacement Modalities for Acute Kidney Injury 19

รูปที่ 7 แสดงหลักการของ continuous venovenous hemofiltration. 20

รูปที่ 8 แสดงหลักการทำงานของ CVVHD 21

รูปที่ 9แสดงหลักการทำงานของ CVVHDF 22

รูปที่ 10 แสดงขบวนการแข็งตัวของเลือดในระหว่างการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง 23

รูปที่ 11 แสดงการทำงานของสารกันเลือดแข็งแต่ละชนิดในการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง 24

รูปที่ 12 แสดงการทำงานของซิเตรทเฉพาะที่ 26

รูปที่ 13 แสดงการต่อวงจรการใช้ซิเตรทเฉพาะที่ในวงจรบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง 27

รูปที่ 14 แสดงความสัมพันธ์ของตัวชี้วัดทางชีวภาพกับการอักเสบในภาวะไตวายเฉียบพลัน 32

รูปที่ 15 ตารางแสดงความหน้าที่ของระบบคอมพลีเมนท์ 34

รูปที่ 16 แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง PAI-1 กับภาวะติดเชื้อ 35

รูปที่ 17 แสดงการใช้งานและติดตามการรักษาของการใช้ซิเตรทเป็นสารกันเลือดแข็งเฉพาะที่ 39

รูปที่ 18 ร้อยละของการแสดงออก CD11b เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ใช้และไม่ใช้ซิเตรท 44

รูปที่ 19 ร้อยละของการเปลี่ยนแปลง CD11b ระหว่างจุดเริ่มต้นการบำบัดทดแทนไตและชั่วโมงที่ 6 (0-6 hours) และระหว่างจุดเริ่มต้นการบำบัดทดแทนไตและชั่วโมงที่ 24 (0-24 hours) 45

รูปที่ 20 ร้อยละของการแสดงออก HLA-DR เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ใช้และไม่ใช้ซิเตรท 45

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

รูปที่ 21 ร้อยละของการเปลี่ยนแปลง HLA DR ระหว่างจุดเริ่มต้นการบำบัดทดแทนไตและชั่วโมงที่ 6 (0-6 hours) และระหว่างจุดเริ่มต้นการบำบัดทดแทนไตและชั่วโมงที่ 24 (0-24 hours) 46

รูปที่ 22 ร้อยละของการแสดงออก C3a เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ใช้และไม่ใช้ซิเตรท..... 47

รูปที่ 23 ร้อยละของการเปลี่ยนแปลง C3a ระหว่างจุดเริ่มต้นการบำบัดทดแทนไตและชั่วโมงที่ 6 (0-6 hours) และระหว่างจุดเริ่มต้นการบำบัดทดแทนไตและชั่วโมงที่ 24 (0-24 hours)..... 48

รูปที่ 24 ร้อยละของการแสดงออก C5a เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ใช้และไม่ใช้ซิเตรท..... 48

รูปที่ 25 ร้อยละของการเปลี่ยนแปลง C5a ระหว่างจุดเริ่มต้นการบำบัดทดแทนไตและชั่วโมงที่ 6 (0-6 hours) และระหว่างจุดเริ่มต้นการบำบัดทดแทนไตและชั่วโมงที่ 24 (0-24 hours)..... 49

รูปที่ 26 ร้อยละของการแสดงออก PAI-1 เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ใช้และไม่ใช้ซิเตรท..... 50

รูปที่ 27 ร้อยละของการเปลี่ยนแปลง PAI-1 ระหว่างจุดเริ่มต้นการบำบัดทดแทนไตและชั่วโมงที่ 6 (0-6 hours) และระหว่างจุดเริ่มต้นการบำบัดทดแทนไตและชั่วโมงที่ 24 (0-24 hours)..... 50

รูปที่ 28 อัตราการรอดชีวิตภายใน 28 วันหลังจากเริ่มบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง..... 51

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

บทที่ 1

บทนำ

ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย

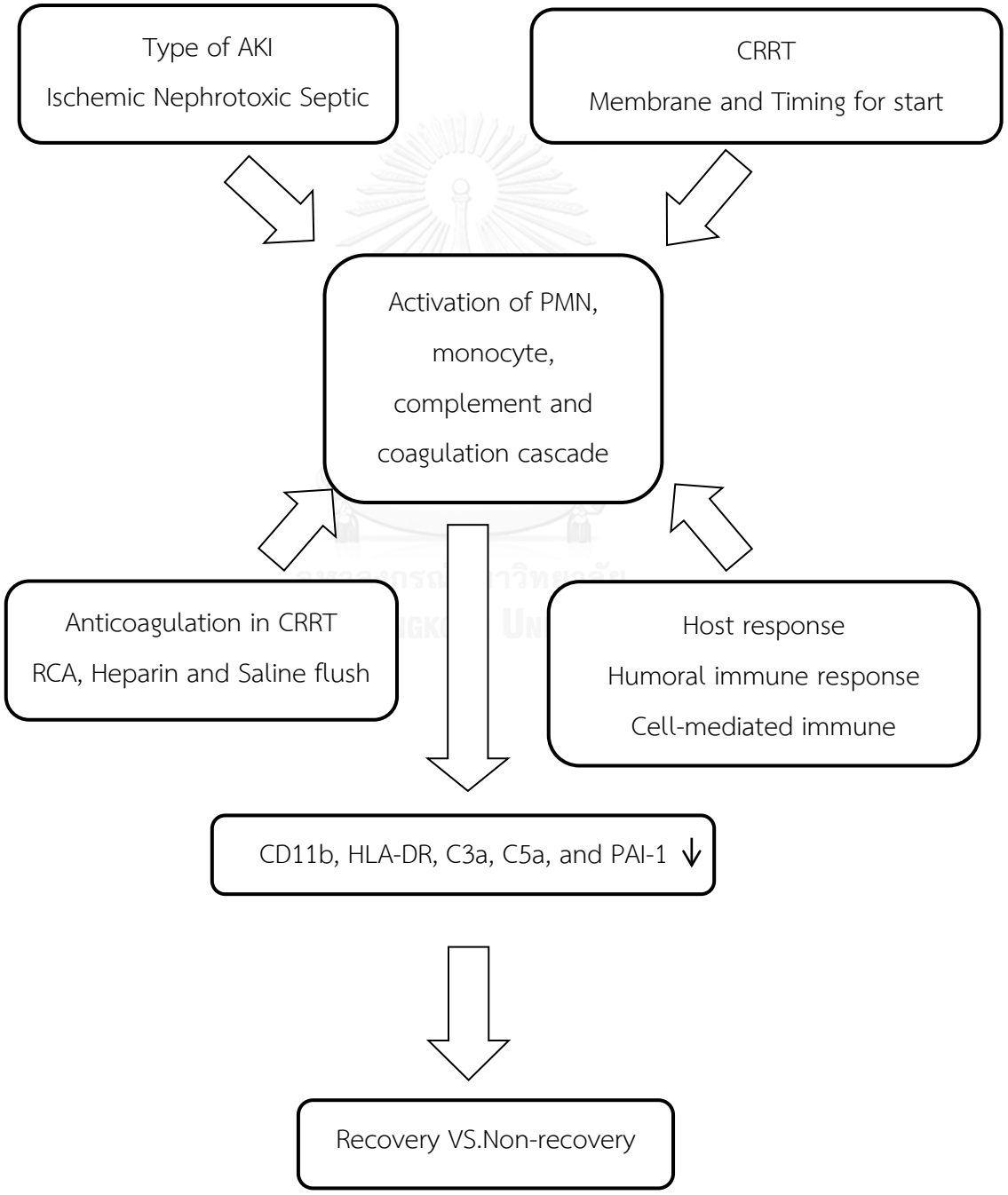
ภาวะไตวายเฉียบพลัน (acute kidney injury) เกิดจากการสูญเสียความสามารถในการทำงานของไตอย่างฉับพลันในการขจัดของเสียภายในระยะเวลาเป็นชั่วโมงหรือสัปดาห์ ทำให้เกิดการสะสม nitrogenous waste products ต่างๆในเลือดเช่น ยูเรียและครีเอตินีน รวมทั้งการสูญเสียความสามารถในการควบคุมสารน้ำ และ อิเล็คโทรไลต์ ผลที่ตามมาจากภาวะไตวายเฉียบพลัน ที่พบได้บ่อย เช่น volume overload, metabolic acidosis, hyperkalemia, hypo-hypernatremia สามารถพบได้บ่อยในผู้ป่วยวิกฤต ทำให้ผู้ป่วยมีอัตราการตายเพิ่มมากขึ้น ซึ่งผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยวิกฤตที่พบร่วมกับอาการติดเชื้อ (sepsis) อัตราการตายสูงถึง 50-60%การรักษาผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันมีวัตถุประสงค์หลัก คือ การกำจัดสาเหตุที่ทำให้เกิดภาวะไตวายและการรักษาแบบประคับประคอง (supportive therapy) เพื่อลดปริมาณของเสียในร่างกายรักษาหน้าที่ของไตไม่ให้เสียเพิ่มขึ้นการรักษาด้วยยาพร้อมกับปฏิบัติตามแพทย์ไม่เพียงพอที่จะแก้ไขความผิดปกติที่เกิดขึ้นทั้งนั้นพบว่ามีภาวะที่เกิดร่วมในผู้ป่วยภาวะไตวายเฉียบพลัน คือ การติดเชื้อซึ่งมีความสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงทางด้านภูมิคุ้มกันในร่างกายการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง(continuous renal replacement therapy, CRRT) เป็นวิธีที่นิยมใช้มากที่สุดในผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะวิกฤตโดยเลือดของผู้ป่วยจะมีการฟอกอย่างต่อเนื่องภายในวงจร เพื่อป้องกันการอุดตันในระหว่างที่มีการฟอกเลือด การใช้ซิเตรทเป็นสารป้องกันการแข็งตัวของเลือด มีคุณสมบัติจับกับ ionized calcium เมื่อระดับ ionized calcium ลดลงแล้วมีผลต่อการหลั่งสารสื่อกลางการอักเสบและไซโตไคน์ ทำให้ยับยั้งการกระตุ้นภายในเซลล์ของเม็ดเลือดขาว รักษาสมดุลในระบบภูมิคุ้มกันยังไม่เคยมีการศึกษาผลกระทบความสัมพันธ์ของระบบภูมิคุ้มกันกับการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง หากผลของซิเตรททำให้ร่างกายมีการอักเสบลดลง อาการแทรกซ้อนต่างๆในร่างกายดีขึ้น ดังนั้นเป้าหมายของการพัฒนาพร้อมกับปรับปรุงวิธีการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่องเพื่อให้มีประสิทธิภาพในการรักษา

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

วัตถุประสงค์หลัก

เพื่อศึกษาการเปลี่ยนแปลงทางด้านอิมมูโนโลยีโดยอาศัยตัวชี้วัดทางชีวภาพคือ CD11b, HLA-DR, C3a, C5a และ PAI-1 ในผู้ป่วยไตวายฉับพลันที่ใช้สารกันเลือดแข็งตัวในการให้การบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง

กรอบแนวความคิดในการวิจัย



ขอบเขตของการวิจัย

กลุ่มผู้ป่วยภาวะไตวายเฉียบพลันที่มีอาการติดเชื้อได้รับวิธีรักษาด้วยการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง

ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย

ทำให้ทราบถึงข้อมูลของการเปลี่ยนแปลงทางด้านอิมมูโนโลยีในผู้ป่วยภาวะไตวายเฉียบพลันที่มีอาการติดเชื้อด้วยวิธีการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง ที่ส่งผลต่อกลไกการเปลี่ยนแปลงภายในร่างกายและความปลอดภัยในการใช้ซิเตรทเฉพาะที่ เพื่อการวินิจฉัยที่ถูกต้อง รวดเร็ว และเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย

วิธีดำเนินการวิจัย

การวิจัยเชิงทดลองติดตามดูแบบสุ่มและมีกลุ่มตัวอย่างเปรียบเทียบ (Prospective randomized controlled trial)ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะไตวายเฉียบพลันและได้รับการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่องโดยแบ่งเป็นกลุ่มที่ใช้ซิเตรทเฉพาะที่ และกลุ่มที่ไม่ใช้ซิเตรทเฉพาะที่ ใช้วิธีการทดลองแบบสุ่มในบล็อคสมบูรณ์ (Block randomization) โดยใช้บล็อคละ 4 ในแต่ละบล็อค จนครบ 30 คน เก็บตัวอย่างเลือดทั้งหมด 3 เวลา คือ เริ่มทำ ชั่วโมงที่ 6 และ ชั่วโมงที่ 24 เพื่อนำไปตรวจวัดระดับการเปลี่ยนแปลงทางด้านภูมิคุ้มกัน เก็บข้อมูลรายละเอียดใน Clinical Record Form และติดตามรักษาภายใน 28 วัน

ระยะเวลาดำเนินการวิจัย

ที่	ขั้นตอนการดำเนินงาน	ระยะเวลา : เดือน											
		2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
1	ศึกษาและรวบรวมข้อมูล	←	→										
2	วางแผนขั้นตอนการดำเนินงาน		←	→									
3	ดำเนินการคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างและศึกษา			←						→			
4	การทดลองทางห้องปฏิบัติการ				←					→			
5	การบันทึกผลและรวบรวมข้อมูลสรุปผล								←	→			
6	การวิเคราะห์ผล									←	→		
7	การเขียนรายงานการวิจัย											←	→

ระยะเวลาดำเนินงาน มิถุนายน 2556 – มิถุนายน 2558

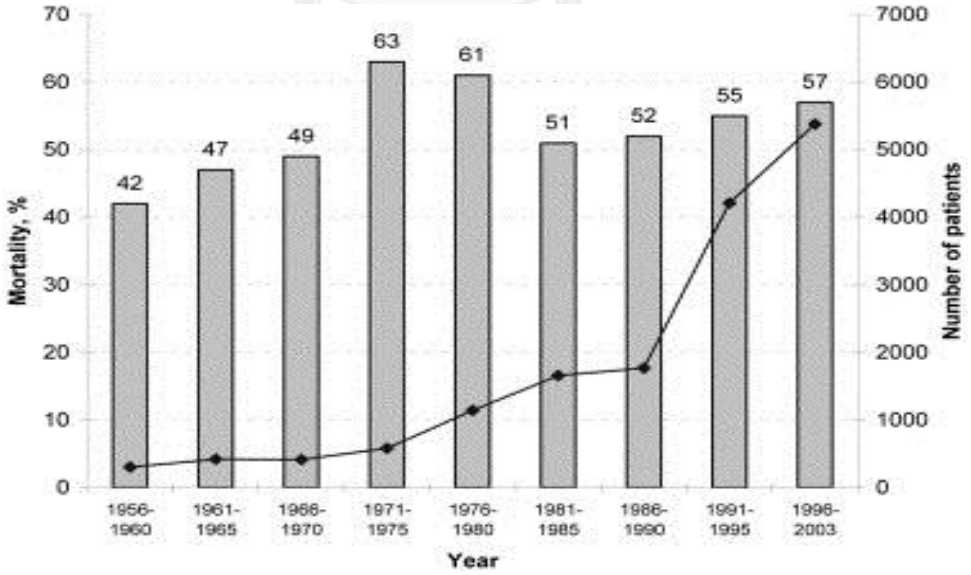
บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ภาวะไตวายเฉียบพลัน (Acute Kidney Injury, AKI)

ภาวะไตวายฉับพลัน (acute kidney injury) เกิดจากการสูญเสียความสามารถในการทำงานของไตอย่างฉับพลันในการขจัดของเสียภายในระยะเวลาเป็นชั่วโมงหรือสัปดาห์ ทำให้เกิดการสะสม nitrogenous waste products ต่างๆ ในเลือดเช่น ureaและ creatinine รวมทั้งการสูญเสียความสามารถในการควบคุมสารน้ำ และ electrolyte ผลที่ตามมาจากภาวะไตวายฉับพลัน ที่พบได้บ่อย เช่น volume overload, metabolic acidosis, hyperkalemia, hypo-hypernatremia สามารถพบได้บ่อยในผู้ป่วยวิกฤต ทำให้ผู้ป่วยมีอัตราการตายเพิ่มมากขึ้นจากอาการติดเชื้อ

แต่อย่างไรก็ตามในแง่ของการรักษา กาใช้ยาปฏิชีวนะให้ผลได้แคในระยะแรกที่พบอาการติดเชื้อ มีข้อมูลในการใช้ยา steroids ยาที่มีฤทธิ์ anti-inflammation ลดการหลั่งสารที่ทำให้เกิดการอักเสบ ซึ่งพบอัตราการตายเพิ่มขึ้น[1, 2]



รูปที่ 1 จากการศึกษาของ Ympa และคณะ แสดงอัตราการเสียชีวิตผู้ป่วยในภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยวิกฤต ระหว่างปี 1956-2003

เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะไตวายเฉียบพลัน

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) ได้จัดตั้งเกณฑ์การวินิจฉัยโดยใช้เกณฑ์การวินิจฉัยด้วย creatinine ในเลือดเพิ่มขึ้นจากพื้นฐานมากกว่า 0.3 mg/dL ภายใน 48 ชั่วโมงถือว่าผู้ป่วยมีภาวะไตวายเฉียบพลัน และได้แบ่งระดับความรุนแรงออกเป็น 3 ระดับโดยใช้ creatinine ในเลือดและurine output เป็นเกณฑ์ ดังแสดงในตารางที่ 1[3]

ตารางที่ 1 แสดงเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะไตวายเฉียบพลันของ KDIGO

Stage	Serum Creatinine	Urine Output
1	1.5-1.9 times baseline OR ≥0.3 mg/dl (≥ 26.5 μmol/l) increase	<0.5 ml/kg/h for 6-12 hours
2	2.0-2.9 times baseline	<0.5 ml/kg/h for ≥12 hours
3	3.0 times baseline OR increase in serum creatinine to ≥4.0 mg/dl (≥353.6 μmol/l) OR initiation of renal replacement therapy OR, in patients <18 years, decrease in eGFR to <35 ml/min per 1.73 m2	<0.3 ml/kg/h for ≥ 24 hours OR Anuria for ≥12 hours

สาเหตุของการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน

1.ภาวะขาดเลือดไปเลี้ยงที่ไต เช่นผู้ป่วยมีอุบัติเหตุ เสียเลือด ช็อค หรือภาวะหัวใจวาย ภาวะนี้ทำให้เกิด ischemic kidney injury ซึ่งทำให้เกิด endothelial cell dysfunction เป็นผลให้มีการสร้าง nitric oxide ลดลง และสร้าง endothelin เพิ่มขึ้น ทำให้เกิด renal vasoconstriction เป็นผลให้ขาดเลือดไปเลี้ยงที่ไต และทำให้เกิด tubular damage ในที่สุด หากภาวะการขาดเลือดไปเลี้ยงที่ไตยังไม่รุนแรง อาจทำให้เกิด cytoskeleton disruption เท่านั้น แต่ถ้าหากการขาดเลือดไปเลี้ยงไตนั้นเกิดขึ้นอย่างรุนแรงอาจทำให้เกิด apoptotic cell death ทั้งภาวการณ์เกิด renal vasoconstriction และ tubular damage นี้ ทำให้ glomerular filtration rate (GFR) ลดลง[4]

2. ภาวะการทำงานของไตบกพร่องจาก nephrotoxinsยาหรือสารพิษต่อไต ยาที่พบบ่อยประกอบด้วยยาดังกลุ่มต่อไปนี้

2.1 ยาหรือสารที่ทำให้เกิด idiosyncratic immune response ได้แก่ ยาปฏิชีวนะกลุ่ม beta-lactam ยาแก้ปวดกลุ่ม NSAIDs ฯลฯ ยากลุ่มนี้ทำให้เกิดพยาธิสภาพที่ไตแบบ interstitial nephritis ได้

2.2 ยาหรือสารที่ทำให้เกิด direct tubular toxicity ได้แก่ ยาปฏิชีวนะกลุ่ม aminoglycoside และ amphotericin ฯลฯ ยากลุ่มนี้ทำให้เกิดพยาธิสภาพที่ไตแบบ tubular necrosis ได้

2.3 ยาหรือสารที่มีผลต่อ glomerular hemodynamics จะทำให้ GFR ลดลง ยา กลุ่มนี้ แบ่งได้เป็น 2 กลุ่ม ดังนี้

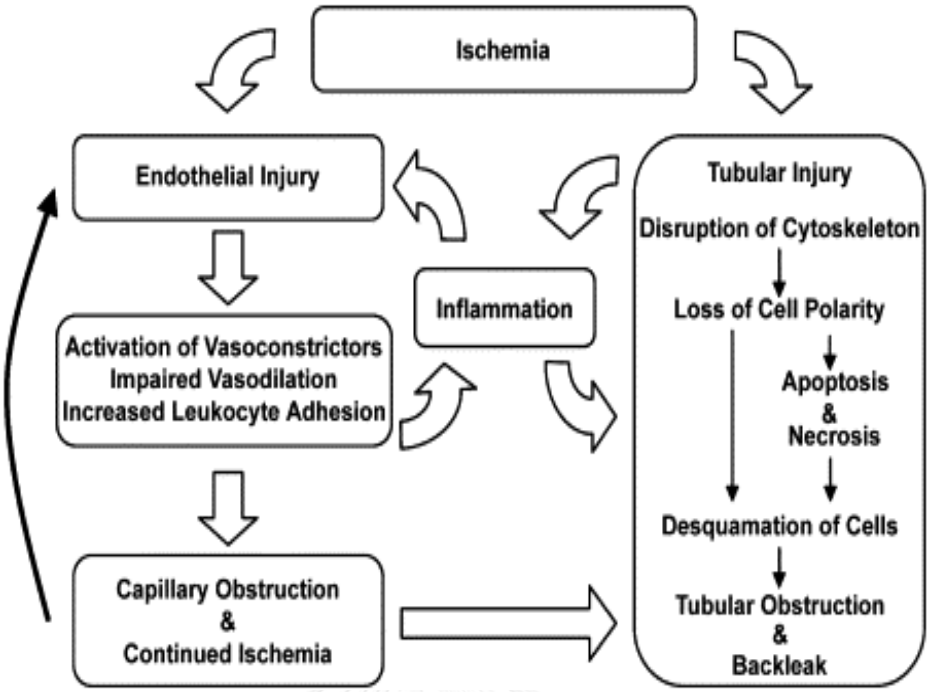
2.3.1 ยาหรือสารที่ทำให้เกิด renal vasoconstriction ได้แก่ สารทึบแสง (contrast media) ยาแก้ปวดกลุ่ม NSAIDs ยากดภูมิคุ้มกันกลุ่ม calcineurin inhibitors

2.3.2 ยาหรือสารที่ทำให้เกิด renal vasodilation โดยเฉพาะในส่วนของ efferent arterioles ได้แก่ ยาลดความดันโลหิตสูงกลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI) และ angiotensin receptor blockers (ARB) การเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจากยากลุ่มนี้มักเกิดในผู้ป่วยที่มีภาวะเส้นเลือดที่ไตตีบทั้ง 2 ข้าง (bilateral renal artery stenosis) [5]

3. ภาวะการอักเสบ (Inflammation) จะพบระดับ cytokinesและ chemokines เพิ่มมากขึ้น เป็นผลให้เกิดการหดตัวของเส้นเลือดที่ไต (renal vasoconstriction), cellular dysfunction และ apoptotic necrosis ตามลำดับ นอกจากนี้ภาวการณ์ติดเชื้อยังสามารถกระตุ้น complement system ผ่านทาง alternative pathway เป็นผลทำให้เกิด cytolysis ได้[6]

4. ภาวะ oxidative stress ภาวะนี้เกิดจาก ischemic reperfusion injury ที่อาจเกิดขึ้นที่ไตหรือที่อวัยวะอื่นๆ ซึ่งมีผลทำให้เกิด cell injury ที่ไต นอกจากนี้ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง (hyperglycemia) ยังทำให้เกิดภาวะ oxidative injury ได้เช่นเดียวกัน [4, 5]

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University



รูปที่ 2 กลไกของภาวะไตวายเฉียบพลัน (Acute Kidney Injury)[6]

การเปลี่ยนแปลงทางด้านอิมมูโนโลยีในภาวะไตวายเฉียบพลัน

ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายแบ่งออกเป็น 2 ระบบใหญ่ คือภูมิคุ้มกันโดยกำเนิดหรือไม่จำเพาะ (innate immune response) และภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะที่เกิดขึ้นหลังจากได้รับสิ่งแปลกปลอม (adaptive immune response)

ในปัจจุบันมีการศึกษาภูมิคุ้มกันโดยกำเนิดหรือไม่จำเพาะ ทำให้เราทราบกลไกการเกิดภูมิต้านทาน โดยพบว่ามันมีความจำเพาะกับเชื้อโรค และมีบทบาทสำคัญในการควบคุมหรือกำจัดเชื้อโรคต่างๆ นอกจากนี้ยังมีบทบาทในการกระตุ้นหรือควบคุมให้เกิดภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะเพื่อให้มีการกำจัดเชื้อโรคได้อย่างมีประสิทธิภาพ ด้วยเหตุนี้จึงเป็นเรื่องที่น่าสนใจที่จะเรียนรู้เกี่ยวกับวิธีการทำงานซึ่งนำเอาความรู้มาใช้ทางคลินิกได้[7]

ภูมิคุ้มกันโดยกำเนิดหรือไม่จำเพาะ (innate immune response)

เป็นด่านแรกในการต่อสู้และป้องกันเชื้อโรคที่เข้ามาในร่างกาย สามารถต่อสู้และกำจัดเชื้อโรคได้ทันทีโดยใช้เวลาเป็นนาทีหรือชั่วโมง และมีลักษณะพิเศษ คือ ตอบสนองเฉพาะกับเชื้อโรค

เท่านั้น จะไม่ตอบสนองต่อเนื้อเยื่อของตนเอง ระบบการรับรู้เชื้อโรคโดยใช้ receptor ที่มีอยู่บนเซลล์ในการรับรู้ส่วนประกอบทางเคมีของเชื้อโรค หรือโครงสร้างโมเลกุลที่ประกอบกันเป็นตัวเชื้อโรค ซึ่งสิ่งเหล่านี้มีเฉพาะในเชื้อโรคชนิดต่างๆ เรียกว่า Pathogen-Associated Molecular Patterns (PAMPs) ตัวอย่างเช่น ผนังเซลล์ของทั้งแบคทีเรียแกรมบวก(เช่น LPS, peptidoglycan) และ แกรมลบ (endotoxin)Receptors ของ innate immune response ที่รับรู้ PAMPs เรียกว่า Pattern Recognition Receptor (PRRs) จะรับรู้เฉพาะ PAMPs เท่านั้น ไม่รับรู้เนื้อเยื่อตนเอง จะปรากฏอยู่บนผิวเซลล์พวก macrophage และ dendritic cells เมื่อพบกับ PAMPs ที่จำเพาะก็จะกระตุ้นให้เซลล์ทำหน้าที่ได้ทันทีโดยไม่ต้องแบ่งตัวเพิ่มจำนวน หรือ differentiate ไปเป็น effector cells เหมือนกับ lymphocyte[7]

องค์ประกอบของภูมิคุ้มกันโดยกำเนิดหรือไม่จำเพาะ

1. ระบบปกคลุมร่างกาย (Barriers)

ส่วนที่พบกับจุลชีพได้ง่ายที่สุด คือ ผิวหนัง ทางเดินอาหาร และทางเดินหายใจ ทั้ง 3 ส่วนนี้จะปกคลุมไปด้วย epithelium ต่อเนื่องกันตลอด จุลชีพจะผ่านเข้ามา เมื่อเกิดบาดแผล หรือมากับอาหาร หรือ อากาศที่หายใจเข้าไป ผิวหนังสามารถป้องกันการเข้ามาของจุลชีพได้เนื่องจากมีความหนา และมีสารเคมีที่มีฤทธิ์ทำลายจุลชีพได้ เช่น เหงื่อที่ออกจากรูขุมขน และสารที่หลั่งจากต่อมไขมัน ส่วนในช่องท้อง จะสร้าง IgM ที่เรียกว่า natural antibodies ซึ่งพบได้ในกระแสเลือด ซึ่งมีความจำเพาะต่อคาร์โบไฮเดรตที่อยู่ในผนังเซลล์ของจุลชีพ บริเวณที่มีโอกาสติดเชื้อง่าย เช่น ทางเดินอาหาร ทางเดินหายใจ และทางเดินปัสสาวะ ยังมี mucous membrane ซึ่งเป็น epithelium เช่นเดียวกันปกคลุม[8]

2. ส่วนที่เป็นเซลล์ (cellular defense)

ทำหน้าที่จับกินและย่อยทำลายจุลชีพ (phagocytosis) และนำเสนอจุลชีพให้กับภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะ

2.1 Neutrophils (polymorphonuclear leukocyte) เป็นเซลล์ชนิดแรกที่ออกจากกระแสเลือดไปยังบริเวณที่มีการติดเชื้อ บนผิวเซลล์จะมี receptor ต่างๆ เช่น Toll like receptors (TLRs)และ PRRs อื่นๆ โดยจะใช้ receptor ที่จำเพาะจับกับจุลชีพ และสามารถจับได้ดีขึ้นถ้าจุลชีพนั้นถูก opsonized ด้วยแอนติบอดี หรือคอมพลีเมนท์ โดยผ่านทาง Fc receptor หรือ complement receptor ตามลำดับ จากนั้นจะกลืนกิน (phagocyte) เข้าไปใน phagosome

และถูกย่อยทำลายด้วยเอนไซม์หลายชนิด รวมทั้ง antimicrobial peptides ต่างๆด้วย[8]

2.2 Monocytes และ Macrophage บนผิวเซลล์จะมี PRRs ต่างๆ ที่คอยรับรู้ PAMPs จากจุลชีพ และยังมี receptor สำหรับรับรู้ cytokines ที่หลั่งจากเซลล์อื่นๆหรือหลั่งจาก macrophage เอง ซึ่งเมื่อถูกกระตุ้น จะด้วยจากการจับกินจุลชีพ หรือผ่านทาง receptor ต่างๆ ก็จะกลายเป็น activated macrophage มีความสามารถในการจับ กิน ฆ่า และย่อยทำลายจุลชีพได้ดีขึ้น รวมทั้งหลั่งสาร (mediators) และ cytokines ต่างๆ เช่น IL-1, IL-6 และ TNF-α ออกมาทำให้เกิดภาวการณ์อักเสบ (inflammation) ทำให้มีเม็ดเลือดขาวชนิดต่างๆเข้ามา เพื่อขจัดจุลชีพในบริเวณที่มีการติดเชื้อ และเป็นการช่วยกระตุ้นให้เกิด adaptive immune response [8]

2.3 Natural killer (NK) cells ทำหน้าที่ทำลายเซลล์ที่ติดเชื้อไวรัส เมื่อ NK cells ถูกกระตุ้นผ่านทาง activating receptor จะมีการตอบสนองได้ 2 แบบ คือ NK cells จะหลั่งโปรตีนต่างๆ จากแกรนูล และไปกระตุ้นเอนไซม์ต่างๆทำให้เกิด apoptosis หรือ NK cellsที่ถูกกระตุ้นจะสร้างและหลั่ง IFN-γ เพื่อไปกระตุ้น macrophage ให้มีความสามารถในการจับกินและทำลายเชื้อโรคที่กินเข้าไปได้ดีขึ้น[8]

2.4 Dendritic cells เป็นเซลล์ที่สามารถกระตุ้นได้ทั้ง T_C และ T_Hเพราะสามารถนำเสนอแอนติเจนผ่านทาง MHC class I หรือ MHC class II ได้ และมี co-stimulatory molecules ซึ่งเป็นคุณสมบัติของ APC เมื่อ immature dendritic cells รับรู้แอนติเจนผ่านทาง receptor ต่างๆ เช่น TLR ก็จะถูกกระตุ้นให้กลายเป็น mature dendritic cells มีการแสดงออกของ MHC class II เพิ่มขึ้น และเคลื่อนที่ไปยังต่อมน้ำเหลือง ซึ่งจะไปนำเสนอแอนติเจนให้กับ T_H นอกจากนี้ dendritic cells บางตัวสามารถหลั่ง IFN ซึ่งทำหน้าที่เป็น antiviral cytokine ป้องกันไม่ให้ไวรัสแบ่งตัวอีกด้วย[8]

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

นอกจากนั้นพวก phagocytic cell ยังมีตัวรับอีกกลุ่มหนึ่งที่ไม่ได้ก่อให้เกิดการจับกินเชื้อ หากแต่กระตุ้นให้เกิดภาวะอักเสบโดยตรง ตัวรับในกลุ่มนี้ได้แก่ Toll-like receptors (TLR), NODs-like receptors (NLR) และ RIG ซึ่งเป็นตัวรับที่สามารถแยกแยะได้ว่า แอนติเจนที่ผ่านเข้ามาเป็นสิ่งแปลกปลอมหรือไม่ (self or non-self) นอกจากนั้นยังสามารถรับรู้แอนติเจนในกลุ่มที่เกิดจากการทำลายของเนื้อเยื่อร่างกายเองอันเนื่องมาจากการอักเสบ โดยเรียกแอนติเจนในกลุ่มนี้ว่า damage associated molecular pattern (DAMP) อาทิเช่น heat shock protein, high mobility group box-1 (HMGB-1), cyclophilin เป็นต้น โดย DAMP สามารถที่จะเกิดจากการบาดเจ็บและการตายของเซลล์ในอวัยวะต่างๆในลักษณะต่างๆกันทั้ง apoptosis, necrosis และ/หรือ autophagy [8]

3. ส่วนที่ไม่ใช่เซลล์ (humoral defense)

โปรตีนต่างๆที่ออกฤทธิ์เพื่อช่วยและทำลายจุลชีพ

3.1 ระบบคอมพลีเมนท์ (Complement system)

ประกอบด้วยโปรตีนหลายชนิด มีทั้งที่อยู่ในกระแสเลือดและติดอยู่บนผิวเซลล์ โปรตีนเหล่านี้ตามปกติจะไม่ทำงานจนกว่าจะถูกกระตุ้น ซึ่งจะทำงานโดยทำหน้าที่เป็นเอนไซม์ไปย่อยโปรตีนตัวถัดไปให้ทำงานต่อเนื่องกันไปเรื่อยๆ (proteolytic cascade) ระบบคอมพลีเมนท์ถูกกระตุ้นได้ 3 ทาง คือ[9]

1. Alternate pathway

วิธีการแบบนี้เกิดจากคอมพลีเมนท์โปรตีนถูกกระตุ้นโดยผนังเซลล์ของแบคทีเรีย ซึ่งไม่มีโปรตีนที่ควบคุมการทำงานของคอมพลีเมนท์ ดังนั้น แบคทีเรียที่เข้าไปในกระแสเลือดก็จะไปกระตุ้นคอมพลีเมนท์โดยตรง[9]

2. Classical pathway

การกระตุ้นคอมพลีเมนท์เกิดจากแอนติบอดีไปจับกับจุลชีพหรือแอนติเจน ทำให้เกิด antigen-antibody complex ซึ่งสามารถกระตุ้นคอมพลีเมนท์ได้ การกระตุ้นแบบนี้คอมพลีเมนท์จะทำหน้าที่ร่วมกับ adaptive immune response ในการกำจัดเชื้อโรค[9]

3. Lecthin pathway

เกิดจากโปรตีนที่เป็น PRRs ที่เรียกว่า mannose-binding lectin (MBL) ซึ่งเป็น secreted PRRs ไปจับกับ mannose ที่อยู่บน glycoprotein ที่ผนังเซลล์ของแบคทีเรีย[9]

ทั้ง 3 pathways ของการกระตุ้นระบบคอมพลีเมนท์ จะมีวิธีการเริ่มต้นที่ต่างกัน และทั้งหมดจะผ่านทางการกระตุ้น C3 ซึ่งจะถูกย่อยออกเป็น C3a และ C3b ชิ้นส่วน C3b มีขนาดใหญ่ จะยังคงติดอยู่บนผนังเซลล์ของจุลชีพ และสามารถกระตุ้นโปรตีนของคอมพลีเมนท์ตัวถัดไป จนไปถึงการเกิด membrane attack complex (MAC) ซึ่งจะไปทำให้เกิดรูรั่วที่ผนังเซลล์ ดังนั้นคอมพลีเมนท์จึงทำหน้าที่เป็นส่วนประกอบของ innate immune response โดยตรง[9]

3.2 Cytokines ของ innate immune response

Cytokines สร้างจาก macrophage ที่ถูกกระตุ้นด้วยจุลชีพ โดยผ่านทาง TLR ของ macrophage หน้าที่ของ cytokines คือ ทำหน้าที่เป็นตัวติดต่อสื่อสารระหว่างเซลล์ต่างๆ ในระบบภูมิคุ้มกันและทำให้เกิดการอักเสบ ถ้า macrophage ถูกกระตุ้นมาก จำนวน cytokines ก็มากพอที่จะออกฤทธิ์ในที่ไกลออกไปได้ เช่น ในการติดเชื้อแบคทีเรียชนิดแกรมลบ LPS จะไปกระตุ้น TLR บน macrophage จำนวนมาก ทำให้มี tumor necrosis factor (TNF) ถูกสร้างขึ้นจำนวนมาก ซึ่ง TNF ทำให้เกิดเส้นเลือดอุดตันและหลอดเลือดขยายตัว ทำให้เกิด septic shock นอกจากนี้ macrophage ที่ถูก LPS กระตุ้นยังสร้าง cytokines อื่นๆ เช่น IL-12 ทำหน้าที่ กระตุ้น NK cells ให้หลั่ง IFN-γ ซึ่งจะกลับมากระตุ้น macrophage ได้ [10]

3.3 Acute Phase Response Proteins

โปรตีนในน้ำเหลืองหลายชนิดที่มีการเปลี่ยนแปลงโดยเพิ่มปริมาณมากขึ้นในระหว่างที่มีการติดเชื้อ หรือระหว่างที่กำลังจะหายจากโรค เรียกการเปลี่ยนแปลงนี้ว่า มี acute phase response และเรียกโปรตีนที่มีระดับเปลี่ยนแปลงไปว่า acute phase response proteins ส่วนใหญ่สร้างจากตับโดยการถูกกระตุ้นของ TNF-α, IL-1 และ IL-6 ตัวอย่างของโปรตีนนี้ ได้แก่

ส่วนประกอบของคอมพลีเมนท์, mannose-binding lectin ที่ทำหน้าที่กระตุ้นคอมพลีเมนท์โดย lectin pathway และ C-reactive protein (CRP) ซึ่งสามารถจับกับ phosphorylcholine บนผิวของจุลชีพเพื่อให้ถูกจับกินได้โดย phagocyte [10]

3.4 การอักเสบ (Inflammation)

เป็น physiologic response ของปฏิกิริยาตอบสนองที่ซับซ้อนของเนื้อเยื่อต่อสิ่งที่ก่ออันตราย (injurious agent) และต่อเซลล์หรือเนื้อเยื่อที่เสียหายหรือตายลง การอักเสบมีทั้งแบบฉับพลัน (acute) และแบบเรื้อรัง (chronic)[11]

การเปลี่ยนแปลงที่สำคัญ 3 อย่างในการอักเสบ ได้แก่

1.การขยายตัวของหลอดเลือด (vasodilatation)

เกิดจากฤทธิ์ของสารสื่อกลาง (mediators) หลายชนิดซึ่งออกฤทธิ์ที่ endothelial cell และเซลล์กล้ามเนื้อเรียบในทันทีหลังจากเนื้อเยื่อได้รับอันตรายและจะเกิดการตีบแคบของหลอดเลือด (vasoconstriction) ขึ้นชั่วคราวเพียง 2-3 วินาทีหรือนาทีเป็นปฏิกิริยา reflex จากนั้นจึงเกิด vasodilatation ของ precapillary arteriole ตามมาทำให้เนื้อเยื่อบริเวณนั้นมีสีแดงมีอุณหภูมิสูงขึ้นและมีเลือดมาเลี้ยงมาก (hyperemia) [11]

2.การเปลี่ยนแปลงทางโครงสร้างของหลอดเลือดเกิดจากฤทธิ์ของ mediators ต่างๆทำให้เพิ่มการซึมผ่านผนังหลอดเลือด (increased vascular permeability) เมื่อมีการรั่วไหลของของเหลวออกภายนอกหลอดเลือดเลือดจะข้นหนืดมากขึ้นและไหลช้าลง (stasis) ทำให้เม็ดเลือดขาวสามารถไหลเวียนเข้ามาใกล้บริเวณผนังหลอดเลือด (margination) จนสามารถยึดเกาะ (adhesion) ติด endothelial cell [11]

3.การเคลื่อนตัวของเม็ดเลือดขาวออกนอกหลอดเลือด

ลำดับขั้นตอนของเม็ดเลือดขาวที่จะเคลื่อนตัวออกนอกหลอดเลือด (extravasation) ได้แก่

3.1 การเคลื่อนตัวของเม็ดเลือดขาวภายในหลอดเลือด

3.2 การเคลื่อนตัวผ่านผนังหลอดเลือด (transmigration หรือ diapedesis)

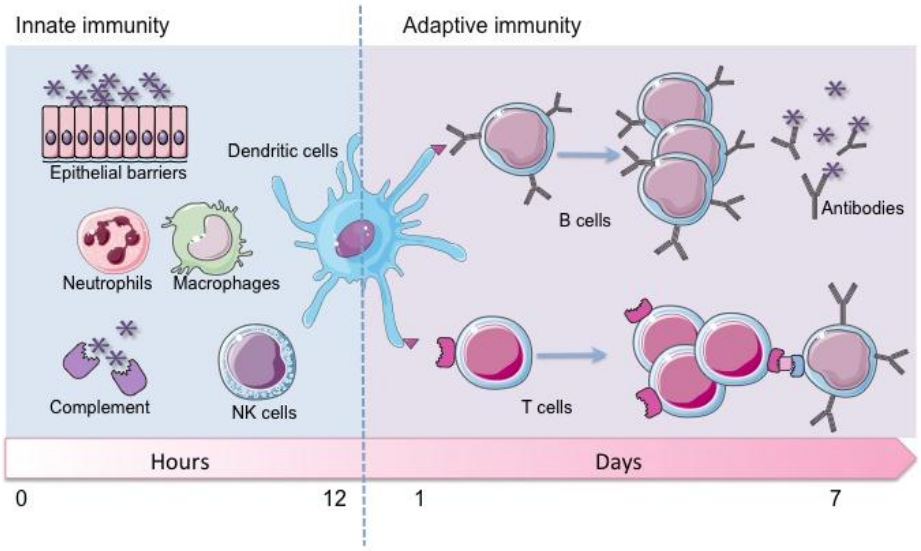
3.3 การเคลื่อนเข้าหาสิ่งกระตุ้น (chemotaxis)

inflammatory cell ชนิดต่างๆมี adhesion molecule แตกต่างกันไป และมีความสามารถเดินทางเข้าสู่บริเวณที่มีการอักเสบได้แตกต่างกันเช่น neutrophil เดินทางมาถึงบริเวณที่มีการอักเสบในช่วง 6-24 ชั่วโมงแรกในขณะที่ monocyte มาถึงใน 24-48 ชั่วโมงแต่เนื่องจาก neutrophil มีอายุสั้นและตายลงได้เร็วภายใน 48 ชั่วโมงจึงมักจะพบ inflammatory cell ส่วนใหญ่เป็น monocyte (monocyte ที่ออกมานอกหลอดเลือดต่อมาจะกลายเป็น macrophage) เมื่อเม็ดเลือดขาวมีการเกาะติด (adhesion) บน endothelium แล้วจะแทรกตัวผ่านผนังหลอดเลือดเพื่อออกสู่เนื้อเยื่อ (transmigration) [11]

การอักเสบจะยังคงมีอยู่จนกระทั่งเชื้อโรคถูกกำจัดหมดไป ถ้าไม่สามารถกำจัดได้ก็จะเกิดการอักเสบเรื้อรัง ดังนั้น การอักเสบจึงเป็นขบวนการหนึ่งของ innate immune response ที่จะจัดการกับเชื้อโรคที่เข้าไปในร่างกาย [7]

ภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะที่เกิดขึ้นหลังจากได้รับสิ่งแปลกปลอม (adaptive immune response)

มีความจำเพาะและมีความจำ ซึ่งจะต้องอาศัยเซลล์และเนื้อเยื่อที่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกันต้องอาศัย antigen receptors และ co-receptors ที่อยู่บนเซลล์ในการรับรู้แอนติเจนนั้นๆ ตลอดจนถึงขบวนการที่แอนติเจนเข้าไปในเซลล์ กระตุ้นและส่งต่อสัญญาณต่างๆภายในเซลล์ และส่งสัญญาณให้กับเซลล์อื่นๆ เพื่อร่วมมือกันในการสร้างภูมิคุ้มกันที่จำเพาะต่อแอนติเจนนั้นๆ[6]



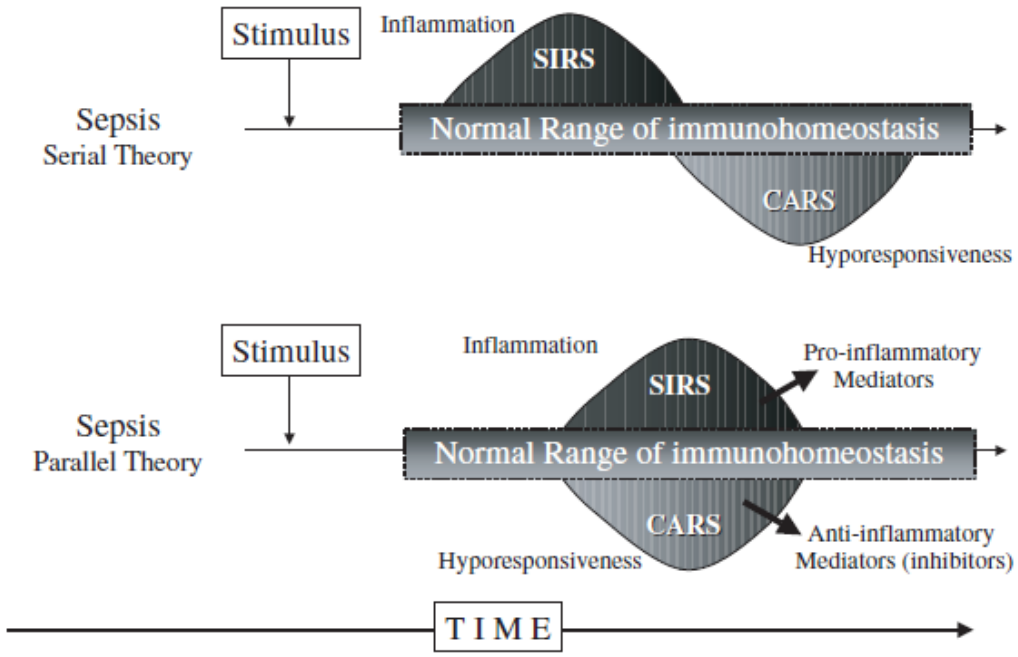
รูปที่ 3 แสดงการทำงานของระบบภูมิคุ้นกันทั้ง 2 แบบ [11]

ภาวะไตวายเฉียบพลัน จะพบพยาธิสภาพหลายอย่างจากเซลล์ขาดเลือดเกิดการตายของเซลล์ไต (renal ischemia) ทำให้การทำงานของอวัยวะต่างๆที่ผิดปกติและมักจะแสดงการตอบสนองด้วยกลุ่มอาการsystemic inflammatory response syndrome (SIRS) เป็นภาวะที่ผู้ป่วยมีการอักเสบแพร่กระจายไปทั่วร่างกาย จะมีอาการดังต่อไปนี้อย่างน้อง 2 ข้อ[12]

1. อุณหภูมิร่างกาย< 36 °C (97 °F) หรือ > 38 °C (100 °F)
2. อัตราหัวใจเต้น> 90 ครั้งต่อนาที
3. อัตราหายใจ มากกว่า 20 ครั้งต่อนาที หรือจากการวัดแก๊สในเลือดพบ P_aCO_2 น้อยกว่า 32 มิลลิเมตรปรอท
4. ปริมาณเม็ดเลือดขาว< 4,000 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร หรือ > 12,000 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร (< 4×10^9 หรือ > 12×10^9 เซลล์ต่อลิตร)
5. เม็ดเลือดขาวตัวอ่อน (รูปแบนด์ (band forms)) มากกว่าร้อยละ 10 (เม็ดเลือดขาวต่ำ (leukopenia),
6. เม็ดเลือดขาวมากเกิน (leukocytosis)
7. ภาวะเลือดมีเม็ดเลือดขาวรูปแบนด์ (bandemia)[12]

จากอาการติดเชื้อประกอบด้วยกลไกซับซ้อนสามารถกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันมากมายปัจจัยหลัก คือ การอักเสบจนสุดท้ายเกิด septic shock multi organ failure[13]

Chulalongkorn University



รูปที่ 4 แสดงทฤษฎีของการเกิดภาวะ sepsis ซึ่งมี 2 ทฤษฎี ได้แก่ sepsis serial theory และ sepsis parallel theory ใน sepsis serial theory จะเกิดกระบวนการอักเสบ (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) นำหน้ามาก่อนกระบวนการลดการอักเสบ (compensatory anti-inflammatory response syndrome, CARS) ขณะที่ใน sepsis parallel theory กระบวนการ SIRS และ CARS จะเกิดขึ้นในเวลาเดียวกัน[14]

การตายของเซลล์เหล่านี้น่าจะมีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิด immunosuppression ในภาวะ sepsis การสังเกตพบการติดเชื้อแทรกซ้อนได้ง่ายขึ้นในผู้ป่วย sepsis ส่งผลให้เชื่อกันว่า ในภาวะ sepsis นอกจากจะเกิดภาวการณ์อักเสบที่รุนแรงเกินความจำเป็นแล้ว ร่างกายก็ยังพยายามที่จะรักษาสมดุลของการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน (immunohomeostasis) โดยกลไกกดการตอบสนอง (Compensated Anti-inflammatory Response, CARS) ที่เกินความจำเป็นเช่นกัน นำไปสู่ทฤษฎีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันชนิดต่างช่วงเวลา (serial or sequential sepsis theory) กล่าวคือ การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันอย่างรุนแรงเกิดก่อน หลังจากนั้นจึงเกิดระยะการกดภูมิคุ้มกันตามมา อันส่งผลให้เกิดการติดเชื้อแทรกซ้อนในระยะหลัง อย่างไรก็ตาม พบว่าเม็ดเลือดขาวจากบริเวณที่มีการติดเชื้อมีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันสูง ในขณะที่เม็ดเลือดขาวในส่วนอื่นๆของร่างกายอยู่ในภาวะถูกกดการตอบสนอง ซึ่งเป็นความพยายามของร่างกายในการกำจัดส่วนที่มีการติดเชื้อ

(compartmentalization) จึงนำไปสู่ทฤษฎีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นพร้อมกัน (parallel theory) ในขณะนี้ยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจนว่าทฤษฎีใดจะเกิดผลดีต่อการรักษาผู้ป่วย[15]

การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันกับระบบของการแข็งตัวของเลือดในภาวะไตวายเฉียบพลัน

การเปลี่ยนแปลงของระบบการแข็งตัวของเลือดที่พบในภาวะไตวายเฉียบพลัน ประกอบด้วย

1. การเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดขนาดเล็ก (microcirculation) ที่มีการทำงานที่ผิดปกติ

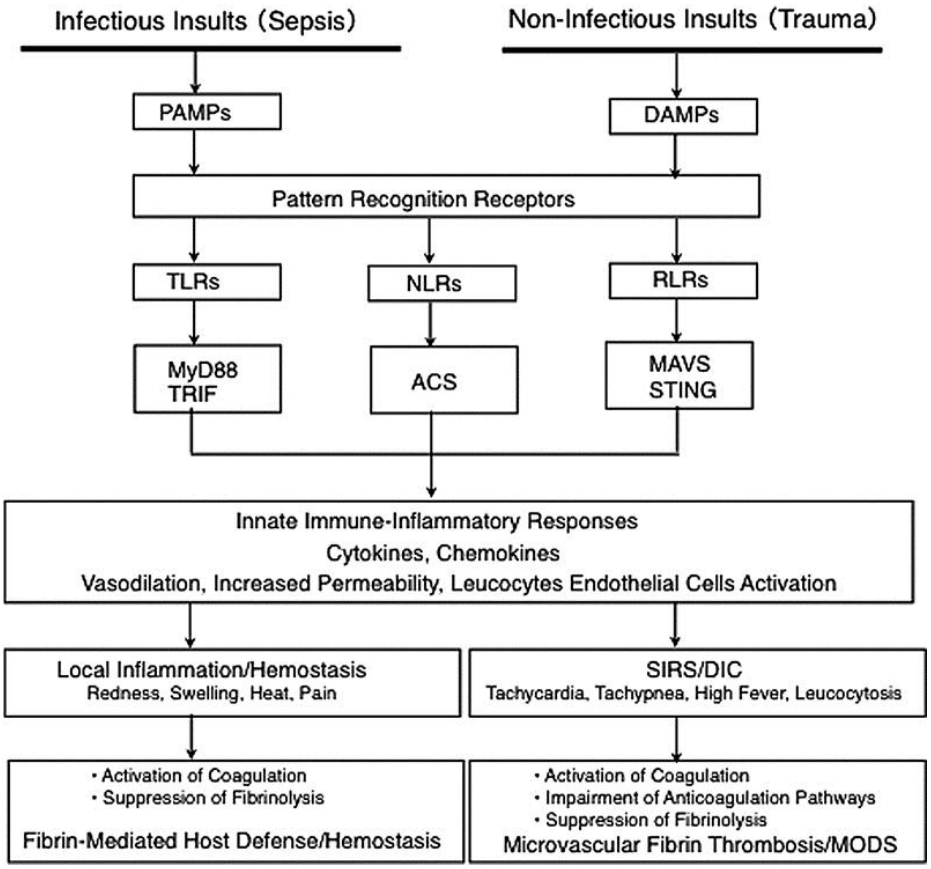
2. การเปลี่ยนแปลงในเส้นเลือดขนาดเล็ก (microhemodynamics) อาจจะทำให้เกิดความผิดปกติของอวัยวะต่างๆในภาวะ sepsis ได้ โดยไม่ขึ้นกับปริมาณเลือดที่ไปหล่อเลี้ยง (macrohemodynamics)

ภาวะขาดออกซิเจนใน sepsisเกิดได้โดยสาเหตุ ดังนี้[16]

1. การเปลี่ยนแปลงของเม็ดเลือด (circulatory cell)
2. ความผิดปกติของ endothelium เช่น การเปลี่ยนแปลงของ nitric oxide การควบคุมของระบบประสาทอัตโนมัติ หรือการสูญเสีย glycocalyx
3. ความผิดปกติของ parenchymal cell ในอวัยวะต่างๆโดยตรง อันอาจจะเนื่องมาจากความผิดปกติในการทำงานของ mitochondria หรือ ตัวเซลล์เอง (cytopathic hypoxia)

การแข็งตัวของเลือดที่เกิดได้ง่ายขึ้น การเพิ่มของปัจจัยการแข็งตัวของเลือด เนื่องจากภาวการณ์อักเสบและการเพิ่มขึ้นของ tissue factor จาก endothelial cell และ monocyte อันเป็นต้นเหตุของการเกิด Dissiminated intravascular coagulopathy (DIC) เปนภาวะที่มีการกระตุ้นกระบวนการแข็งตัวของเลือดอยางตอเนื่องทั่วรางกายทำใหเกิดการสรางไฟบรินเพิ่มมากขึ้นในหลอดเลือด โดยเฉพาะอยางยิ่งในหลอดเลือดขนาดเล็ก ซึ่งสงผลกระทบตอการไหลเวียนโลหิตที่ไปยังอวัยวะตางๆ จนอาจทำใหเกิดการทำงานที่ผิดปกติและภาวะลมเหลวของอวัยวะตามมา นอกจากนี้การกระตุนการแข็งตัวของเลือดอยางตอเนื่องในภาวะ DIC ยังทำ ใหปจจัยในการแข็งตัวของเลือด เชน coagulation factor และเกล็ดเลือด ถูกใชเพิ่มมากขึ้นและอาจทำ ใหผูปวยมีภาวะเลือดออกผิดปกติรวมดวยได ในปจจุบันพบวาพยาธิกำเนิดของภาวะ DIC เกิดจากการทำงานที่ไมสมดุลระหวางกระบวนการสรางไฟบรินที่เพิ่มมากขึ้น ในขณะที่มีการลดลงของการทำงานในระบบการตานการ

แข็งตัวของเลือดและกระบวนการสลายไฟบริน จึงทำให้เกิดการสะสมไฟบรินมากผิดปกติในหลอดเลือด โดยมีรายงานวา pro-inflammatory cytokine บางชนิด อาจมีบทบาทในการกระตุ้นหรือยับยั้งการทำงานของกระบวนการตางๆ เหลานี้[17]โดยมีรายงานความชุกของการเกิดเลือดออกรุนแรงในผู้ปวย sepsis ที่มีภาวะ DIC ประมาณร้อยละ 5 ถึงร้อยละ 12[18]นอกจากนี้ผลการศึกษาในตางประเทศยังพบวา DIC เปนปจจัยเสี่ยงที่สำคัญตอการเสียชีวิตของผู้ปวย sepsis และผู้ปวยที่ได รับอุบัติเหตุอยางรุนแรง (severe trauma)โดยผู้ปวย sepsis ที่มีภาวะ DIC รวมด้วยจะมีอัตราตาย สูงกวาผู้ปวยที่ไมมีภาวะ DIC ประมาณ 2 เทา[19]



รูปที่ 5 แผนภาพแสดงความสัมพันธ์ของภาวะ DIC กับการติดเชื้อ [20]

จะเห็นได้ว่าการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของร่างกายที่ผิดปกติเป็นต้นเหตุของภาวะ sepsis โดยมีการติดเชื้อชนิดต่างๆเป็นเหตุกระตุ้น การรักษาภาวะ sepsis โดยการเปลี่ยนแปลงการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของภาวะ sepsis ไม่ว่าจะเป็น การลดการตอบสนองของ SIRS ทั้งในส่วนที่ยับยั้งการรับรู้ของร่างกาย ยับยั้งการทำงานของ cytokines และ complement การยับยั้งภาวะ CARS หรือการลดปริมาณ apoptotic cell ในอวัยวะต่างๆ จึงเป็นกลไกหลักในการรักษา [21]

วิธีการรักษา

ผู้ป่วยภาวะไตวายเฉียบพลัน ทำให้มีของเสียคั่งมากและเร็ว การกำจัดแหล่งติดเชื้อเป็นการลดภาวการณ์อักเสบและภาวะ SIRS ได้อย่างดี โดยใช้การบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง[22]

การบำบัดทดแทนไต (renal replacement therapy, RRT)

ข้อบ่งชี้ในการรักษาด้วยวิธีบำบัดทดแทนไต[22]

1. Refractory volume overload
2. Refractory hyperkalemia
3. Refractory severe acidosis
4. Uremic symptom
5. Anuria , Oliguria
6. High BUN, Creatinine

การรักษาทดแทนไตแบบไม่ต่อเนื่อง (intermittent)คือการรักษาที่มีช่วงเวลาหยุดพักในแต่ละวัน ไม่ได้ทำการรักษาต่อเนื่องตลอด 24 ชม.ซึ่งอาจทำในห้องไตเทียมหรือหอผู้ป่วยวิกฤติก็ได้[23]

Intermittent Hemodialysis (IHD) คือการทำ hemodialysis ที่ใช้อุปกรณ์ และมีวิธีการเหมือนกับการทำ hemodialysis ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง ใช้ระยะเวลาประมาณ 4-6 ชม./ครั้ง และมักทำในห้องไตเทียม โดยอาศัยแพทย์และพยาบาลไตเทียมเป็นผู้ดูแล[23]

Sustained Low-Efficiency Dialysis (SLED) คือการรักษาที่มีลักษณะเป็นลูกผสม (hybrid) ระหว่าง IHD กับ CRRT กล่าว คือใช้อุปกรณ์และวิธีการเหมือนIHD แต่ลดอัตราการไหลของเลือดและน้ำยาไตเทียมลง และเพิ่มระยะเวลาในการทำ dialysis เป็นเวลา 8-12 ชม. โดยสามารถทำในเวลากลางคืนได้ โดยทั่วไปมักทำในหอผู้ป่วยวิกฤต[24]

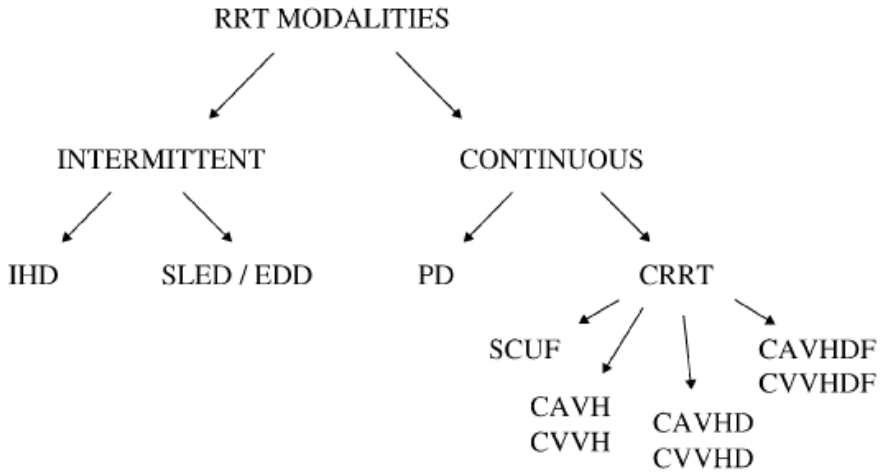
การรักษาทดแทนไตแบบต่อเนื่อง (continuous renal replacement therapy, CRRT)

คือการรักษาที่ทำต่อเนื่องตลอด 24 ชม.เป็นเวลาหลายวัน โดยทำการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤต อยู่ในความดูแลของทีมเจ้าหน้าที่ในหอผู้ป่วยวิกฤตโดยธรรมชาติของการรักษาเป็นแบบต่อเนื่องพร้อมกับการแลกเปลี่ยนสารเกิดขึ้นอย่างช้าๆ ประกอบด้วย การแพร่ผ่าน (diffusion) วิธีการที่ใช้ในการ

ขจัดของเสียที่มีโมเลกุลขนาดเล็กในระหว่างการฟอกเลือดหรือที่เรียกว่าตัวละลาย ซึ่งใน CRRT เลือดจะไหลผ่านท่อกลวงขนาดเล็ก โดยสวนทางกับการไหลของน้ำยาฟอกเลือดที่เรียกว่า dialysate solution วิธีการนี้ช่วยให้การขจัดของเสียมีประสิทธิภาพสูงสุด โมเลกุลของของเสียจะแพร่จากความเข้มข้นสูงในเลือดไปสู่ความเข้มข้นต่ำกว่าใน dialysate ตลอดกระบวนการฟอกเลือด และการพา (Convection) หรือบางครั้งเรียกว่า solvent drag ใช้ในการขจัดของเสียทั้งที่มีโมเลกุลขนาดเล็กและใหญ่ โดยอาศัยความแตกต่างของความดันระหว่างเลือดและสารน้ำทดแทน หรือที่เรียกว่า substitution solutions ด้วยการพาของเสียทั้งโมเลกุลขนาดเล็กและขนาดใหญ่เคลื่อนผ่านแผ่นกรอง ขบวนการ solvent drag จะทำให้เกิดการขจัดของเสียออกจากเลือด ยิ่งอัตราการไหลของสารน้ำทดแทนเร็วเท่าไหร่ ปริมาณของเสียก็จะถูกขจัดออกจากเลือดมากยิ่งขึ้น

ดังนั้นผู้ป่วยจะมีความคงที่ทางระดับความดันโลหิต (hemodynamics status) สมดุลน้ำและเมตาบอลิซึมมากกว่าการบำบัดทดแทนไตแบบไม่ต่อเนื่อง (IHD)[25]

Continuous Renal Replacement Therapy (CRRT) เป็นการรักษาทดแทนไตที่มีการพัฒนาอย่างต่อเนื่อง มีความนิยมเพิ่มสูงขึ้นและมีการศึกษามากขึ้นเรื่อยๆ เนื่องจากเชื่อว่ามีประสิทธิภาพการกำจัดของเสียเทียบเท่าหรือดีกว่าIHD และมีความคงที่ทางด้าน hemodynamics มากกว่า IHD[26]



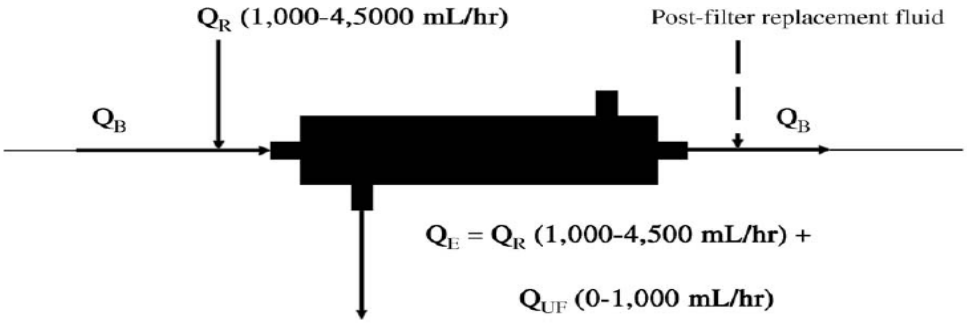
รูปที่ 6 แสดงชนิดของวิธีการรักษาบำบัดทดแทนไต (Renal Replacement Modalities for Acute Kidney Injury). CRRT, Continuous Renal Replacement Therapy; CAVH, Continuous Arteriovenus Hemofiltration; CAVHD, Continuous Arteriovenous Hemodialysis; CAVHDF, Continuous Arteriovenous Hemodiafiltration; CVVH, Continuous Venovenous

Hemofiltration; CVVHD, Continuous Venovenous Hemodialysis; CVVHDF, Continuous Venovenous Hemodiafiltration; EDD, Extended Daily Dialysis; IHD, Intermittent Hemodialysis; PD, Peritoneal Dialysis; RRT, Renal Replacement Therapy; SCUF, Slow Continuous Ultrafiltration; SLED, Sustained Low-Efficiency Dialysis[27]

หลักการและรายละเอียดของวิธีการบำบัดรักษาทดแทนไตแบบต่อเนื่องชนิด CVVH, CVVHD, CVVHDF

Continuous venovenous hemofiltration (CVVH)

หลักการทำ CVVH (รูปที่7) เหมือนกับการทำ continuous arteriovenous hemofiltration(CAVH) ยกเว้นต้องใช้ extracorporeal blood pump เพื่อควบคุม flow rate ในระบบ การที่มี blood pump ทำให้ blood flow ที่ได้มีค่าคงที่ เช่น ถ้าผู้ป่วยมี ระดับ hematrocrit ประมาณ 33% plasma flow rate 167 มล./นาที ที่ค่า filtration fraction ร้อยละ 10 จะมีผลให้ค่า UFR เท่ากับ 16.7 มล./นาทีหรือประมาณ 1 ลิตร/ชม.หรือ 24 ลิตร/วันซึ่งผู้ป่วยจำเป็นจะต้องได้รับ fluid replacement ซึ่งถ้าหากเราให้เป็น predilution จะทำให้ urea clearance ลดลงอีกประมาณร้อยละ 15 โดยทั่วไป water exchange ประมาณ 20-30 ลิตร/วันจะเพียงพอ แต่ถ้าผู้ป่วยมีภาวะ hypercatabolism ทำให้มี urea load เพิ่มขึ้น และอาจจะต้องการ waterexchange เพิ่มเป็น 40 ลิตร/วัน[28]

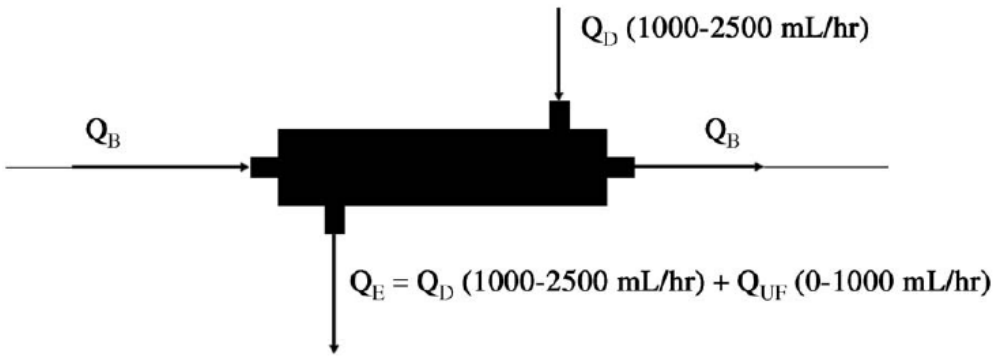


รูปที่ 7 แสดงหลักการของ continuous venovenous hemofiltration. Q_B, blood flow rate; Q_E, effluent flow rate; Q_R, replacement fluid flow rate; Q_{UF}, ultrafiltration flow rate.

จากการที่เราสามารถตั้งค่า blood flow rate และสามารถทำให้มีการเพิ่ม ultrafiltration rate ทำให้นิยมทำ CVVH มากกว่า CAVH เมื่อต้องการการขจัด solute เป็นสำคัญ โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มี hypercatabolic stage หรือมีระดับ BUN ที่สูง[28]

Continuous Venovenous Hemodialysis (CVVHD)

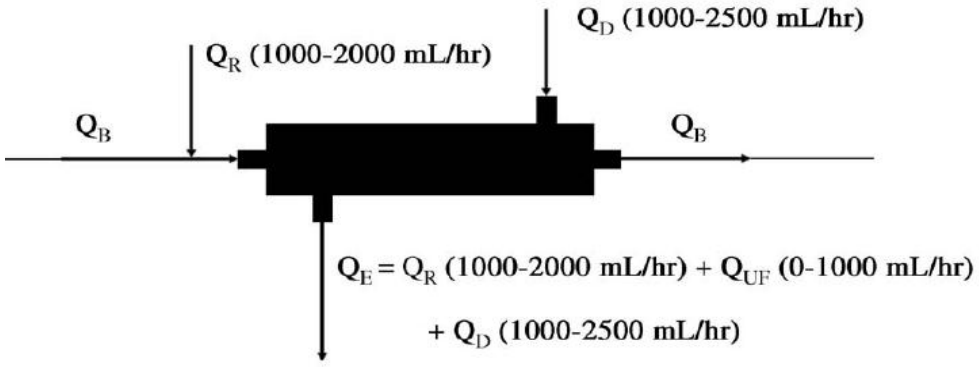
CVVHD ต่างจาก CVVH ตรงที่ CVVHD จะมี dialysate ไหลผ่านตัวกรองด้าน dialysate part ซึ่งจะทำให้เกิดการแพร่ของสารหรือของเสียต่างๆผ่าน dialysis membrane ค่า efficiency ของ CVVHD จะขึ้นอยู่กับ blood flow rate (Qb) อย่างไรก็ตาม ค่า UFR ของการทำ CVVHD จะไม่สูงเหมือนกับการทำ CVVH ดังนั้นการขจัดน้ำในร่างกายของผู้ป่วยจะต่ำกว่าการทำ CVVH ในขณะที่จะได้ solute clearance ที่มากกว่าClearance rates ของ CVVHD ขึ้นอยู่กับ blood flow และ dialysate flow rate ซึ่งจะเป็นตัวบอกความเข้มข้นที่แตกต่างกันของสารระหว่าง 2 compartment ที่ Qb มากกว่า 80 มล./นาทีความเข้มข้นของ solute ในด้าน dialysate จะถึงจุดอิ่มตัว (ความเข้มข้นของ solute ใน dialysate จะเท่ากับใน plasma) โดยวิธีนี้การที่เราต้องการที่จะเพิ่ม clearance ของ solute เราต้องเพิ่ม dialysate flow rate (Qd) จาก 1 เป็น 2 ลิตร/ชม.เมื่อเราเพิ่ม Qd ได้ถึง 2 ลิตร/ชม. เราจึงสามารถที่จะเพิ่ม Qb เพื่อเพิ่ม clearance rates ได้ (รูปที่ 8)[28]



รูปที่ 8 แสดงหลักการทำงานของ CVVHD. QB, blood flow rate; Q_D, dialysate flow rate; Q_E, effluent rate; Q_{UF}, ultrafiltration rate.[28]

Continuous Venovenous Hemodiafiltration (CVVHDF)

CVVHDF จะใช้ทั้งขบวนการ diffusion และ convectionในการกำจัดของเสีย วิธีการทำคล้ายกับการทำ CVVH ซึ่งต้องใช้ blood pump เพื่อดึงเลือดเข้าสู่ extracorporeal circuit โดยทั่วไปการทำวิธีนี้จะเปิด blood flow (Qb) ตั้งแต่ 150-300 มล./นาทีและ dialysate flow 1-2 ลิตร/ชม. (รูปที่ 9)อุปกรณ์ที่ใช้ในการทำ CVVHDF ไม่ยุ่งยาก เพียงแค่มี blood pump ร่วมกับ separate infusion pump นอกจากนั้นในปัจจุบันยังมีเครื่องในระบบ intergrated system ที่สามารถทำได้เช่น เครื่อง Aquarius (Edward), Prisma (Hospal), และ Acu-men (Fresenius)[28]



รูปที่ 9แสดงหลักการทำงานของ CVVHDF. Q_B, blood flow rate; Q_D, dialysate flowrate; Q_E, effluent flow rate; Q_R, replacement fluid flow rate; Q_{UF}, ultrafiltration flow rate.[28]

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ขบวนการแข็งตัวของเลือดในระหว่างการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง

1. ขบวนการแข็งตัวของเลือดภายในหลอดเลือด

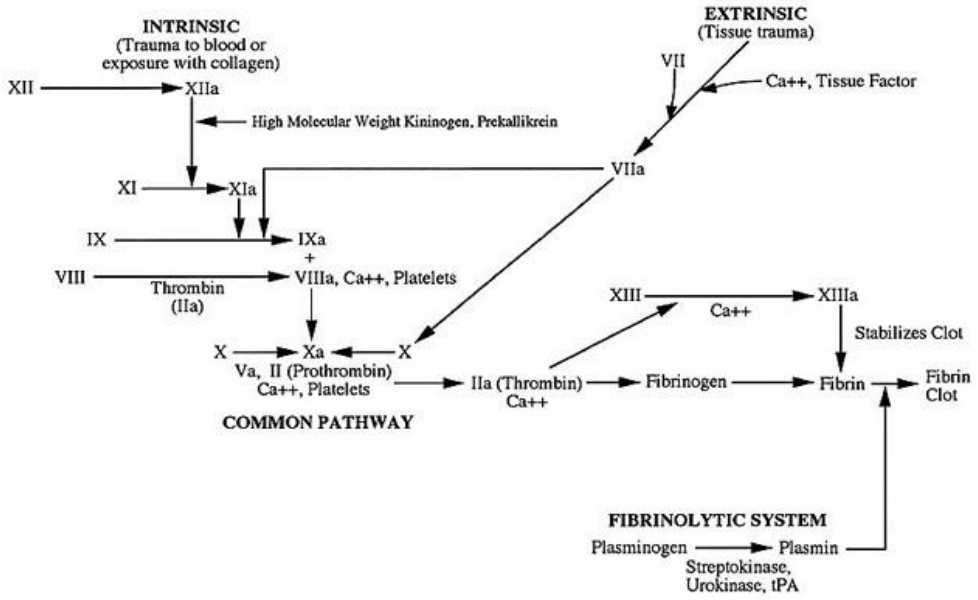
   ขบวนการแข็งตัวของเลือดในระหว่างการฟอกเลือดส่วนใหญ่จะมีลักษณะคล้ายในร่างกายมนุษย์ แต่มีความแตกต่างเล็กน้อย คือ ในระหว่างการฟอกเลือดพบว่ามีการกระตุ้นขบวนการแข็งตัวของเลือดมากขึ้น โดยมีหลักฐานพบว่ามีการเพิ่มการทำงานของ antithrombin III ที่จับกับ coagulation factor IIa รวมทั้งมีการทำงานของ protein C มากขึ้น เพราะการฟอกเลือดสามารถขจัดสารที่คอยยับยั้งหรือต้านการทำงานของ protein C ให้ลดลงได้ [29, 30]

2. ขบวนการแข็งตัวของเลือดภายนอกหลอดเลือดและเกร็ดเลือด

ในระหว่างการฟอกเลือด พบว่าการรวมตัวของเกร็ดเลือดจะแตกต่างจากในมนุษย์ เพราะเกร็ดเลือดไม่จำเป็นต้องอาศัยตัวเชื่อม vWF ที่หลั่งจาก endothelial cell แต่การรวมตัวของเกร็ดเลือดจะเกิดขึ้นโดยตรงจากการสัมผัสสิ่งแปลกปลอมต่างๆ เช่น ตัวกรอง หรืออาจเป็นผลจากการเปลี่ยนแปลงของโปรตีนที่ติดอยู่ที่ตัวกรอง เป็นต้น จากการศึกษายังพบว่าในระหว่างการฟอกเลือดมีการเพิ่มขึ้นของ vWF ที่หลั่งจาก endothelial cell จะตรวจพบความผิดปกติได้ โดยเกร็ดเลือดที่อยู่ในเลือดจะลอยเข้าไปรวมตัวกันมากขึ้นจนจำนวนเกร็ดเลือดที่อยู่ในเลือดลดลงชั่วคราว และยังพบว่ามีการกระตุ้นการทำงานของเกร็ดเลือด ทำให้ส่งเสริมการรวมตัวของเกร็ดเลือดมากขึ้น [29, 30]

3. ขบวนการสลายก้อนเลือด

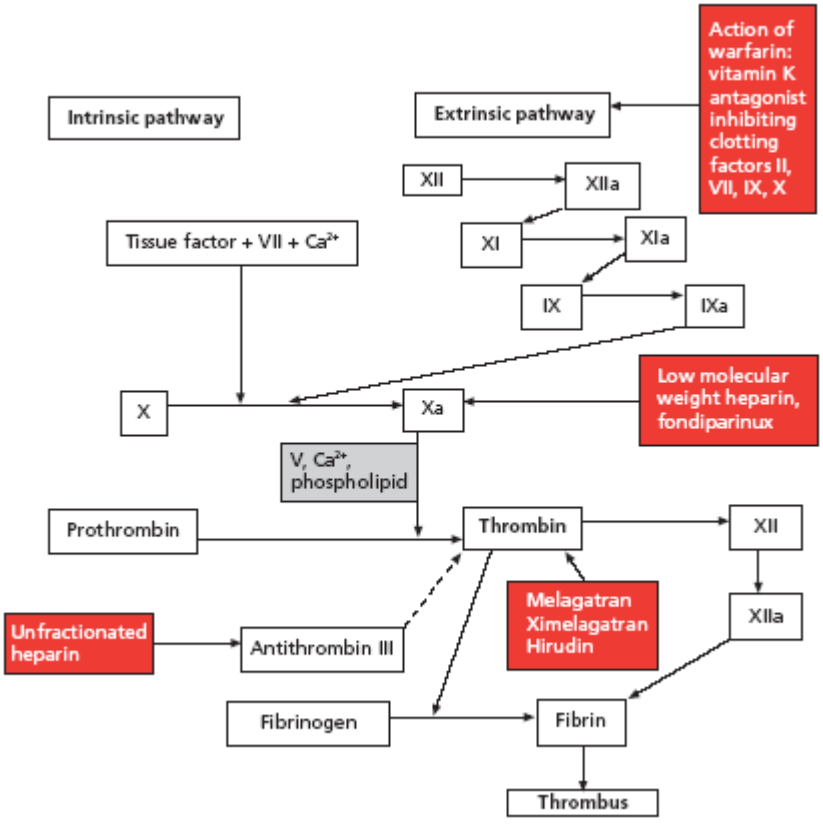
ขบวนการใช้ขจัดก้อนเลือดที่เกิดขึ้นโดยอาศัยสารภายในเลือด คือ plasminogen สารนี้จะถูกย่อยสลายโดย tissue plasminogen activator (tPA) ให้กลายเป็น plasminซึ่งมีคุณสมบัติสามารถย่อยสลายก้อนเลือดได้ ในระหว่างการฟอกเลือดพบว่าการสลายก้อนเลือดมีการทำงานมากขึ้น โดยเกิดจากการหลั่ง tissue-type plasminogen activator จาก endothelial เพิ่มขึ้น แต่บทบาทในการป้องกันการแข็งตัวของเลือดยังไม่แน่ชัด[29, 30]



รูปที่ 10 แสดงขบวนการแข็งตัวของเลือดในระหว่างการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง[31]

สารป้องกันการแข็งตัวของเลือดที่ใช้ในการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง

สารกันเลือดแข็งตัวในระหว่างการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง (Anticoagulation for continuous renal replacement therapy) ซึ่งขบวนการแข็งตัวของเลือดในระหว่างการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่องจะคล้ายกับขบวนการแข็งตัวของเลือดในร่างกายมนุษย์ แต่เนื่องจากขั้นตอนการทำจำเป็นต้องนำเลือดที่มีของเสียต่างๆออกมาจากเส้นเลือดเข้าสู่สายส่งเลือดและตัวกรอง วัสดุของสายส่งเลือดและตัวกรองเหล่านี้เป็นสารที่แตกต่างจากเนื้อเยื่อของหลอดเลือดปกติ จึงจำเป็นต้องออกแบบเครื่องมือให้เหมาะสม เช่น การไหลเวียนของเลือดควรไหลคล่องตัวไม่ติดขัด มีความต้านทานการไหลเวียนของเลือดในระบบน้อย ไม่มีตำแหน่งที่เลือดหยุดนิ่ง [32]



รูปที่ 11 แสดงการทำงานของสารกันเลือดแข็งแต่ละชนิดในการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง[33]

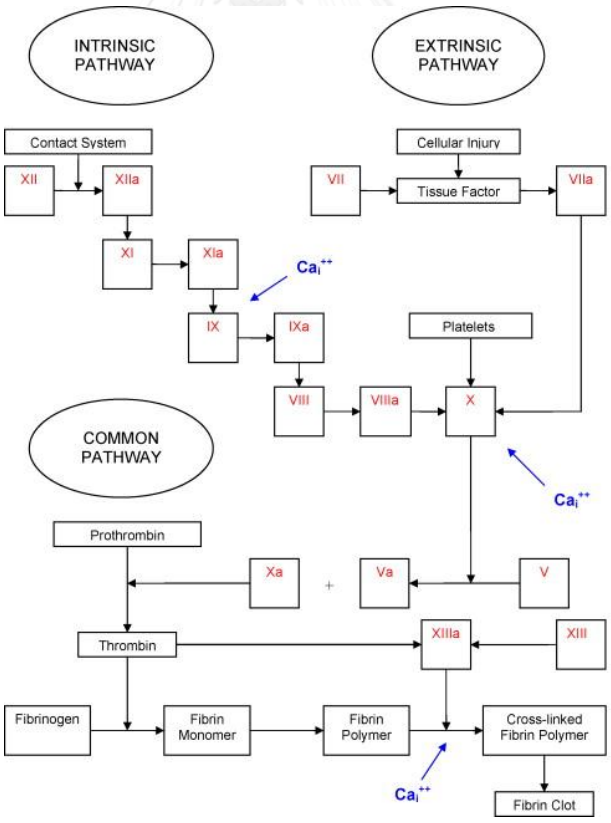
คุณสมบัติของเฮพาริน (heparin)

เป็นสาร anionic sulfated mucopolysaccharide มีคุณสมบัติสามารถจับกับ cationic lysyl residues ของ antithrombin III ทำให้ antithrombin III ทำงานดีขึ้นมากว่าปกติถึง 1,000 เท่า จึงสามารถยับยั้ง coagulation factor II, IX, X, XI และ XII รวมทั้งยังสามารถจับสารต่างๆในเลือด เช่น heparin cofactor, histidine-rich glycoprotein, platelet factor 4 และ vitronectin ซึ่งมีผลขัดขวางการแข็งตัวของเลือดได้ นอกจากนี้ heparin ยังมีฤทธิ์กระตุ้นขบวนการลสายก้อนเลือด (fibrinolysis) เพิ่มขึ้นทำให้ก้อนเลือดที่เกิดขึ้นแล้วสลายตัวเร็วขึ้น heparin ประกอบด้วย polysaccharide ที่มีขนาดโมเลกุลต่างๆ ทั้งขนาดเบา และหนัก โดยมีขนาดโมเลกุลแตกต่างกันตั้งแต่ 2,000 – 4,000 (เฉลี่ย 15,000 – 18,000) จึงมีชื่อเรียก heparin อีกอย่างว่า unfractionated heparin โดยกำหนดความสามารถในการป้องกันการแข็งตัวของเลือด heparin เป็นหน่วยยูนิต โดย heparin 1 ยูนิต หมายถึง ปริมาณ heparin ที่สามารถป้องกันการแข็งตัวของ citrated plasma ที่ได้จากเลือดแกะจำนวน 1 มิลลิลิตร หลังจากเติมสารละลายแคลเซียมคลอไรด์ (1:100) ลงไป 0.2 มิลลิลิตรได้นาน 1 ชั่วโมงโดยปกติ heparin1 มิลลิกรัม มี anticoagulant activity ประมาณ 100-120 ยูนิตเมื่อผู้ป่วยได้รับ heparin เข้าสู่กระแสเลือด จะกระจายสู่กระแสเลือดทั่วร่างกายภายในเวลา 3 นาที แล้วถูกขจัดออกจากกระแสเลือดอย่างรวดเร็วโดย reticuloendothelial system ค่า half-life ของ heparin ในคนปกติและผู้ป่วยโรคไต มีค่าประมาณ 30 – 120 นาที หรือโดยเฉลี่ยประมาณ 50 นาที แต่เนื่องจากผู้ป่วยโรคไตที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่องจะมี volume of distribution และ clearance ของ heparin เปลี่ยนแปลงได้จึงอาจทำให้ค่า half-life ของ heparin ในผู้ป่วย end-stage renal disease ยาวกว่าคนปกติได้[34]การศึกษาเกี่ยวกับ heparin มากขึ้น พบว่าการเกิดปัญหาในการใช้ยา heparin หลายประการ โดยเฉพาะการเกิดภาวะแทรกซ้อนทั้งในระยะสั้นและระยะยาว เช่น ทำให้เกิดภาวะเลือดออกง่ายกว่าปกติ การเกิดภาวะเกร็ดเลือดต่ำ (heparin – induced thrombocytopenia) ความผิดปกติของระดับไขมันในเลือด การแข็งตัวผิดปกติของอวัยวะเพศ (priapism) และการเสื่อมของกระดูก(osteoporosis) เป็นต้น[35]

ซิเตรทเฉพาะที่ (Regional Citrate Anticoagulation, RCA)

การทำงานของซิเตรทเฉพาะที่

ในขบวนการแข็งตัวของเลือดจำเป็นต้องอาศัย ionized Ca^{2+}ในเลือด เมื่อให้ trisodium citrateที่มีคุณสมบัติจับกับ ionized Ca^{2+} ในเลือดกลายเป็น citrate – calcium complex เกิดขึ้น ทำให้ ionized Ca^{2+} ในเลือดลดลง เมื่อให้ทาง arterial blood line จะไปยับยั้งกระบวนการแข็งตัวของเลือดใน arterial blood line และตัวกรองได้ (ในน้ำยา dialysis solution ต้องไม่มีแคลเซียมผสม) เมื่อเลือดผ่านตัวกรองแล้วจะมีการให้ calcium chloride ทาง venous blood line ก่อนเลือดกลับเข้าสู่ผู้ป่วยเพื่อปรับระดับ ionized Ca^{2+} ในเลือดให้กลับสู่ปกติ ซึ่งมีผลทำให้การแข็งตัวของเลือดในร่างกายผู้ป่วยอยู่ในสภาวะปกติตลอดการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง ด้วยประสิทธภาพของ citrate สามารถจำกัดผลการป้องกันการแข็งตัวของเลือดเฉพาะที่ตัวกรอง ทำให้ผลข้างเคียงที่จะเกิดภายหลังได้[35-37]



รูปที่ 12 แสดงการทำงานของซิเตรทเฉพาะที่จับกับ calcium ต่อการยับยั้งกระบวนแข็งตัวของเลือด [38]

ประโยชน์ของซิเตรทเฉพาะที่

1. ป้องกันการแข็งตัวของเลือดในระหว่างการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง[38, 39]

2.รักษาระบบบัฟเฟอร์ในร่างกาย[40]

3.กำจัดออกจากร่างกายได้อย่างรวดเร็ว[41]

4.เพิ่มอายุการใช้งานของตัว dialyzer[34]

5.ลดอัตราเสี่ยงต่อการมีเลือดออกระหว่างการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง[41]

6.ลดภาวะการอักเสบ (Anti-inflammatory)[41]

ผลเสียของซิเตรทเฉพาะที่

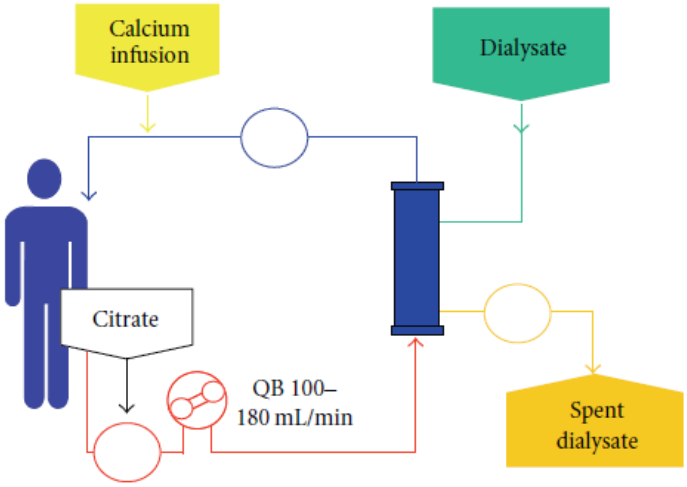
1.Hypocalcemia[29]

2.Hypernatremia[29]

3.Metabolic alkalosis [29]

4.ภาวะหัวใจเต้นผิดปกติหรือหยุดได้[29]

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 13 แสดงการต่อวงจรการใช้ซิเตรทเฉพาะที่ในวงจรบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง[42]

แนวทางปฏิบัติสำหรับแพทย์โรคไตในการดูแลผู้ป่วยโรคไตวายเฉียบพลัน (KDIGO Guidelines for AKI)เมื่อมีนาคม พ.ศ.2555 ระบุแนวทางปฏิบัติว่าหากไม่มีข้อห้ามในการใช้สารป้องกันการแข็งตัวของเลือด แนะนำให้ใช้ซิเตรท มากกว่าการใช้สารเฮพาริน แสดงให้เห็นถึงประโยชน์ต่อการรักษาเป็นอย่างดี[39]

ตารางที่ 2 แสดงผลการเปรียบเทียบระหว่างการใช้เฮพารินและซิเตรทเฉพาะที่[41]

	Heparins	**Citrate**
Clinical		
Anticoagulation	Regional and systemic	Regional, not systemic
Risk of bleeding	Higher	Not increased
Circuit life	Similar or shorter	Similar or longer
Metabolic control	Good	Good if well performed
Metabolic derangements		Greater risk if not well controlled
Understanding	Easy	Difficult
Life-threatening complications	Massive bleeding	
	Heparin-induced thrombocytopenia (UFH >LMWH)	Cardiac arrest due to unintended rapid infusion
Clinical outcome		Possibly better patient and kidney survival
Biochemical		
Anticoagulation	Critically ill patients exhibit heparin resistance due to: • Low antithrombin (high consumption and degradation)	

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

	• Acute phase proteins and apoptotic/necrotic cells bind heparin (UFH >LMWH)	
Proinflammatory effects	Inhibit the anti-inflammatory properties of antithrombin (UFH >LMWH)	
	Trigger antithrombin degradation by elastase	
	Release myeloperoxidase, elastase, platelet factor 4, superoxide dismutase into the circulation (UFH, LMWH)	
	Increase in lipopolysaccharide-induced, LPB-dependent IL-8 and IL-1β secretion from monocytes (LMWH, UFH)	
Anti-inflammatory effects	Inhibit thrombin generation (UFH, LMWH)	Its use prevents the release of granular products from neutrophils and platelets

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

	Block P-selectin and L selectin-mediated cell adhesion (UFH, LMWH)	
	Decrease cytokine generation in *vitro*, not in *vivo*	
Phagocytosis	Bind to apoptotic and necrotic cells and may delay phagocytic clearance (UFH >LMWH)	
Bio-energetic properties		Provides energy without needing insulin for entrance into the cell May protect against mitochondrial dysfunction

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

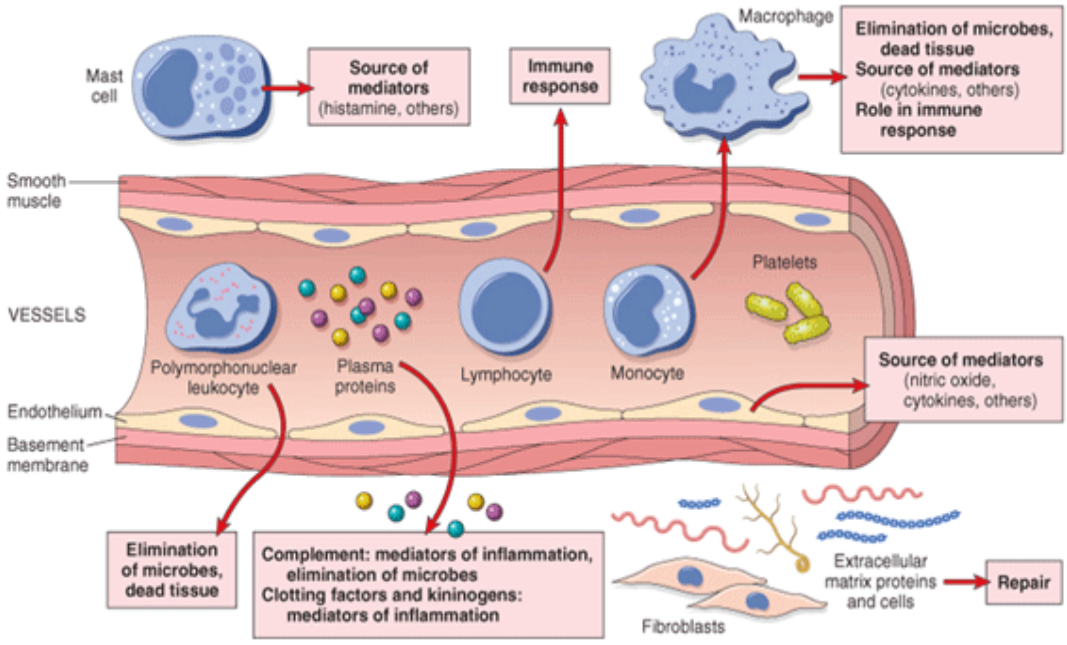
ตารางที่ 3 แสดงผลงานวิจัยเกี่ยวกับการใช้ซิเตรทเฉพาะที่ผ่านมา จากการศึกษาของการใช้ซิเตรทเป็นสารกันเลือดแข็งในการทำ continuous venovenous hemofiltration (CVVH)ด้านความปลอดภัยและประสิทธิภาพดีพร้อมทั้งพบอัตราการตายของผู้ป่วยน้อยลง

		Circuit life (hours)		**Bleeding**		**Survival**	
Reference	**Design**	**Citrate**	**Heparin**	**Citrate**	**Heparin**	**Citrate**	**Heparin**
Monchi and colleagues[43]	RCOT	70	40	*n* = 0	*n* = 1		
	n = 20	(44 to 140)	(17 to 48)				
		P < 0.001					
Kutsogiannis and collegues[35]	RCT	125	38	RR 0.17			
	n = 30	(95 to 157)	(25 to 62)	(0.03 to 1.04)			
		P < 0.001		*P* = 0.06			
Betjes and collegues[44]	RCT,			0%,	33%		
	n = 48			*P* < 0.01			
Oudemans-Van Straaten and collegues[45]	RCT	27	26	6%,	16%	52%	37%
	n = 200	(13 to 47)	(15 to 43)	*P* = 0.08		*P* = 0.03	
		NS					

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

Hetzel and collegues[46]	RCT,	37.5 ± 23	26.1 ± 19.2	14.5%,	5.70%	± 30%	± 43%
	n = 170	*P* < 0.001		*P* = 0.06		NS	

ความสำคัญทางคลินิกของตัวชี้วัดทางชีวภาพในระบบภูมิคุ้มกันในภาวะไตวายเฉียบพลัน



Chulalongkorn University

รูปที่ 14 แสดงความสัมพันธ์ของตัวชี้วัดทางชีวภาพกับการอักเสบในภาวะไตวายเฉียบพลัน[47]

CD11b

จัดอยู่ในกลุ่ม ของ $\beta_2$integrin family สามารถแสดงออกบนผิวเซลล์ของ leukocytes ประกอบด้วย monocytes, neutrophils, natural killer cellsและ macrophages โดยมีหน้าที่ควบคุมการ adhesion และ migration เพื่อตอบสนองต่อการอักเสบและเป็น opsonin receptor ของ iC3b [48] โดยภาวะการอักเสบ (inflammation) นั้นจะสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายฉับพลันหรือไม่ยังไม่ทราบแน่ชัด จากการศึกษาของ Rinder และคณะฯ พบว่าผู้ป่วยที่เกิดภาวะไตวายฉับพลันหลังจากการผ่าตัด cardiopulmonary bypass surgery (CPB) นั้น จะมีปริมาณ CD11b ซึ่ง

เป็น neutrophil adhesion receptor เพิ่มสูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่เกิดภาวะไตวายฉับพลันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ[49, 50]

จากการศึกษาของอ.ขจรและคณะ พบว่าการหลั่งสารจากเม็ดเลือดขาว (Polymorphonuclear cell degranulation)ในผู้ป่วยวิกฤตที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่องวิธี continuous venovenoushemofiltration (CVVH)โดยใช้ซิเตรทเฉพาะที่ มีปริมาณลดลงโดยตรวจจาก MPOที่ก่อให้เกิดการอักเสบได้[51]นอกจากนั้นยังสามารถลดปริมาณ ไซโตไคน์ทั้ง IL-6 และ IL-8 ซึ่งเป็น pro-inflammatory ในการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่องด้วย [52]

HLA-DR

อยู่ในกลุ่ม MHC Class II ประกอบไปด้วย HLA-DR, HLA-DQ และ HLA-DP จะพบโมเลกุลของ class II บนผิวเซลล์ของ antigen presenting cell ต่างๆ ได้แก่ monocyte, macrophage, dendritic cell, B-lymphocyte ทำหน้าที่จับ exogenous peptide ใน endosomal เช่น peptide ของเชื้อแบคทีเรียที่ macrophage จับกินและย่อยแล้วใน endosomal ออกสู่ผิวเซลล์เพื่อส่งต่อ CD4+T cells [50, 53]

จากการศึกษาของ Massimo de Cal และคณะรายงานว่าภาวะไตวายเฉียบพลันมีอุบัติการณ์การติดเชื้อและมะเร็งเนื่องมาจากระบบภูมิคุ้มกันกระตุ้นการตอบสนองต่อการอักเสบ เกิดความไม่สมดุลระหว่างการแสดงออกของ HLA-DR และการตายของเซลล์(apoptosis) การบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่องทำปฏิกิริยากับตัวกรอง(membrane) สามารถกระตุ้นการแสดงออกเพิ่มจำนวนยีนของ caspase-3[54]

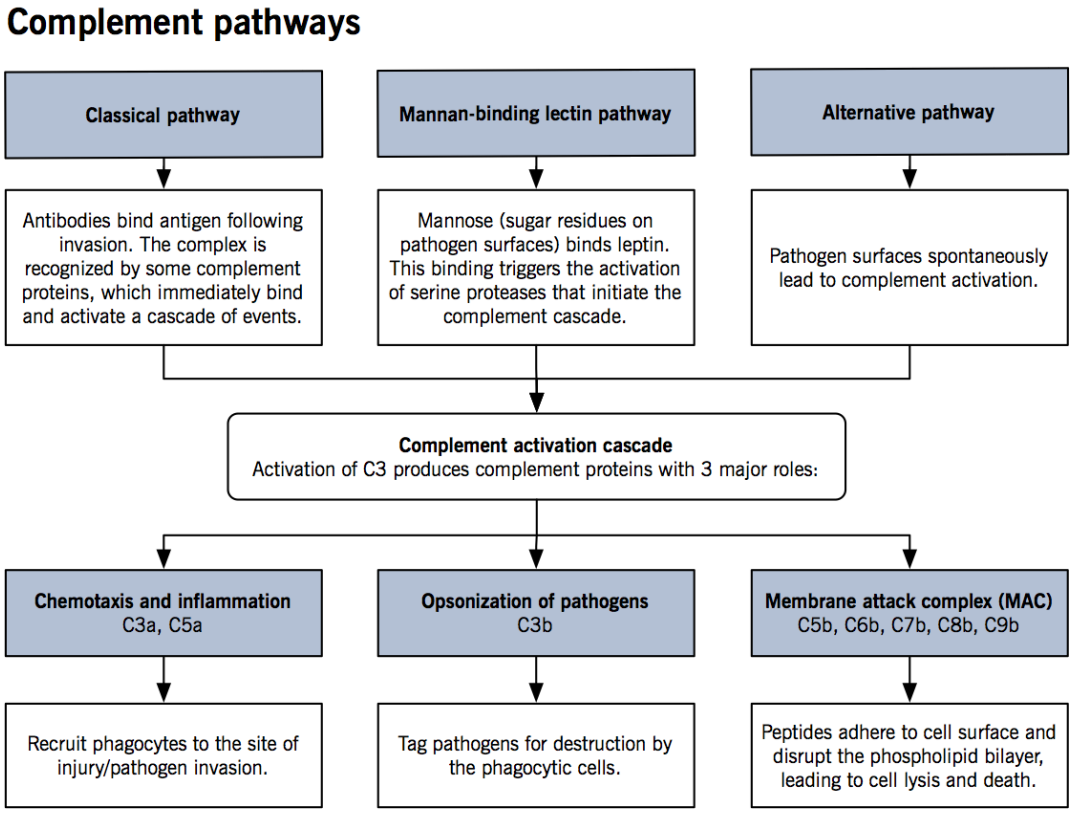
นอกจากนี้ การใช้วิธีบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่องสามารถลดปริมาณไซโตไคน์ประกอบด้วย IFN-γ, TNF-α, IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10 and IL-13 รวมถึง HLA-DR ที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญกับการรักษา [55]

Complement 3a และ Complement 5a

C3a และ C5a จัดเป็นสาร anaphylatoxins ซึ่งสามารถจับกับ receptor บน mast cells และ basophils กระตุ้นให้เกิด degranulation โดยไม่ต้องอาศัย IgE และปล่อย histamine และ mediatorsที่มีผลเกิดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบ, เพิ่มการซึมผ่านของของเหลวในหลอดเลือด อีก

ทั้งเป็น chemptactic factors ซึ่งกระตุ้นให้ phagocytic cells โดยเฉพาะ monocytes และ neutrophils ให้เคลื่อนที่ไปยังบริเวณที่มีการอักเสบ[9, 56]

ปริมาณของคอมพลีเมนท์ในร่างกายนั้นไม่แน่นอน ปัจจัยหลายอย่างส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของปริมาณคอมพลีเมนท์ โดยเฉพาะคอมพลีเมนท์ถูกสร้างมากขึ้น จากโรคติดเชื้อและมีการอักเสบต่างๆ ซึ่งเกิดจากการเพิ่มขึ้นของ IL-6, TNF และ IFN-γซึ่งจะกระตุ้นให้มีการสร้าง acute phase protein มากขึ้นด้วย [57]ซึ่งในภาวะไตวายเฉียบพลันสามารถพบ c3a และ c5a ในปริมาณที่สูงและมีส่วนทำให้อาการแย่ลงอย่างมีนัยสำคัญ [58, 59]



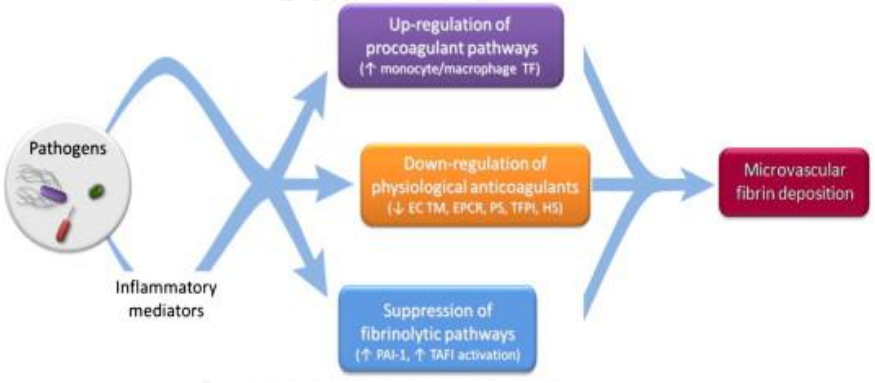
รูปที่ 15 ตารางแสดงความหน้าที่ของระบบคอมพลีเมนท์ [57]

Plasminogen activator inhibitor (PAI-1)

สังเคราะห์จากเกร็ดเลือด โดยหลั่งออกมาจาก α-granule ของเกร็ดเลือด เป็นตัวยับยั้งกระบวนการละลายลิ่มเลือดที่สำคัญ โดยจับกับ tissue-type plasminogen activator (t-PA) และ urokinase-type plasminogen activator (u-PA) ในอัตราส่วน 1:1 ทำให้เกิดการยับยั้งการเปลี่ยน

plasminogen ไปเป็น plasmin จึงสามารถยับยั้งการละลายลิ่มเลือดด้วย พลาสมินได้ หากระดับของ PAI-1 ในกระแสเลือดสูงกว่าปกติจะทำให้เกิดการละลายลิ่มเลือดที่ช้าหรือน้อยกว่าปกติ (hypofibrinolysis) ซึ่งจะถูกหลั่งออกมาหรือแสดงออกมากขึ้นเมื่อendothelium มีการเปลี่ยนแปลงเนื่องจากการอักเสบ[19, 60]

นอกจากนี้กระบวนการสลายไฟบรินยังถูกยับยั้งในภาวะ DIC เนื่องจากมีการเพิ่มขึ้นของระดับ plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) ในพลาสมา โดยพบวา TNF-**α**และ IL-1 มีส่วนชวยในการสรางและกระตุนการหลั่ง PAI-1 จาก endothelium[20, 58]จะเห็นไดวา DIC ไมใชโรคเฉพาะแตเปนภาวะที่มีการเสียสมดุลในกระบวนการแข็งตัวของเลือดซึ่งเปนผลเนื่องมาจากโรคหรือภาวะบางประการของผูปวย อันเปนเหตุนใหเกิดการกระตุนกระบวนการสรางไฟบริน นอกจากนี้ยังมีโรคหรือภาวะอื่นทางคลินิกที่อาจพบ DIC รวมได [61]



รูปที่ 16 แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง PAI-1 กับภาวะติดเชื้อ[62]

ในปัจจุบันยังไม่มี ข้อมูลการศึกษากลไกการเปลี่ยนแปลงทางด้านอิมมูโนโลยีของการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่องกับผู้ป่วยภาวะไตวายเฉียบพลันใช้สารซิเตรทเป็นสารกันเลือดแข็งตัวเฉพาะที่อย่างชัดเจน การศึกษานี้จึงมุ่งหวังที่จะเป็นการศึกษาแรกที่ประยุกต์ใช้เพื่อช่วยในการการรักษาบำบัดทดแทนไตในผู้ป่วยไตวายฉับพลัน

บทที่ 3

วิธีการวิจัย

ประชากรและตัวอย่าง

ประชากรเป้าหมาย คือ ผู้ป่วอาการหนักในหอผู้ป่วยวิกฤตที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันและมีข้อบ่งชี้ต้องได้รับการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง

ประชากรตัวอย่างคือ ผู้ป่วยในหอผู้ป่วยวิกฤตทุกรายที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันและมีข้อบ่งชี้ต้องได้รับการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่องในแผนกผู้ป่วยวิกฤต,ศัลยกรรมวิกฤต CCU, ผู้ป่วยวิกฤต CVT, อายุรกรรม 1 และ อายุรกรรม 2 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษา (inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยในหอผู้ป่วยวิกฤตที่มีข้อบ่งชี้ในการฟอกเลือด

2. อายุไม่ต่ำกว่ากว่า 18 ปี

3. ผู้เข้าร่วมวิจัยต้องลงชื่อในใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัย หากอาการหนักมากไม่สามารถลงชื่อในใบยินยอม สามารถให้ญาติเซ็นชื่อแทนได้

กฎเกณฑ์ในการตัดออกจากการศึกษา (exclusion criteria)

1.โรคตับอักเสบอย่างรุนแรงหรือมีภาวะโรคตับแข็ง

2. ภาวะเลือดออกมาก

3. ภาวะไตเรื้อรัง หมายถึง ผู่ปวยที่มีลักษณะอยางใดอยางหนึ่งใน 2 ขอตอไปนี้

1. ผูปวยที่มีภาวะไตผิดปกตินานติดตอกันเกิน 3 เดือน ทั้งนี้ผูปวย อาจจะมีอัตรากรองของไต (glomerular fi ltration rate, GFR) ผิดปกติหรือไมก็ได ภาวะไตผิดปกติหมายถึง มีลักษณะตามขอใดขอหนึ่งดังตอไปนี้

1.1 ตรวจพบความผิดปกติจากการตรวจปสสาวะอยางนอย 2 ครั้ง ในระยะเวลา 3 เดือน

1.1.1 ตรวจพบโปรตีนในปสสาวะ

1.1.1.1 ถาผูปวยเปนโรคเบาหวาน และตรวจพบ microalbuminuria

1.1.1.2 ถ้าผู้ป่วยไม่ได้เป็นโรคเบาหวานและตรวจ พบ proteinuria มากกวา 500 mgตอวัน หรือมากกวา 500 mg/g creatinine

1.1.2 ตรวจพบเม็ดเลือดแดงในปสสาวะ (hematuria)

1.2 ตรวจพบความผิดปกติทางรังสีวิทยา

1.3 ตรวจพบความผิดปกติทางโครงสรางหรือพยาธิสภาพ

2. ผูปวยที่มี GFR นอยกวา 60 mL/min/1.73m^2 ติดตอกันเกิน 3 เดือน โดยที่อาจจะตรวจพบหรือไม่พบว่ามีร่องรอยของไตผิดปกติก็ได้

4.ภาวะตั้งครรภ์

การคำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample Size Determination)

$$n/group = \frac{2(Z\alpha + Z\beta)^2 \, P \, Q}{(P1-P2)^2}$$

Q = 1-P ยอมรับความคลาดเคลื่อนได้ ร้อยละ 10

กำหนดให้ $Z\alpha$ = Z 0.05/2 = 1.96 (two tail)

Power 80 % ,β = 0.2 = $Z\beta$ = 1.28ยอมรับความลาดเลื่อน

อ้างอิงจากการทบทวนวรรณกรรมของ Massimo de Cal และคณะ

สูตร n/group = 2(1.96 + 0.84)2 x 0.12525 x 0.87475 / (0.25-0.0005)^2

n/group = 6.8 ดังนั้นเพื่อความชัดเจนของข้อมูลจะใช้ n/group = 15

ดังนั้นทั้งงานวิจัยใช้ทั้งหมด 30 คน

อาสาสมัครจะถูกสุ่มเลือกเป็น 2 กลุ่ม

กลุ่มที่ 1 4 % Trisodium citrate 500 mL (โดยศูนย์บริจาคโลหิตสภากาชาดไทย)

กลุ่มที่ 2 Heparin หรือ saline flush

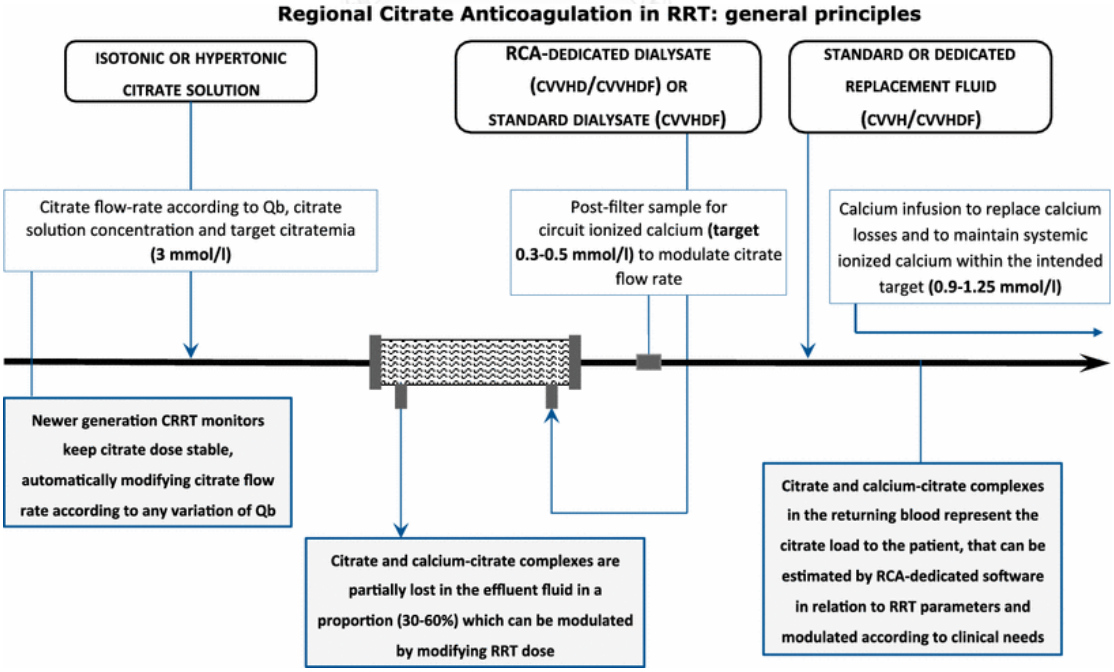
การรวบรวมข้อมูล (data collection)

อาสาสมัครที่เข้าร่วมในการวิจัยจะถูกสุ่มแบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับซิเตรทกับกลุ่มที่ไม่ได้รับซิเตรทในระหว่างการทำ CRRT โดยวิธี block of 4 randomization ผู้ทำการวิจัยจะเก็บเลือดมาวิเคราะห์ที่ 3 จุด เวลา คือ เวลาเริ่มต้น, ที่ 6 ชั่วโมง และที่ 24 ชั่วโมง

การสังเกตและการวัด (observation and measurement)

1. ข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัคร ได้แก่ เพศ อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง สาเหตุไตวาย การวินิจฉัยโรคโดยแพทย์เจ้าของไข้ APACHE II score SOFA score การใช้เครื่องช่วยหายใจ
2. ข้อมูลที่ศึกษา ได้แก่ ระดับ CD11b HLA-DR C3a C5a PAI-I ที่ 3 จุด เวลา คือ เวลาเริ่มต้น, ที่ 6 ชั่วโมง และที่ 24 ชั่วโมง, อายุการใช้งานของวงจร, electrolyte ในเลือด ได้แก่ Na, K, CI และHCO_3^-, Renal function ได้แก่ BUN, Creatinine และ Total Calcium, Liver function ได้แก่ Total Billirubin, Direct Billirubin, SGOT, SGPT, Alkaline phosphatase, Total Protein และ Albumin, การตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด, Arterial Blood Gases ได้แก่ pH, PO2, PCO2, HCO3 และ Ionized Calcium, ผลการรักษา ได้แก่ ติดตามการรักษา 28 วันนับจากเริ่มต้นการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง , สาเหตุของการเสียชีวิตหรือออกจากโรงพยาบาล, ระยะเวลาที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง, ระยะเวลาที่อยู่ในหอผู้ป่วยวิกฤต, ระยะเวลาที่นอนอยู่ในโรงพยาบาลและ Renal function ได้แก่ BUN และ Creatinine ของผู้ป่วยตอนออกจากโรงพยาบาล
3. วิธีที่ใช้ในการวัดสารต่างๆ
    - วัดระดับ CD 11b และ HLA-DR ใน โดยใช้เทคนิค Flow cytometry ของบริษัท พี ซี แอล โฮลดิ้ง จำกัดสามารถวัดการแสดงออกของแอนติเจนบนเม็ดเลือดขาว

- วัดระดับ C3a โดยใช้เทคนิค Sandwich ELISA, Biotin-conjugated antibody ของบริษัท Uscn Life Science Inc. สามารถวิเคราะห์ในช่วงปริมาณ 0.156-10 ng/mL
- วัดระดับ C5a โดยใช้เทคนิค Sandwich ELISA, Biotin-conjugated antibody ของบริษัท Uscn Life Science Inc. สามารถวิเคราะห์ในช่วงปริมาณ 78.13-5,000 ng/mL
- วัดระดับ PAI-1 โดยใช้เทคนิค Solid Phase Sandwich ELISA ของ บริษัท R&D Systemsสามารถวิเคราะห์ในช่วงปริมาณ 0.312 – 20 ng/mL
- วัดระดับ Ionized Calcium
- ตรวจวิเคราะห์ electrolyte ในเลือด ได้แก่ Na, K, CI และHCO3-, Renal function ได้แก่ BUN, Creatinine และ Total Calcium, Liver function ได้แก่ Total Billirubin, Direct Billirubin, SGOT, SGPT, Alkaline phosphatase, Total Protein และ Albumin, การตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด(CBC)โดยส่งตรวจ ห้องปฏิบัติการกลาง รพ.จุฬาลงกรณ์



รูปที่ 17 แสดงการใช้งานและติดตามการรักษาของเครื่องบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่องโดยใช้ซิเตรทเป็นสารกันเลือดแข็งเฉพาะที่[63]

การเก็บข้อมูล

เก็บตัวอย่างเลือดผ่านทางวงจร CRRT โดยส่งตรวจเลือดตัวอย่าง โดยทั้ง 2 กลุ่ม ตรวจวิเคราะห์ electrolyte ในเลือด ได้แก่ Na, K, CI และHCO3-, Renal function ได้แก่ BUN, Creatinine และ Total Calcium, Liver function ได้แก่ Total Billirubin, Direct Billirubin, SGOT, SGPT, Alkaline phosphatase, Total Protein และ Albumin, การตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด(CBC) , CD11b, HLA-DR, C3a, C5a และ PAI-1 ที่ 3 จุดเวลา คือ เวลาเริ่มต้น, 6 ชั่วโมง และ 24 ชั่วโมง

การวิเคราะห์ข้อมูล

1. ข้อมูลที่ได้จากการศึกษาจะอยู่ในรูป ค่ากลาง±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (Median,(IQR 1-IQR3)) การเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มโดย Mann-Whitney U test การเปรียบเทียบภายในกลุ่มโดย paired t-test
2. การเปรียบเทียบข้อมูลโดยใช้ SPSS version 20.0

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

บทที่ 4

ผลการวิจัย

จากผู้ป่วยทั้งหมด30 ราย อายุระหว่าง 22-90 ปี เป็นชาย 12 ราย หญิง 18 ราย ได้รับการวินิจฉัยภาวะไตวายเฉียบพลันและต้องได้รับการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง แบ่งเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มละ 15 คน โดยสาเหตุหลักส่วนใหญ่ของภาวะไตวายเฉียบพลัน คือ ภาวะติดเชื้อ ข้อมูลส่วนใหญ่การเริ่มรักษาในส่วนข้อบ่งชี้ในการบำบัดทดแทนไต APACHE II, SOFA, ระดับครีเอทินีนพื้นฐาน, ระดับยูเรีย, ระดับบีเอทินีนที่จุดเริ่มต้น, ระดับอิเล็คโทรไลต์, ระดับบิลลิรูบิน, ระดับเอนไซม์การทำงานของตับ ระดับอัลบูมิน, ระดับแคลเซียม และระดับความเป็นกรด-ด่าง ในเลือดระหว่าง 2 กลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกัน ตามตารางที่ 4

ตารางที่ 4 แสดงลักษณะพื้นฐานทางคลินิกของอาสาสมัครทั้ง 30 ราย

	Citrate N=15	**Control N=15**	***p***
Age (years)	71 (60-75)	66 (54-69)	NS
Gender (M/F)	8/7	5/10	NS
Weight (kg)	60 (47-63)	60 (52-60)	NS
Etiology of AKI			
Sepsis (%)	43	40	NS
Ischemic ATN (%)	14	20	
Cardiorenal syndrome (%)	7	10	
Multifactorial (%)	36	30	
Indication for CRRT			
Refractory severe acidosis (%)	43	50	NS
Refractory volume overload(%)	34	58	
Refractory hyperkalemia (%)	14	0	

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

Anuria,Oliguria (%)	43	0	
High BUN, sCr (%)	29	40	
APACHE II score	19 (13-23)	18 (14-19)	NS
SOFA score	10 (8-12)	9 (7-13)	NS
Baseline sCr (mg/dl)	1.22(0.87-1.90)	1.35 (0.73-2.14)	NS
BUN (mg/dl)	31 (26-47)	58 (37-84)	NS
sCr at initiation (mg/dl)	2.5 (1.9-3.5)	2.9 (2.3-4.1)	NS
Electrolyte			
Sodium (mmol/L)	140 (133-143)	140 (139-144)	NS
Potassium (mmol/L)	3.8 (3.7-4.4)	4.4 (4.0-4.9)	NS
Chloride (mmol/L)	107 (100-113)	100 (98-103)	NS
Bicarbonate (mmol/L)	17 (12-22)	18 (12-21)	NS
Total billirubin (mg/dl)	2.01 (0.75-3.91)	1.76 (0.52-3.59)	NS
Direct billirubin (mg/dl)	0.89 (0.61-3.36)	1.09 (0.64-2.64)	NS
SGOT (U/L)	142 (52-534)	278 (97-835)	NS
SGPT (U/L)	24 (8-76)	41 (11-113)	NS
Albumin (g/dl)	2.6 (2.4-2.8)	2.9 (2.5-3.1)	NS
Alkaline phosphatase (U/L)	116 (92-179)	113 (88-263)	NS
Total protein (g/dl)	5.6 (4.4-6.8)	4.8 (4.6-5.0)	NS
Total calcium (mmol/L)	8.1 (7.4-9.1)	7.8 (7.0-9.0)	NS
pH	7.3 (7.3-7.4)	7.4 (7.3-7.4)	NS
PaO_2	80.8 (37.5-133.6)	102.5 (59.1-155.9)	NS
$PaCO_2$	34.6 (31.5-43.1)	32.8 (26.3-35.3)	NS
HCO_3^-	21.5 (15.8-26.4)	19.2 (15.2-22.1)	NS

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

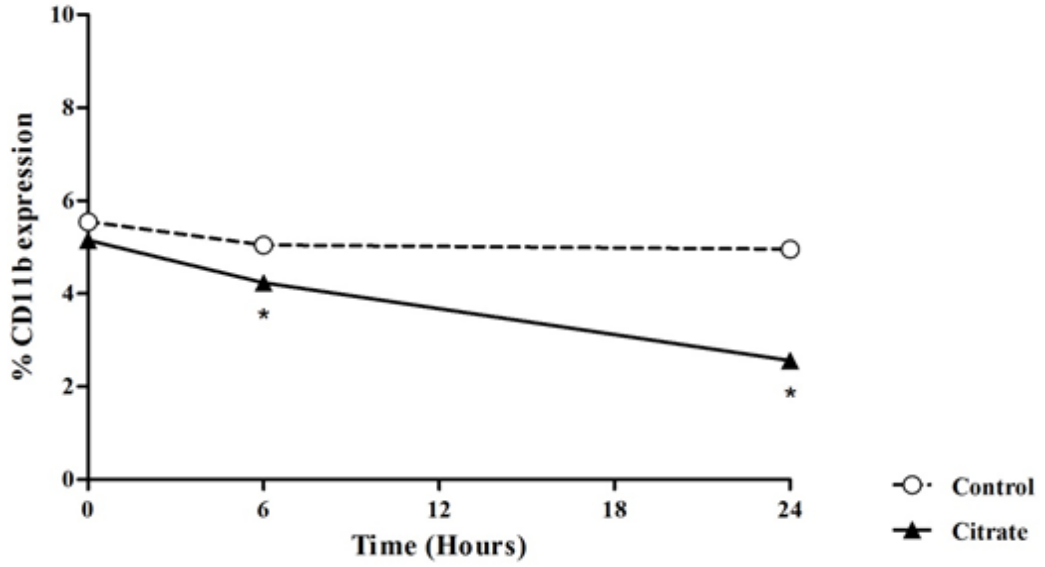
ร้อยละของการแสดงออก CD11b ในกลุ่มที่ใช้ซิเตรทที่จุดเริ่มต้นการบำบัดทดแทนไต เป็นร้อยละ 5.15 (0.91-18.96) ที่ 6 ชั่วโมง เป็นร้อยละ 4.23 (1.83-12.56) และที่ 24 ชั่วโมง เป็นร้อยละ 2.56 (1.51-5.13) ขณะที่ในกลุ่มที่ไม่ใช้ซิเตรทพบร้อยละของการแสดงออก CD11b เป็นร้อยละ 5.54 (2.61-9.74) ที่จุดเริ่มต้นการบำบัดทดแทนไต ร้อยละ 5.0 (2.63-8.09) ที่ 6 ชั่วโมง และ 4.95 (1.13-7.47)ที่ 24 ชั่วโมง เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ใช้ซิเตรทและกลุ่มที่ไม่ใช้ซิเตรท พบร้อยละของการแสดงออก CD11b ลดลงอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่ได้ซิเตรท ที่ชั่วโมงที่ 6 ($p< 0.05$) และชั่วโมงที่ 24 ($p< 0.05$) (รูปที่ 18)

ร้อยละของการเปลี่ยนแปลง CD11b ระหว่าง ที่จุดเริ่มต้นการบำบัดทดแทนไตและชั่วโมงที่ 6(0-6 hours) และระหว่างจุดเริ่มต้นการบำบัดทดแทนไตและชั่วโมงที่ 24 (0-24 hours) ในกลุ่มใช้ซิเตรท คือ ร้อยละ -6.42 (-9.1-8.96), P = 0.04 และร้อยละ -41.5 (-55.51-8.13), $p < 0.05$ ตามลำดับ ขณะที่ในกลุ่มไม่ใช้ซิเตรท ร้อยละของการเปลี่ยนแปลง CD11b ระหว่างจุดเริ่มต้นการบำบัดทดแทนไตและชั่วโมงที่ 6 (0-6 hours) คือร้อยละ -13.28 (-18.61-0.74), $p > 0.05$ และระหว่างจุดเริ่มต้นการบำบัดทดแทนไตและชั่วโมงที่ 24 เป็น (0-24 hours) ร้อยละ 7.11 (3.13 - 17.47), $p <0.05$ เมื่อเปรียบเทียบร้อยละของการเปลี่ยนแปลง CD11b ระหว่างกลุ่มที่ใช้และไม่ใช้ซิเตรท พบความแตกต่างเฉพาะระหว่างจุดเริ่มต้นการบำบัดทดแทนไตและชั่วโมงที่ 24 (0-24 hours), $p <0.05$ (รูปที่ 19)

ร้อยละของการแสดงออก HLA-DR ในกลุ่มที่ใช้ซิเตรท ที่จุดเริ่มต้นการบำบัดทดแทนไต เป็นร้อยละ 13.5 (4.-21.0) ที่ 6 ชั่วโมง เป็นร้อยละ 16.5 (6.88-27.92) และที่ 24 ชั่วโมงเป็นร้อยละ 8.4 (4.1-19.9) ในกลุ่มที่ไม่ใช้ซิเตรท ร้อยละ13.0 (2.9-26.0) ที่จุดเริ่มต้นการบำบัดทดแทนไตร้อยละ 18.5 (4.3-20.0)ที่ 6 ชั่วโมง และร้อยละ 17.1 (2.1-27.6) ที่ 24 ชั่วโมง เมื่อเปรียบเทียบระหว่าง กลุ่มที่ใช้ซิเตรทและกลุ่มที่ไม่ใช้ซิเตรท พบการแสดงออกลดลงของ HLA-DR อย่างมีนัยสำคัญที่ชั่วโมงที่ 24, $p <0.05$ (รูปที่ 20)

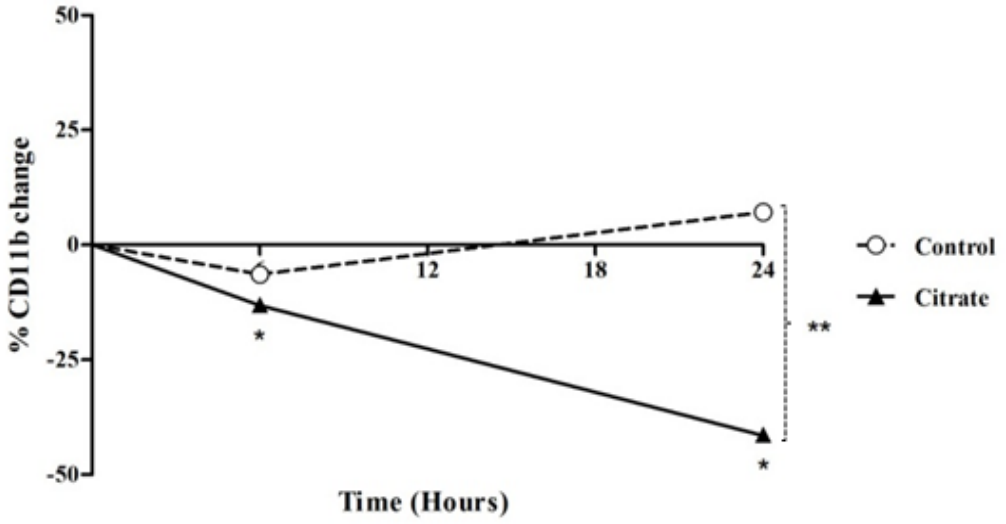
ร้อยละของการเปลี่ยนแปลง HLA-DR ในกลุ่มใช้ซิเตรท ระหว่างจุดเริ่มต้นการบำบัดทดแทนไตและชั่วโมงที่ 6(0-6 hours) คือ ร้อยละ 14.1 (1.0-28.5) และระหว่างจุดเริ่มต้นการบำบัดทดแทนไตและชั่วโมงที่ 24(0-24 hours) คือ ร้อยละ -5.2 (-11.5 - 5.1) ในกลุ่มไม่ใช้ซิเตรท ร้อยละของการเปลี่ยนแปลง HLA-DR ระหว่างจุดเริ่มต้นการบำบัดทดแทนไตและชั่วโมงที่ 6 (0-6 hours) คือ ร้อยละ 43.3 (2.6-59.7) และระหว่างจุดเริ่มต้นการบำบัดทดแทนไตและชั่วโมงที่ 24 (0-24 hours) ร้อย

ละ 35.6 (2.1-47.7) พบการแสดงออกเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในชั่วโมงที่ 6, p <0.05 เมื่อเปรียบเทียบร้อยละของการเปลี่ยนแปลง HLA-DR ระหว่างกลุ่มที่ใช้และไม่ใช้ซิเตรท พบความแตกต่างระหว่างจุดเริ่มต้นการบำบัดทดแทนไตและชั่วโมงที่ 24(0-24 hours) อย่างมีนัยสำคัญ, p <0.05 (รูปที่ 21)

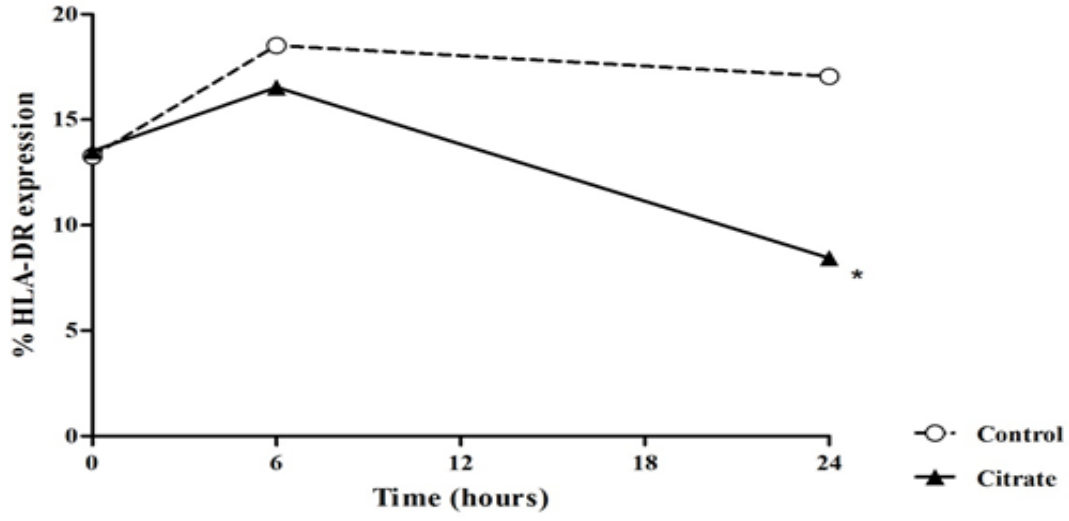


รูปที่ 18 ร้อยละของการแสดงออก CD11b เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ใช้และไม่ใช้ซิเตรท * p<0.05 เมื่อเปรียบเทียบภายในกลุ่ม ** p<0.05 เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม

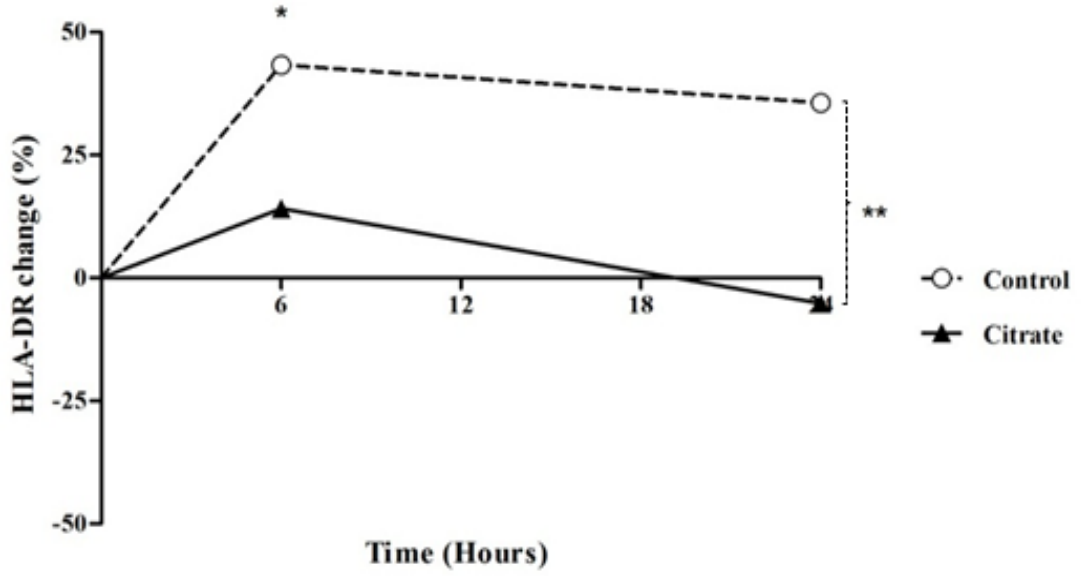
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University



รูปที่ 19 ร้อยละของการเปลี่ยนแปลง CD11b ระหว่างจุดเริ่มต้นการบำบัดทดแทนไตและชั่วโมงที่ 6(0-6 hours) และระหว่างจุดเริ่มต้นการบำบัดทดแทนไตและชั่วโมงที่ 24 (0-24 hours) * p<0.05 เมื่อเปรียบเทียบภายในกลุ่ม ** p<0.05 เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม



รูปที่ 20 ร้อยละของการแสดงออก HLA-DR เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ใช้และไม่ใช้ซิเตรท * p<0.05 เมื่อเปรียบเทียบภายในกลุ่ม ** p<0.05 เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม



รูปที่ 21 ร้อยละของการเปลี่ยนแปลง HLA DR ระหว่างจุดเริ่มต้นการบำบัดทดแทนไตและชั่วโมงที่ 6(0-6 hours) และระหว่างจุดเริ่มต้นการบำบัดทดแทนไตและชั่วโมงที่ 24 (0-24 hours) * p <0.05 เมื่อเปรียบเทียบภายในกลุ่ม ** p <0.05 เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม

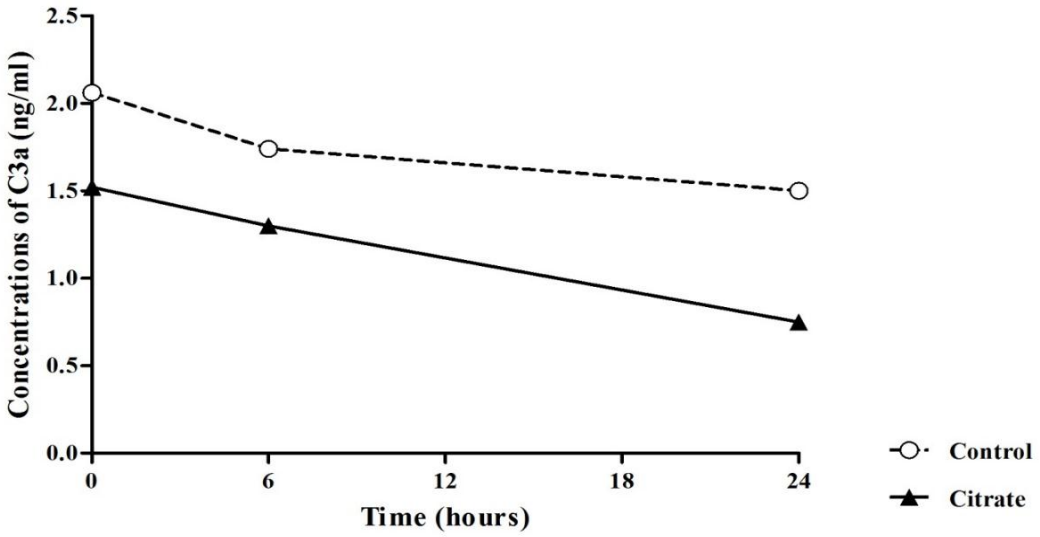
ปริมาณการแสดงออกของ C3a ในกลุ่มที่ใช้ซิเตรท คือ 1.5 ng/mL (0.6 – 3.3) ที่จุดเริ่มต้นการบำบัดทดแทนไต 1.3 ng/mL (0.8 – 2.2) ที่ 6 ชั่วโมง และ 0.8 ng/mL (0.2 – 1.1) ที่ 24 ชั่วโมง ในกลุ่มที่ไม่ใช้ซิเตรทคือ 2.1 ng/mL (1.1 – 5.6) ที่จุดเริ่มต้นการบำบัดทดแทนไต 1.7 ng/mL (1.2 – 3.2) ที่ 6 ชั่วโมง และ 1.5ng/mL (0.9 – 2.2) ที่ 24 ชั่วโมง ไม่พบการแสดงออกอย่างมีนัยสำคัญภายในและระหว่างกลุ่มที่ใช้และไม่ใช้ซิเตรท* (p >0.05) (รูปที่ 22)

ร้อยละของการเปลี่ยนแปลง C3a ในกลุ่มใช้ซิเตรท ระหว่างจุดเริ่มต้นการบำบัดทดแทนไตและชั่วโมงที่ 6(0-6 hours) คือ ร้อยละ -16.42 (-29.1 - 33.96) และระหว่างจุดเริ่มต้นการบำบัดทดแทนไตและชั่วโมงที่ 24(0-24 hours) ร้อยละ -24.5 (-55.51-8.13) ในกลุ่มไม่ใช้ซิเตรท เปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงของ C3a ระหว่างจุดเริ่มต้นการบำบัดทดแทนไตและชั่วโมงที่ 6 (0-6 hours) คือ ร้อยละ -9.21 (-27.7 - 7.39) และระหว่างจุดเริ่มต้นการบำบัดทดแทนไตและชั่วโมงที่ 24(0-24 hours) ร้อยละ-7.85% (-10.83 - 41.13) ไม่พบการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญภายในและระหว่างกลุ่มที่ใช้และไม่ใช้ซิเตรท (p >0.05) (รูปที่ 23)

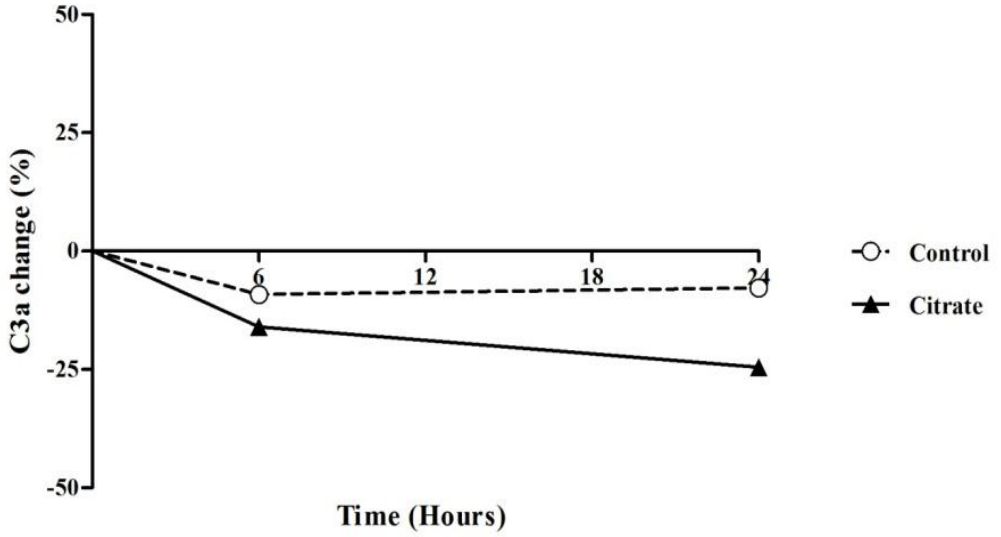
ปริมาณการแสดงออกของ C5a ในกลุ่มที่ใช้ซิเตรท คือ 33,000 ng/mL (14,100 – 234,900) ที่จุดเริ่มต้นการบำบัดทดแทนไต 35,900 ng/mL (13,500 – 124,700) ที่ 6 ชั่วโมง และ

25,900 ng/mL (9,800 – 93,800) ที่ 24 ชั่วโมง ในกลุ่มที่ไม่ใช้ซิเตรทคือ 19,500 ng/mL (10,000 – 39,200)ที่จุดเริ่มต้นการบำบัดทดแทนไต 22,300 ng/mL (9,900 – 55,000)ที่ 6 ชั่วโมง และ 25,100 ng/mL (9,600 – 56,900) ที่ 24 ชั่วโมง ไม่พบการแสดงออกอย่างมีนัยสำคัญภายในและระหว่างกลุ่มที่ใช้และไม่ใช้ซิเตรท (p >0.05) (รูปที่ 24)

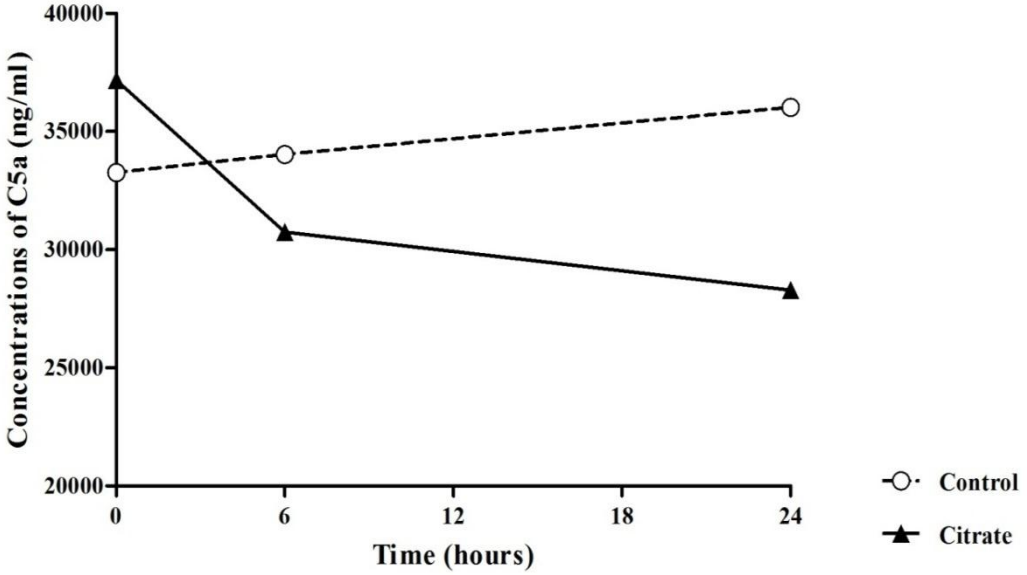
ร้อยละของการเปลี่ยนแปลง C5a ในกลุ่มใช้ซิเตรท ระหว่างจุดเริ่มต้นการบำบัดทดแทนไตและชั่วโมงที่ 6(0-6 hours) คือ ร้อยละ 9.92 (-13.22 - 13.27) และระหว่างจุดเริ่มต้นการบำบัดทดแทนไตและชั่วโมงที่ 24(0-24 hours) ร้อยละ -1.2 (-10.90 – 33.79) ในกลุ่มไม่ใช้ซิเตรท ร้อยละของการเปลี่ยนแปลง C5a ระหว่างจุดเริ่มต้นการบำบัดทดแทนไตและชั่วโมงที่ 6 (0-6 hours) คือ ร้อยละ 8.5 (-17.65 –34.67)และระหว่างจุดเริ่มต้นการบำบัดทดแทนไตและชั่วโมงที่ 24 (0-24 hours) ร้อยละ 22.63 (- 25.0 -47.13) ไม่พบการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญภายในและระหว่างกลุ่มที่ใช้และไม่ใช้ซิเตรท (p >0.05) (รูปที่ 25)



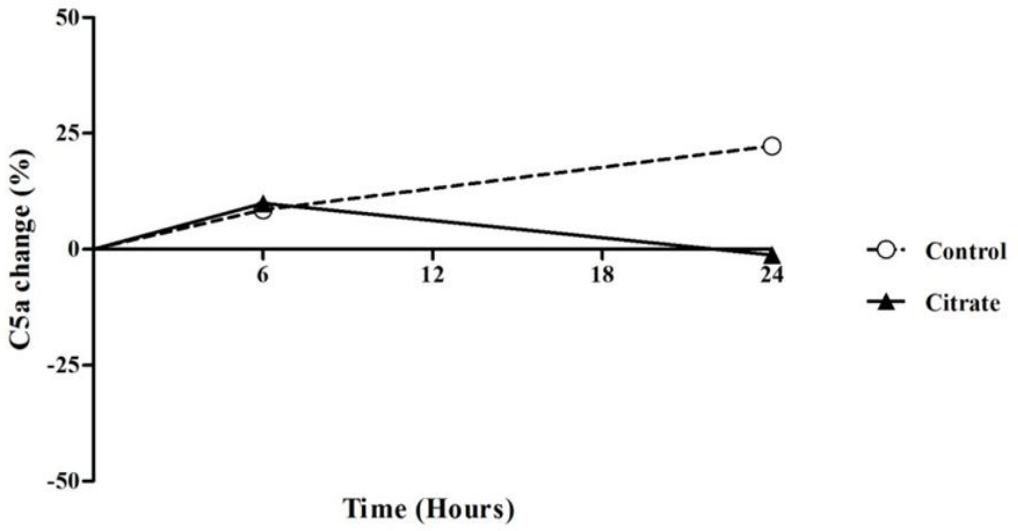
รูปที่ 22 ร้อยละของการแสดงออก C3a เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ใช้และไม่ใช้ซิเตรท * p<0.05 เมื่อเปรียบเทียบภายในกลุ่ม ** p<0.05 เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม



รูปที่ 23 ร้อยละของการเปลี่ยนแปลง C3a ระหว่างจุดเริ่มต้นการบำบัดทดแทนไตและชั่วโมงที่ 6 (0-6 hours) และระหว่างจุดเริ่มต้นการบำบัดทดแทนไตและชั่วโมงที่ 24(0-24 hours) * p<0.05 เมื่อเปรียบเทียบภายในกลุ่ม ** p<0.05 เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม



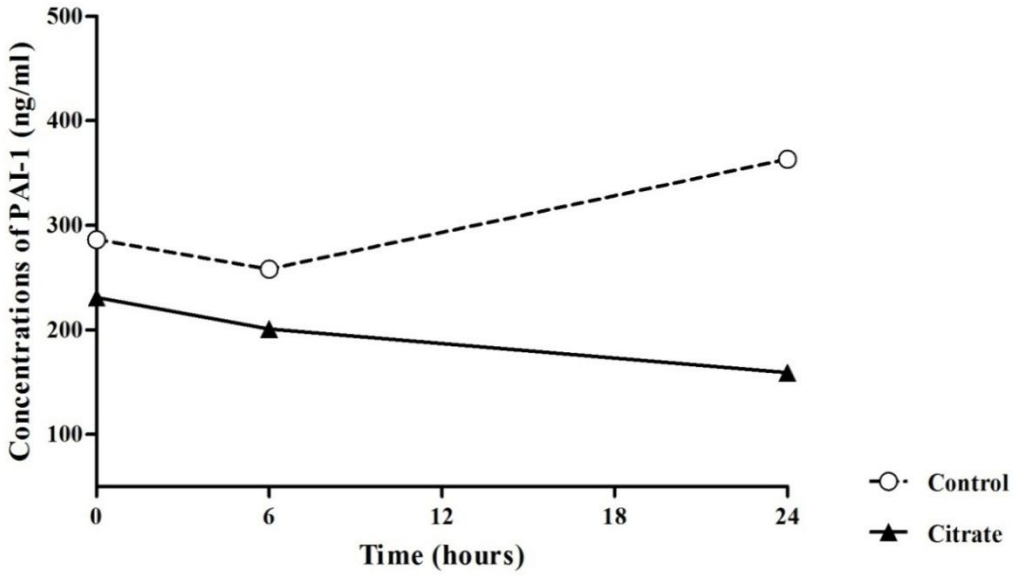
รูปที่ 24 ร้อยละของการแสดงออก C5a เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ใช้และไม่ใช้ซิเตรท * p<0.05 เมื่อเปรียบเทียบภายในกลุ่ม ** p<0.05 เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม



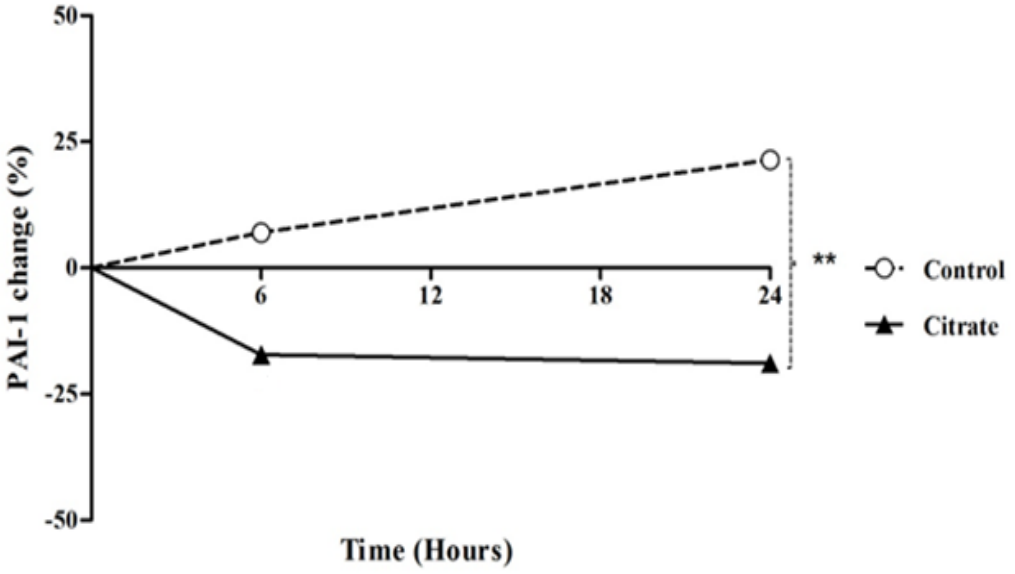
รูปที่ 25 ร้อยละของการเปลี่ยนแปลง C5a ระหว่างจุดเริ่มต้นการบำบัดทดแทนไตและชั่วโมงที่ 6(0-6 hours) และระหว่างจุดเริ่มต้นการบำบัดทดแทนไตและชั่วโมงที่ 24(0-24 hours) * p<0.05 เมื่อเปรียบเทียบภายในกลุ่ม ** p<0.05 เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม

ปริมาณการแสดงออกของ PAI-1 ในกลุ่มที่ใช้ซิเตรท คือ 230 ng/mL (66 – 250)ที่จุดเริ่มต้นการบำบัดทดแทนไต 200 ng/mL (68 – 247) ที่ 6 ชั่วโมง และ159 ng/mL (61 – 262) ที่ 24 ชั่วโมง ในกลุ่มที่ไม่ใช้ซิเตรท 286 ng/mL (194 - 481) ที่จุดเริ่มต้นการบำบัดทดแทนไต 200 ng/mL (68 – 247)ที่ 6 ชั่วโมง และ 363 ng/mL (205 – 489) ที่ 24 ชั่วโมง ไม่พบการแสดงออกอย่างมีนัยสำคัญภายในและระหว่างกลุ่มที่ใช้และไม่ใช้ซิเตรท (รูปที่ 26)

ร้อยละของการเปลี่ยนแปลง PAI-1 ระหว่างจุดเริ่มต้นการบำบัดทดแทนไตและชั่วโมงที่ 6(0-6 hours) คือ ร้อยละ 7.12% (-12.65-24.39) และระหว่างจุดเริ่มต้นการบำบัดทดแทนไตและชั่วโมงที่ 24(0-24 hours) ร้อยละ 21.41% (-14.16 - 47.33) ในกลุ่มไม่ใช้ซิเตรท ร้อยละของการเปลี่ยนแปลง PAI-1 ระหว่างจุดเริ่มต้นการบำบัดทดแทนไตและชั่วโมงที่ 6 (0-6 hours) คือ ร้อยละ -17.2% (-45.51 - 8.13) และระหว่างจุดเริ่มต้นการบำบัดทดแทนไตและชั่วโมงที่ 24 (0-24 hours) ร้อยละ-18.92% (32.38 - 13.07) เมื่อเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของ PAI-1 ระหว่างกลุ่มใช้และไม่ใช้ซิเตรท พบความแตกต่างในชั่วโมงที่ 24 อย่างมีนัยสำคัญ (p < 0.05) (รูปที่ 27)



รูปที่ 26 ร้อยละของการแสดงออก PAI-1 เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ใช้และไม่ใช้ซิเตรท * p <0.05 เมื่อเปรียบเทียบภายในกลุ่ม ** p <0.05 เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม



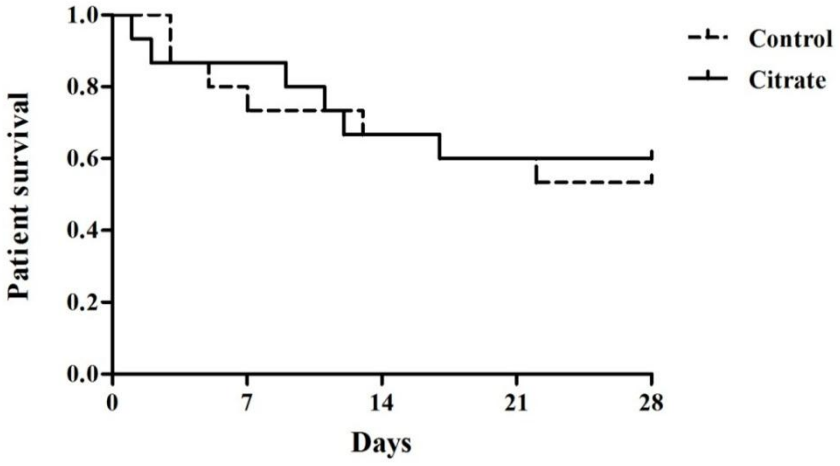
รูปที่ 27 ร้อยละของการเปลี่ยนแปลง PAI-1 ระหว่างจุดเริ่มต้นการบำบัดทดแทนไตและชั่วโมงที่ 6 (0-6 hours) และระหว่างจุดเริ่มต้นการบำบัดทดแทนไตและชั่วโมงที่ 24 (0-24 hours) * p <0.05 เมื่อเปรียบเทียบภายในกลุ่ม ** p <0.05 เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม

ระดับค่ายูเรียไนโตรเจน , ครีเอตินินและ ระยะเวลาที่ใช้การบำบัดทดแทนไตช่วง 28 วัน ภายหลังเริ่มบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่องของผู้ป่วยที่รอดชีวิต เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ใช้และไม่ใช้ซิเตรท พบระดับค่ายูเรียไนโตรเจน ในกลุ่มที่ใช้ซิเตรทเฉพาะที่มีค่าต่ำกลุ่มที่ไม่ใช้ซิเตรทเฉพาะที่อย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$) ตามตารางที่ 4

ตารางที่ 5 แสดงการติดตามผลการรักษาใน 28 วัน เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มใช้และไม่ใช้ซิเตรท

	Citrate	Control	*p*
Blood Urea Nitrogen (mg/dL)	13 (11 - 43)	27 (15 - 38)	>0.05
Creatinine (mg/dL)	1.5 (1.0 - 2.0)	1.0 (0.70 - 2.00)	NS
Renal support durations (days)	5 (3 – 5.5)	3.5 (2 - 7)	NS
Survivals	7	9	NS

อัตราการรอดชีวิตที่ 28 วันหลังจากเริ่มการบำบัดทดแทนไต เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ใช้ซิเตรท คือร้อยละ 60 และกลุ่มไม่ใช้ซิเตรท คือร้อยละ 47, $p > 0.05$ ตามรูปที่ 28



รูปที่ 28อัตราการรอดชีวิตภายใน 28 วันหลังจากเริ่มบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่องโดยที่อัตราการเสียชีวิต ในกลุ่มซิเตรท เป็นร้อยละ 60 และในกลุ่มที่ไม่ใช้ซิเตรท เป็นร้อยละ 46, $p > 0.05$

บทที่ 5

อภิปรายผลและข้อเสนอแนะ

ภาวะไตวายเฉียบพลันเป็นพบได้บ่อยในกลุ่มผู้ที่รักษาตัวในหอผู้ป่วยวิกฤต โดยมีปฏิกิริยาการอักเสบเป็นกลไกสำคัญในการก่อให้เกิดความรุนแรงของโรค ในปัจจุบันการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง (CRRT) นับเป็นวิธีรักษาผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันที่มีการทำงานของไตที่ลดลงอย่างรวดเร็ว โดยจำเป็นต้องใช้สารกันเลือดแข็งตัวเพื่อให้การบำบัดทดแทนไตเป็นไปอย่างต่อเนื่อง ในการศึกษานี้ พบว่าการใช้ซิเตรทเป็นสารกันเลือดแข็งตัวเฉพาะที่สามารถลดปริมาณสารบ่งชี้การอักเสบของร่างกายได้ในขณะทำการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง โดยการลดการแสดงออกที่ผิวเซลล์นิวโทรฟิลและโมโนไซท์ คือ CD11bและHLA-DR พร้อมทั้งพบการลดลงของสาร PAI-1 ในพลาสมา ซึ่งมีบทบาทที่นอกเหนือจากการเป็นสารกันเลือดแข็งตัวตามปกติส่วน C3a และ C5a

จากผลการศึกษาที่พบว่าการใช้ซิเตรทเฉพาะที่ทำให้ CD11b และ HLA-DR ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมาซึ่งได้ใช้สารซิเตรทเฉพาะที่ในผู้ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตแบบไม่ต่อเนื่องและพบการแสดงออกที่ลดลงของ CD11b, CD11c แต่ไม่มีผลต่อการเกิด leukopenia

ส่วนการศึกษาใน HLA-DR จากข้อมูลก่อนหน้าแสดงถึงความสัมพันธ์กับปริมาณ pro-inflammatory โดยในการศึกษาพบว่าปริมาณนั้นลดลงขณะแสดงให้เห็นว่าซิเตรทไปลดบทบาทในการยับยั้งทำงานของเซลล์ในภาวะอักเสบได้

ทั้งนี้ในระบบคอมพลีเมนต์ยังมีบทบาทสำคัญในระบบภูมิคุ้มกันที่ไม่ใช่เซลล์ (innate immunity) พบว่ามีแนวโน้มปริมาณการแสดงออกของ C3a และ c5a ที่ลดลง ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมาที่พบว่า C3a และ C5a จะถูกกระตุ้นในขณะที่เลือดสัมผัสกับเยื่อตัวกรองในการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง และพบว่าการใช้ซิเตรทเฉพาะที่ทำให้การทำงานของระบบคอมพลีเมนท์ในส่วน classical และ alternative ลดลงและทำให้การกระตุ้น C3a และ C5a ลดลงตามไปด้วย

ระบบการแข็งตัวของเลือดที่ทำงานผิดปกตินับเป็นส่วนหนึ่งของการอักเสบที่สำคัญและเป็นกลไกที่สำคัญในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน จากผลการศึกษานี้พบว่าการใช้ซิเตรทเฉพาะที่ทำให้ปริมาณการแสดงออกของ PAI-1 ลดอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าภาวะการกระจายของลิ่มเลือดทั่วตัว (DIC) ลดลงในกลุ่มที่ใช้ซิเตรทเฉพาะที่ซึ่งเป็นประโยชน์ต่อการไหลเวียนของเลือดในระบบ microcirculation ดีขึ้นอีกด้วย

ในการศึกษานี้เมื่อติดตามผู้ป่วยไปที่ 28 วัน หลังเริ่มการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง ระยะเวลาที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง พร้อมกับอัตราการรอดชีวิตนั้นไม่มีความแตกต่างกันมากนัก อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าการใช้ซิเตรทเฉพาะที่พบแนวโน้มเพิ่มอัตราการรอดชีวิตรวมถึงค่าที่แสดงการทำงานของไต (ค่ายูเรียไนโตรเจน) แสดงความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ

จุดเด่นของการศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มตัวอย่างเปรียบเทียบ (Prospective randomized controlled trial) ทำให้ลดความลำเอียง และทำให้ความผันแปรจากตัวแปรอื่นที่เกี่ยวระหว่างกลุ่มลดลง และทำการศึกษาวัดระดับการเปลี่ยนแปลงทางภูมิคุ้มกันในช่วง 24 ชั่วโมงแรกการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่องซึ่งน่าจะเป็นช่วงที่มีการเปลี่ยนแปลงของระบบการอักเสบที่ชัดเจนที่สุด พร้อมไปกับติดตามผลไปถึงวันที่ 28 หลังการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง ซึ่งยังไม่เคยมีการศึกษาในรูปแบบนี้มาก่อน

การศึกษานี้มีข้อจำกัด คือ กลุ่มประชากรมีขนาดเล็ก ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมในกลุ่มประชากรที่ใหญ่ขึ้น หรือศึกษาในส่วนของการตรวจวัดระบบของภูมิคุ้มกันในแง่การทำงานของเซลล์ที่จำเพาะเจาะจงมากขึ้น เช่น กระบวนการ chemotaxis, phagocytosis และ apoptosis ซึ่งจะทำให้เข้าใจบทบาทของสารซิเตรทในกระบวนการอักเสบได้ดีมากขึ้น

การใช้ซิเตรทเป็นสารกันเลือดแข็งตัวเฉพาะที่ในการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่องสามารถลดระดับการอักเสบที่แสดงออกในระบบภูมิคุ้มกัน อันเป็นบทบาทนอกเหนือไปจากบทบาทการเป็นสารกันเลือดแข็งตัวในการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

รายการอ้างอิง

รายการอ้างอิง

1. Ympa YP, Sakr Y, Reinhart K, Vincent J-L. Has mortality from acute renal failure decreased? A systematic review of the literature. The American Journal of Medicine. 2005;118(8):827-32.

2. Ricci Z. Acute kidney injury in ICU. Trends in Anaesthesia and Critical Care.3(2):62-7.

3. Levi TM, de Souza SP, de Magalhães JG, de Carvalho MS, Cunha ALB, Dantas JGAdO, et al. Comparison of the RIFLE, AKIN and KDIGO criteria to predict mortality in critically ill patients. Revista Brasileira de Terapia Intensiva. 2013;25(4):290-6.

4. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury. The Lancet. 2012;380(9843):756-66.

5. Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, et al. Septic Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients: Clinical Characteristics and Outcomes. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2007;2(3):431-9.

6. Kinsey GR, Li L, Okusa MD. Inflammation in Acute Kidney Injury. Nephron Experimental Nephrology. 2008;109(4):e102-e7.

7. Sharfuddin AA, Molitoris BA. Pathophysiology of ischemic acute kidney injury. Nat Rev Nephrol. 2011;7(4):189-200.

8. Basile DP, Anderson MD, Sutton TA. Pathophysiology of Acute Kidney Injury. Comprehensive Physiology. 2012;2(2):1303-53.

9. Danobeitia JS, Djamali A, Fernandez LA. The role of complement in the pathogenesis of renal ischemia-reperfusion injury and fibrosis. Fibrogenesis & Tissue Repair. 2014;7:16-.

10. Jang HR, Rabb H. The innate immune response in ischemic acute kidney injury. Clinical Immunology. 2009;130(1):41-50.

11. Kinsey GR, Okusa MD. Pathogenesis of Acute Kidney Injury: Foundation for Clinical Practice. American Journal of Kidney Diseases. 2011;58(2):291-301.

12. Jacobs R, Honore PM, Joannes-Boyau O, Boer W, De Regt J, De Waele E, et al. Septic Acute Kidney Injury: The Culprit Is Inflammatory Apoptosis rather than Ischemic Necrosis. Blood Purification. 2011;32(4):262-5.

13. Suh SH, Kim CS, Choi JS, Bae EH, Ma SK, Kim SW. Acute Kidney Injury in Patients with Sepsis and Septic Shock: Risk Factors and Clinical Outcomes. Yonsei Medical Journal. 2013;54(4):965-72.

14. Zuev SM, Kingsmore SF, Gessler DDG. Sepsis progression and outcome: a dynamical model. Theoretical Biology & Medical Modelling. 2006;3:8-.

15. Honore PM, Jacobs R, Joannes-Boyau O, De Regt J, Boer W, De Waele E, et al. Septic AKI in ICU patients. diagnosis, pathophysiology, and treatment type, dosing, and timing: a comprehensive review of recent and future developments. Annals of Intensive Care. 2011;1:32-.

16. Rosner MH, Portilla D, Okusa MD. Analytic Reviews: Cardiac Surgery as a Cause of Acute Kidney Injury: Pathogenesis and Potential Therapies. Journal of Intensive Care Medicine. 2008;23(1):3-18.

17. Hoppensteadt D, Tsuruta K, Hirman J, Kaul I, Osawa Y, Fareed J. Dysregulation of Inflammatory and Hemostatic Markers in Sepsis and Suspected Disseminated Intravascular Coagulation. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. 2013.

18. Gando S, Saitoh D, Ishikura H, Ueyama M, Otomo Y, Oda S, et al. A randomized, controlled, multicenter trial of the effects of antithrombin on disseminated intravascular coagulation in patients with sepsis. Critical Care. 2013;17(6):R297-R.

19. Johansson PI, Sørensen AM, Perner A, Welling KL, Wanscher M, Larsen CF, et al. Disseminated intravascular coagulation or acute coagulopathy of trauma shock early after trauma? An observational study. Critical Care. 2011;15(6):R272-R.

20. Margetic S. Inflammation and haemostasis. Biochemia Medica. 2012;22(1):49-62.

21. Aziz M, Jacob A, Yang W-L, Matsuda A, Wang P. Current trends in inflammatory and immunomodulatory mediators in sepsis. Journal of Leukocyte Biology. 2013;93(3):329-42.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

22. Palevsky PM. Renal Replacement Therapy in AKI. Advances in chronic kidney disease. 2013;20(1):76-84.

23. Rimmelé T, Kellum JA. Clinical review: Blood purification for sepsis. Critical Care. 2011;15(1):205-.

24. Salahudeen AK, Kumar V, Madan N, Xiao L, Lahoti A, Samuels J, et al. Sustained Low Efficiency Dialysis in the Continuous Mode (C-SLED): Dialysis Efficacy, Clinical Outcomes, and Survival Predictors in Critically Ill Cancer Patients. Clinical Journal of the American Society of Nephrology : CJASN. 2009;4(8):1338-46.

25. Palevsky PM. Clinical review: Timing and dose of continuous renal replacement therapy in acute kidney injury. Critical Care. 2007;11(6):232-.

26. Allegretti AS, Steele DJR, David-Kasdan JA, Bajwa E, Niles JL, Bhan I. Continuous renal replacement therapy outcomes in acute kidney injury and end-stage renal disease: a cohort study. Critical Care. 2013;17(3):R109-R.

27. Overberger P, Pesacreta M, Palevsky PM. Management of Renal Replacement Therapy in Acute Kidney Injury: A Survey of Practitioner Prescribing Practices. Clinical Journal of the American Society of Nephrology : CJASN. 2007;2(4):623-30.

28. Chacko J. Renal replacement therapy in the intensive care unit. Indian Journal of Critical Care Medicine : Peer-reviewed, Official Publication of Indian Society of Critical Care Medicine. 2008;12(4):174-80.

29. Oudemans-van Straaten HM, Wester JPJ, de Pont ACJM, Schetz MRC. Anticoagulation strategies in continuous renal replacement therapy: can the choice be evidence based? Intensive Care Med. 2006;32(2):188-202.

30. Davenport A. The coagulation system in the critically ill patient with acute renal failure and the effect of an extracorporeal circuit. American Journal of Kidney Diseases. 1997;30(5, Supplement 4):S20-S7.

31. Renné T. The procoagulant and proinflammatory plasma contact system. Semin Immunopathol. 2012;34(1):31-41.

32. Sponholz C, Bayer O, Kabisch B, Wurm K, Ebert K, Bauer M, et al. Anticoagulation Strategies in Venovenous Hemodialysis in Critically Ill Patients: A Five-

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

Year Evaluation in a Surgical Intensive Care Unit. The Scientific World Journal. 2014;2014:808320.

33. Joannidis M, Oudemans-van Straaten HM. Clinical review: Patency of the circuit in continuous renal replacement therapy. Critical Care. 2007;11(4):218-.

34. Lee G, Arepally GM. Anticoagulation Techniques in Apheresis: From Heparin to Citrate and Beyond. Journal of Clinical Apheresis. 2012;27(3):117-25.

35. Kutsogiannis DJ, Gibney RTN, Stollery D, Gao J. Regional citrate versus systemic heparin anticoagulation for continuous renal replacement in critically ill patients. 2005;67(6):2361-7.

36. Mariano F, Bergamo D, Gangemi EN, Hollo' Z, Stella M, Triolo G. Citrate Anticoagulation for Continuous Renal Replacement Therapy in Critically Ill Patients: Success and Limits. International Journal of Nephrology. 2011;2011.

37. Gabutti L, Marone C, Colucci G, Duchini F, Schönholzer C. Citrate anticoagulation in continuous venovenous hemodiafiltration: a metabolic challenge. Intensive Care Med. 2002;28(10):1419-25.

38. Fischer K-G. Essentials of anticoagulation in hemodialysis. Hemodialysis International. 2007;11(2):178-89.

39. Fiaccadori E, Pistolesi V, Mariano F, Mancini E, Canepari G, Inguaggiato P, et al. Regional citrate anticoagulation for renal replacement therapies in patients with acute kidney injury: a position statement of the Work Group “Renal Replacement Therapies in Critically Ill Patients” of the Italian Society of Nephrology. J Nephrol. 2015;28(2):151-64.

40. Oudemans-Van Straaten H. Citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy in the critically ill. Blood Purif. 2010;29:191 - 6.

41. Oudemans-van Straaten H, Kellum J, Bellomo R. Clinical review: Anticoagulation for continuous renal replacement therapy - heparin or citrate? Critical Care. 2010;15(1):202.

42. Zhang Z, Hongying N. Efficacy and safety of regional citrate anticoagulation in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy. Intensive Care Med. 2012;38(1):20-8.

43. Monchi M, Berghmans D, Ledoux D, Canivet J-L, Dubois B, Damas P. Citrate vs. heparin for anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration: a prospective randomized study. Intensive Care Med. 2004;30(2):260-5.

44. MG B, van Oosterom D Fau - van Agteren M, van Agteren M Fau - van de Wetering J, J vdW. - Regional citrate versus heparin anticoagulation during venovenous hemofiltration in patients at low risk for bleeding: similar hemofilter survival but significantly less bleeding. J Nephrol. 2007;20(5):602-8.

45. Oudemans-van Straaten HM, Bosman RJ, Koopmans M, van der Voort PHJ, Wester JPJ, van der Spoel JI, et al. Citrate anticoagulation for continuous venovenous hemofiltration*. Critical Care Medicine. 2009;37(2):545-52.

46. Hetzel GR, Schmitz M, Wissing H, Ries W, Schott G, Heering PJ, et al. Regional citrate versus systemic heparin for anticoagulation in critically ill patients on continuous venovenous haemofiltration: a prospective randomized multicentre trial. Nephrology Dialysis Transplantation. 2011;26(1):232-9.

47. Ganz M, Szabo G. Immune and inflammatory pathways in NASH. Hepatology International. 2013;7(Suppl 2):771-81.

48. Grooteman MPC, van Tellingen A, van Houte AJ, Bos JC, Schoorl M, van Limbeek J, et al. Hemodialysis-Induced Degranulation of Polymorphonuclear Cells: No Correlation between Membrane Markers and Degranulation Products. Nephron. 2000;85(3):267-74.

49. Rinder CS, Fontes M, Mathew JP, Rinder HM, Smith BR. Neutrophil CD11b upregulation during cardiopulmonary bypass is associated with postoperative renal injury. The Annals of Thoracic Surgery. 2003;75(3):899-905.

50. Lin RY, Astiz ME, Saxon JC, Rackow EC. ALtered leukocyte immunophenotypes in septic shock. studies of hla-dr, cd11b, cd14, and il-2r expression. Chest. 1993;104(3):847-53.

51. Tiranathanagul K, Jearnsujitwimol O, Susantitaphong P, Kijkriengkraikul N, Leelahavanichkul A, Srisawat N, et al. Regional Citrate Anticoagulation Reduces Polymorphonuclear Cell Degranulation in Critically Ill Patients Treated With

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

Continuous Venovenous Hemofiltration. Therapeutic Apheresis and Dialysis. 2011;15(6):556-64.

52. Schilder L, Azam Nurmohamed S, ter Wee PM, Girbes ARJ, Beishuizen A, Paauw NJ, et al. Effect of anticoagulation regimens on handling of interleukin-6 and -8 during continuous venovenous hemofiltration in critically ill patients with acute kidney injury. Cytokine. 2012;60(3):601-7.

53. Berry P, Antoniades C, Carey I, McPhail MW, Hussain M, Davies E, et al. Severity of the compensatory anti-inflammatory response determined by monocyte HLA-DR expression may assist outcome prediction in cirrhosis. Intensive Care Med. 2011;37(3):453-60.

54. de Cal M, Cruz DN, Corradi V, Nalesso F, Polanco N, Lentini P, et al. HLA-DR Expression and Apoptosis: A Cross-Sectional Controlled Study in Hemodialysis and Peritoneal Dialysis Patients. Blood Purification. 2008;26(3):249-54.

55. Peng Z, Pai P, Hong-Bao L, Rong L, Han-Min W, Chen H. The impacts of continuous veno-venous hemofiltration on plasma cytokines and monocyte human leukocyte antigen-DR expression in septic patients. Cytokine. 2010;50(2):186-91.

56. Ricklin D, Hajishengallis G, Yang K, Lambris JD. Complement - a key system for immune surveillance and homeostasis. Nature immunology. 2010;11(9):785-97.

57. Ward PA. The Harmful Role of C5a on Innate Immunity in Sepsis. Journal of Innate Immunity. 2010;2(5):439-45.

58. Amura CR, Renner B, Lyubchenko T, Faubel S, Simonian PL, Thurman JM. Complement activation and toll-like receptor-2 signaling contribute to cytokine production after renal ischemia/reperfusion. Molecular Immunology. 2012;52(3–4):249-57.

59. Levy O, Jean-Jacques RM, Cywes C, Sisson RB, Zarember KA, Godowski PJ, et al. Critical Role of the Complement System in Group B Streptococcus-Induced Tumor Necrosis Factor Alpha Release. Infection and Immunity. 2003;71(11):6344-53.

60. Semeraro N, Ammollo CT, Semeraro F, Colucci M. Sepsis-Associated Disseminated Intravascular Coagulation and Thromboembolic Disease. Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases. 2010;2(3):e2010024.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

61. Lorente L, Martín MM, Borreguero-León JM, Solé-Violán J, Ferreres J, Labarta L, et al. Sustained high plasma plasminogen activator inhibitor-1 levels are associated with severity and mortality in septic patients. Thrombosis Research. 2014;134(1):182-6.

62. Hartemink KJ, Hack CE, Groeneveld ABJ. Relation between coagulation/fibrinolysis and lactate in the course of human septic shock. Journal of Clinical Pathology. 2010;63(11):1021-6.

63. Oudemans-van Straaten HM, Bosman RJ, Koopmans M, van der Voort PHJ, Wester JPJ, van der Spoel JI, et al. Citrate anticoagulation for continuous venovenous hemofiltration*. Critical Care Medicine. 2009;37(2):545-52.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ภาคผนวก ก

เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

(Information sheet for research participant)

“การเปลี่ยนแปลงทางด้านอิมมูโนโลยีในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันที่ใช้สารซิเตรทเป็นสารกันเลือดแข็งตัวเฉพาะที่ซึ่งได้รับรักษาโดยการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง”

นักศึกษาผู้ทำวิจัย

ชื่อ นางสาวศศิภา เตชะบูรณ์

ที่อยู่ 66 ซอยลาดพร้าว 64 ถนนลาดพร้าว วังทองหลาง กรุงเทพ 10310

เบอร์โทรศัพท์ 081-4564025

อาจารย์ที่ปรึกษา

ชื่อ นพ.ณัฐชัย ศรีสวัสดิ์

ที่อยู่ หน่วยโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 1873 ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กทม.10330

เบอร์โทรศัพท์ 02-2564321 ต่อ 205 หรือ 081-8361891

อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

ชื่อ นพ. ขจร ตีรณธนากุล

ที่อยู่ หน่วยโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 1873 ถนนพระราม4 ปทุมวัน กทม.10330

เบอร์โทรศัพท์ 02-2564321 ต่อ 205 หรือ 086-5245990

เรียน ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกท่าน

ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้เนื่องจากท่านเป็นผู้ป่วยโรคไตวายฉับพลัน ก่อนที่ท่านจะตัดสินใจเข้าร่วมในการศึกษาวิจัยดังกล่าว ขอให้ท่านอ่านเอกสารฉบับนี้อย่างถี่ถ้วน เพื่อให้ท่านได้ทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เพิ่มเติม กรุณาซักถามจากทีมงานของแพทย์ผู้ทำวิจัย หรือแพทย์ผู้ร่วมทำวิจัยซึ่งจะเป็นผู้สามารถตอบคำถามและให้ความกระจ่างแก่ท่านได้

ท่านสามารถขอคำแนะนำในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จากครอบครัว เพื่อน หรือแพทย์ประจำตัวของท่านได้ ท่านมีเวลาอย่างเพียงพอในการตัดสินใจโดยอิสระ ถ้าท่านตัดสินใจแล้วว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ขอให้ท่านลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมของโครงการวิจัยนี้

เหตุผลความเป็นมา

ภาวะไตวายฉับพลัน (Acute Kidney Injury) เกิดจากการสูญเสียความสามารถของไตอย่างฉับพลันในการขจัดของเสีย รวมทั้งการสูญเสียความสามารถในการควบคุมสารน้ำ และ เกลือแร่ (electrolyte) นอกจากนี้ความเสี่ยงของโรคไตวายเฉียบพลันสามารทำให้เกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง อาจทำให้หัวใจเต้นผิดจังหวะ หรือหยุดเต้นได้, ภาวะเลือดเป็นกรด ทำให้มีอาการหายใจหอบลึก, ภาวะแทรกซ้อนทางสมอง เช่น ซึม ชัก เนื่องจากภาวะยูรีเมีย (uremia) ,ภาวะเลือดออกง่าย เนื่องจากเกล็ดเลือดไม่จับตัว ทำให้อาเจียนหรือถ่ายเป็นเลือด, เยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ (pericarditis) เกิดจากการคั่งของสารบียูเอ็น จะมีอาการไข้สูง เจ็บหน้าอก, ภาวะติดเชื้อ(sepsis) เนื่องจากภูมิคุ้มกันต่ำโดยมีลักษณะของภาวะการอักเสบทั่วร่างกาย เป็นภาวะวิกฤตทางการแพทย์ซึ่งอันตรายถึงชีวิต ซึ่งมีอัตราการตายสูงและการเข้าร่วมโครงการวิจัยไม่น่าจะเป็นสาเหตุให้อาสาสมัครเสียชีวิต (เจาะเลือด 36 ซีซี (8 ช้อนชา) 3 ครั้ง) ผลกระทบที่ตามมาจากภาวะไตวายฉับพลันนั้น เมื่อภาวะไตวายฉับพลันเป็นมากขึ้นถึงจุดหนึ่ง จำเป็นจะต้องได้รับการบำบัดทดแทนไต

ในปัจจุบัน สามารถทำการรักษาบำบัดทดแทนไต ได้หลายวิธีโดยนิยมใช้ การบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง (Continuous Renal replacement therapy : CRRT) ถึงแม้เราจะมีวิธีการเพื่อช่วยในการบำบัดทดแทนไต แต่ในปัจจุบันอัตราการตายในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายฉับพลันยังคงมีระดับที่สูง (มากกว่าร้อยละ 50) ในอาสาสมัครที่มีอาการรุนแรงนั้น สาเหตุส่วนหนึ่งเชื่อว่าเกิดจากการติดเชื้อ(sepsis)จะเห็นได้ว่าในอดีตรูปแบบการศึกษาส่วนมาก ยังไม่สามารถแสดงผลการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่องที่มีต่อการติดเชื้อในผู้ป่วยอย่างชัดเจน ดังนั้นจึงศึกษาการเปลี่ยนแปลงทางด้านอิมมูโนโลยีของเซลล์เม็ดเลือดขาว แสดงความสำคัญทางคลินิกของระบบภูมิคุ้มกัน เพราะฉะนั้นรูปแบบการศึกษาที่จะตอบปัญหาข้อนี้ได้นั้นจำเป็นต้องศึกษาอาสาสมัครในกลุ่มดังกล่าวเข้าร่วมและตัวชี้วัดที่มีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันพร้อมกับการติดเชื้อจนต้องได้รับการบำบัดทนแทนไต

จากการศึกษาที่ผ่านมาของผู้วิจัย พบว่า ดังนี้ ซีดีสิบเอ็ดบี(CD11b (แสดงออกบนนิวโทรฟิล, โมนโนไซต์ และแมคโครฟาจ)),ฮิวแมนลิวโคไซต์แอนติเจน-ดีอาร์ (HLA-DR) และสารแสดงการอักเสบของร่างกาย (cytokines)ชนิดต่างๆ เป็นตัวชี้วัดชีวภาพ สามารถแยกได้ว่าอาสาสมัครไตวายฉับพลันจะสามารถฟื้นตัวจากภาวะดังกล่าวได้หรือไม่ ในการศึกษานี้จึงได้เลือกใช้ตัวชี้วัดชีวภาพในกลุ่มนี้ มาเป็นตัวชี้วัดในอาสาสมัครที่มีภาวะไตวายพร้อมกับอาการติดเชื้อตั้งแต่ในระยะเริ่มต้น

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

วัตถุประสงค์หลัก เพื่อศึกษาการเปลี่ยนแปลงทางด้านอิมมูโนโลยีในผู้ป่วยไตวายฉับพลันที่ใช้สารกันเลือดแข็งตัวซึ่งได้รับการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง โดยอาศัยตัวชี้วัดทางชีวภาพ

วัตถุประสงค์รอง เพื่อศึกษาอัตราการเสี่ยชีวิตในผู้ป่วยไตวายฉับพลันที่ใช้สารซิเตรทเป็นสารกันเลือดแข็งตัวเฉพาะที่ซึ่งได้รับการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง

วิธีการที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

ท่านจะได้รับการอธิบายรายละเอียดเกี่ยวกับงานวิจัยพร้อมขอคำยินยอมจากอาสาสมัคร หลังจากท่านให้การยินยอม การเก็บเลือด 12 ซีซี (2 ช้อนชาครึ่ง) จำนวน 3 ครั้ง ตลอดโครงการ จำนวน 36 ซีซี (8 ช้อนชาครึ่ง) เพื่อตรวจหาระดับ CD11b, HLA-DR . apotosis marker และ ไซโตไคน์ชนิดต่างๆ ซึ่งเป็นตัวชี้วัดการเกิดภยันตรายขึ้นกับไต ระดับตัวชี้วัดชีวภาพที่สูงจะบ่งบอกถึงภาวะไตวายฉับพลันที่รุนแรงและการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี ผลการตรวจวัดระดับตัวชี้วัดชีวภาพ จะถูกนำมาวิเคราะห์เพื่อช่วยในการตัดสินใจเริ่มการบำบัดทดแทนไต โดยโครงการมีระยะดำเนินการ 12 เดือน จำนวนอาสาสมัครที่เข้าร่วม 30 คน และมีอายุไม่ต่ำกว่า 18 ปีขึ้นไป โดยมีผู้ป่วยประมาณ 15 คน ในประชากรแต่ละกลุ่ม กลุ่มที่ 1 อาสาสมัครภาวะติดเชื้อและอาการไตวายเฉียบพลัน พร้อมการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่องใช้ซิเตรทเป็นสารกันเลือดแข็ง กลุ่มที่ 2 ระดับ อาสาสมัครภาวะติดเชื้อและอาการไตวายเฉียบพลัน พร้อมการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่องโดยไม่ใช้ซิเตรท

การเก็บรักษาเลือด

การจัดการกับตัวอย่างทางชีวภาพ ตัวอย่างเลือดจะมีการเก็บรักษาไว้ที่ห้องปฏิบัติการ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เพื่อวัตถุประสงค์ในการตรวจวิเคราะห์จนกว่าการตรวจวิเคราะห์ที่ได้วางแผลไว้ในโครงการศึกษาวิจัยจะเสร็จสมบูรณ์โดยห้องปฏิบัติการมีหน้าที่รับผิดชอบในการตรวจวิเคราะห์ตัวอย่างเลือด โดยจะเก็บไว้ในตู้เย็นภายใต้อุณหภูมิ – 80 องศาเซลเซียส เลือดจะถูกเก็บรักษาไว้เป็นเวลา 1 ปี อย่างไรก็ตามสามารถทำการขอต่ออายุใหม่ได้ ทั้งนี้เพื่อวัตถุประสงค์ในการตรวจวิเคราะห์เพิ่มเติมในอนาคต และหากจะนำเลือดมาศึกษาเพิ่มเติมนอกจากที่ระบุไว้ในโครงร่างงานวิจัย ทางผู้วิจัยจะขออนุญาติผ่านทางคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ความรับผิดชอบของอาสาสมัครผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

เพื่อให้งานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จ ผู้ทำวิจัยใคร่ขอความความร่วมมือจากท่าน โดยจะขอให้ท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัยอย่างเคร่งครัด รวมทั้งแจ้งอาการผิดปกติต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นกับท่านระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัยให้ผู้ทำวิจัยได้รับทราบ

ความเสี่ยงที่อาจได้รับ

วิธีการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง เป็นวิธีการที่ได้มีการใช้อยู่เป็นประจำในการรักษาผู้ป่วยไตวายฉับพลัน ของหน่วยไต โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยภายใต้การดูแลอย่างใกล้ชิดของแพทย์และพยาบาลที่มีความชำนาญ รวมทั้งที่ผ่านมายังไม่เกิดภาวะแทรกซ้อนใดๆ แก่ผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต แต่หากมีข้อผิดพลาดประการใดๆ ซึ่งเกิดจากการบำบัดทดแทนไต ทางคณะผู้วิจัยจะทำการดูแลรักษาผู้เข้าร่วมวิจัยอย่างใกล้ชิด และจะรับผิดชอบค่าใช้จ่ายดังกล่าวทั้งหมด นอกจากนี้คณะผู้วิจัยจะได้ชี้แจงรายละเอียดขั้นตอนการวิจัยด้วยตัวเอง ต่อผู้เข้ารวมการศึกษา หรือผู้แทนโดยชอบธรรม

ความเสี่ยงที่ไม่ทราบแน่นอน

ท่านอาจเกิดอาการข้างเคียง หรือความไม่สบาย นอกเหนือจากที่ได้แสดงในเอกสารฉบับนี้ ซึ่งอาการข้างเคียงเหล่านี้เป็นอาการที่ไม่เคยพบมาก่อน เพื่อความปลอดภัยของท่าน ควรแจ้งผู้ทำวิจัยให้ทราบทันทีเมื่อเกิดความผิดปกติใดๆ เกิดขึ้น

หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เกี่ยวกับความเสี่ยงที่อาจได้รับจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านสามารถสอบถามจากผู้ทำวิจัยได้ตลอดเวลา

หากมีการค้นพบข้อมูลใหม่ ๆ ที่อาจมีผลต่อความปลอดภัยของท่านในระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัย ผู้ทำวิจัยจะแจ้งให้ท่านทราบทันที เพื่อให้ท่านตัดสินใจว่าจะอยู่ในโครงการวิจัยต่อไปหรือจะขอถอนตัวออกจากการวิจัย

ประโยชน์ที่อาจได้รับ

ท่านจะไม่ได้รับประโยชน์ใดๆจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ แต่ผลการศึกษาที่ได้จะเป็นประโยชน์ต่อการปรับปรุงคุณภาพ ทำให้การตัดสินใจการรักษาผู้ป่วยได้เร็วขึ้นและทันท่วงที และในท้ายสุดทำให้ผู้ป่วยภาวะไตวายเฉียบพลัน มีอัตราการหายจากโรคเพิ่มมากขึ้น

วิธีการและรูปแบบการรักษาอื่น ๆ ซึ่งมีอยู่สำหรับอาสาสมัคร

ท่านไม่จำเป็นต้องเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เพื่อประโยชน์ในการรักษาโรคที่ท่านเป็นอยู่ เนื่องจากไม่มีผลและไม่เกี่ยวข้องกับการรักษาของท่าน หากแต่การเข้าร่วมการศึกษานี้จะช่วยสร้างองค์ความรู้ในการดูแลรักษาภาวะไตวายฉับพลัน

ข้อปฏิบัติของท่านขณะที่ร่วมในโครงการวิจัย

ขอให้ท่านปฏิบัติดังนี้

- ขอให้ท่านให้ข้อมูลทางการแพทย์ของท่านทั้งในอดีต และปัจจุบัน แก่ผู้ทำวิจัยด้วยความสัตย์จริง

- ขอให้ท่านแจ้งให้ผู้ทำวิจัยทราบความผิดปกติที่เกิดขึ้นระหว่างที่ท่านร่วมในโครงการวิจัย อันตรายที่อาจเกิดขึ้นจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัยและความรับผิดชอบของผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัย

หากพบอันตรายที่เกิดขึ้นจากการวิจัย ท่านจะได้รับการรักษาอย่างเหมาะสมทันที หากพิสูจน์ได้ว่าท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของทีมผู้ทำวิจัยแล้ว ผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัยยินดีจะรับผิดชอบค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลของท่าน และการลงนามในเอกสารให้ความยินยอม ไม่ได้หมายความว่าท่านได้สละสิทธิ์ทางกฎหมายตามปกติที่ท่านพึงมี

ในกรณีที่ท่านได้รับอันตรายใดๆ หรือต้องการข้อมูลเพิ่มเติมที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ท่านสามารถติดต่อกับผู้ทำวิจัยคือ นพ.ณัฐชัย ศรีสวัสดิ์ เบอร์ติดต่อ 02-2564321 ต่อ 109 (ที่ทำงาน) 081-8361891 ได้ตลอด 24 ชั่วโมง

ค่าใช้จ่ายของท่านในการเข้าร่วมการวิจัย

อาสามัครจะไม่ต้องเสียค่าใช้จ่ายในการบำบัดทดแทนไต ค่าใช้จ่ายที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ประกอบด้วยค่าวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ ผู้สนับสนุนการวิจัยจะเป็นผู้รับผิดชอบทั้งหมด

ค่าตอบแทนสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัย (ถ้ามี)

ท่านจะไม่ได้รับเงินค่าตอบแทนจากการเข้าร่วมในการวิจัย แต่ท่านจะได้รับค่าเดินทางและเงินชดเชยการสูญเสียรายได้ หรือความไม่สะดวก ไม่สบาย ในการมาพบแพทย์จำนวน 500 บาท

การเข้าร่วมและการสิ้นสุดการเข้าร่วมโครงการวิจัย

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ หากท่านไม่สมัครใจจะเข้าร่วมการศึกษาแล้ว ท่านสามารถถอนตัวได้ตลอดเวลา การขอถอนตัวออกจากโครงการวิจัยจะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาโรคของท่านแต่อย่างใด ในกรณีที่อาสาสมัครต้องการถอนตัวออกจากการวิจัยสามารถติดต่อ นพ.ณัฐชัย ศรีสวัสดิ์ หน่วยโรคไต รพ.จุฬาลงกรณ์ ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กทม. 10330

การปกป้องรักษาข้อมูลความลับของอาสาสมัคร

ข้อมูลที่อาจนำไปสู่การเปิดเผยตัวท่าน จะได้รับการปกปิดและจะไม่เปิดเผยแก่สาธารณชน ในกรณีที่ผลการวิจัยได้รับการตีพิมพ์ ชื่อและที่อยู่ของท่านจะต้องได้รับการปกปิดอยู่เสมอ โดยจะใช้เฉพาะรหัสประจำโครงการวิจัยของท่าน

จากการลงนามยินยอมของท่านผู้ทำวิจัย และผู้สนับสนุนการวิจัยสามารถเข้าไปตรวจสอบบันทึกข้อมูลทางการแพทย์ของท่านได้แม้จะสิ้นสุดโครงการวิจัยแล้วก็ตาม หากท่านต้องการยกเลิก

การให้สิทธิ์ดังกล่าว ท่านสามารถแจ้ง หรือเขียนบันทึกขอยกเลิกการให้คำยินยอม โดยส่งไป นพ.ณัฐชัย ศรีสวัสดิ์ หน่วยโรคไต รพ.จุฬาลงกรณ์ ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กทม. 10330

หากท่านขอยกเลิกการให้คำยินยอมหลังจากที่ท่านได้เข้าร่วมโครงการวิจัยแล้ว ข้อมูลส่วนตัวของท่านจะไม่ถูกบันทึกเพิ่มเติม อย่างไรก็ตามข้อมูลอื่น ๆ ของท่านอาจถูกนำมาใช้เพื่อประเมินผลการวิจัย และท่านจะไม่สามารถกลับมาเข้าร่วมในโครงการนี้ได้อีก ทั้งนี้เนื่องจากข้อมูลของท่านที่จำเป็นสำหรับใช้เพื่อการวิจัยไม่ได้ถูกบันทึก

จากการลงนามยินยอมของท่านแพทย์ผู้ทำวิจัยสามารถบอกรายละเอียดของท่านที่เกี่ยวกับการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ให้แก่แพทย์ผู้รักษาท่านได้

สิทธิ์ของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

ในฐานะที่ท่านเป็นผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะมีสิทธิ์ดังต่อไปนี้

1. ท่านจะได้รับทราบถึงลักษณะและวัตถุประสงค์ของการวิจัยในครั้งนี้
2. ท่านจะได้รับการอธิบายเกี่ยวกับระเบียบวิธีการของการวิจัยทางการแพทย์
3. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่จะได้รับจากการวิจัย
4. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงประโยชน์ที่ท่านอาจจะได้รับจากการวิจัย
5. ท่านจะมีโอกาสได้ซักถามเกี่ยวกับงานวิจัยหรือขั้นตอนที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย
6. ท่านจะได้รับทราบว่าการยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านสามารถขอถอนตัวจากโครงการเมื่อไรก็ได้ โดยผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยสามารถขอถอนตัวจากโครงการโดยไม่ได้รับผลกระทบใด ๆ ทั้งสิ้น
7. ท่านจะได้รับสำเนาเอกสารใบยินยอมที่มีทั้งลายเซ็นและวันที่
8. ท่านมีสิทธิ์ในการตัดสินใจว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยหรือไม่ก็ได้ โดยปราศจากการใช้อิทธิพลบังคับข่มขู่ หรือการหลอกลวง

หากท่านไม่ได้รับการชดเชยอันควรต่อการบาดเจ็บหรือเจ็บป่วยที่เกิดขึ้นโดยตรงจากการวิจัย หรือท่านไม่ได้รับการปฏิบัติตามที่ปรากฏในเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในการวิจัย ท่านสามารถร้องเรียนได้ที่ คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตึกอานันทมหิดลชั้น 3 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 โทร 0-2256-4455 ต่อ 14, 15 ในเวลาราชการ

ขอขอบคุณในการร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้

.....

เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย

การวิจัยเรื่อง“การเปลี่ยนแปลงทางด้านอิมมูโนโลยีของในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันที่ใช้สารซิเตรทเป็นสารกันเลือดแข็งตัวเฉพาะที่ซึ่งได้รับการรักษาโดยการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง”

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

ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว..... .....

ที่อยู่..... .....

ได้อ่านรายละเอียดจากเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยที่แนบมาฉบับวันที่.....

และข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับสำเนาเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้ลงนามและ วันที่ พร้อมด้วยเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ทั้งนี้ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการทำวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัย ข้าพเจ้ามีเวลาและโอกาสเพียงพอในการซักถามข้อสงสัยจนมีความเข้าใจอย่างดีแล้ว โดยผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่าง ๆ ด้วยความเต็มใจไม่ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้ารับทราบจากผู้วิจัยว่าหากเกิดอันตรายใด ๆ จากการวิจัยดังกล่าว ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการรักษาพยาบาลโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย โดยไม่ได้รับการชดเชยอื่นนอกเหนือจากการรักษาพยาบาลข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผล และการบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้ จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่น ๆ ที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะเมื่อได้รับการยินยอมจากข้าพเจ้าเท่านั้น บุคคลอื่นในนามของบริษัทผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน อาจได้รับอนุญาตให้เข้ามาตรวจและประมวลข้อมูลของผู้เข้าร่วมวิจัย ทั้งนี้จะต้องกระทำไปเพื่อวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูลเท่านั้น โดยการตกลงที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้ข้าพเจ้าได้ให้คำยินยอมที่จะให้มีการตรวจสอบข้อมูลประวัติทางการแพทย์ของผู้เข้าร่วมวิจัยได้

ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บข้อมูลใด ๆ ของผู้เข้าร่วมวิจัย เพิ่มเติม หลังจากที่ข้าพเจ้าขอยกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัยและต้องการให้ทำลายเอกสารและ/หรือ ตัวอย่างที่ใช้ตรวจสอบทั้งหมดที่สามารถสืบค้นถึงตัวข้าพเจ้าได้

การจัดการกับตัวอย่างทางชีวภาพในเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย หลังจากเสร็จสิ้นงานวิจัย จะมีการเก็บตัวอย่างเลือดไว้ที่ศูนย์ความเป็นเลิศทางการแพทย์ด้านโรคไตใน

ภาวะวิกฤต สาขาวิชาโรคไต โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถนนพระรามสี่ ปทุมวัน กรุงเทพ 10330 โดยจะเก็บไว้นาน 1 ปีจึงจะทำลาย ถ้ามีการนำตัวอย่างเหล่านี้มาใช้จะมีการเขียนเพื่อขอคำอนุญาตจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยก่อนข้าพเจ้ายินยอม ข้าพเจ้าเข้าใจว่าข้าพเจ้ามีสิทธิ์ที่จะยกเลิกความยินยอมให้เก็บตัวอย่างไว้ใช้ในอนาคตและสามารถยกเลิกการให้สิทธิในการให้ใช้ตัวอย่างเลือดของข้าพเจ้าได้

.....ลงนามผู้ให้ความยินยอม

(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง

วันที่ .....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้าเข้าใจว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิ์ที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าและสามารถยกเลิกการให้สิทธิในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าได้ โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัยรับทราบ

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ของข้าพเจ้าที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อ จะผ่านกระบวนการต่าง ๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในแบบบันทึกและในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การวิเคราะห์ และการรายงานข้อมูลเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิชาการ รวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ในอนาคตหรือการวิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์เท่านั้น

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นและมีความเข้าใจดีทุกประการแล้ว ยินดีเข้าร่วมในการวิจัยด้วยความเต็มใจ จึงได้ลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมนี้

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

.....ลงนามผู้ให้ความยินยอม

(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง

วันที่ .....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการไม่พึงประสงค์หรือความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด ให้ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยตามนามข้างต้นได้ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมด้วยความเต็มใจ

.....ลงนามผู้ทำวิจัย

(.....) ชื่อผู้ทำวิจัย ตัวบรรจง

วันที่ .....เดือน.....พ.ศ.....

.....ลงนามพยาน

(.....) ชื่อพยาน ตัวบรรจง

วันที่ .....เดือน.....พ.ศ.....

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ภาคผนวก ข

แบบเก็บข้อมูลอาสาสมัคร

ชื่อโครงการวิจัย การเปลี่ยนแปลงทางด้านอิมมูโนโลยีของเซลล์เม็ดเลือดขาวในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตและใช้สารซิเตรทเป็นสารกันเลือดแข็งตัวเฉพาะที่

Immunomodulation of Regional Citrate Anticoagulation in Acute Kidney Injury Requiring Continuous Renal Replacement Therapy

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

Clinical Record Form

Study group: ☐ 1 (sepsis AKI +CRRT +citrate) ☐ 2 (sepsis AKI +CRRT -citrate)

Date..... (First date at reach CRRT)

0 hours

Patient Characteristics

Initial_____ PID_____

Gender ☐ Male ☐ Female Age_____ yrs

Occupation_____

Hospital admission date _____ ICU admission date _____

AKI diagnosis date _____

BW_____kgs Height_____cms

Nutritional status (BMI): _____

Underlying disease/ Co-morbidity

☐ DM ☐ HT ☐ Dyslipidemia ☐ IHD ☐ PVD ☐ Malignancy ☐ HIV ☐ CVA

☐ Alcoholism ☐ Chronic liver disease ☐ Other: define_____

Primary diagnosis at time of onset of AKI

.....

Indication for RRT

☐ Refractory severe acidosis ☐ Refractory volume overload

☐ Refractory hyperkalemia ☐ Anuria, Oliguria

☐ Uremic symptom ☐ High BUN, Creatinine

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

Patient status

Pertinent physical examination: .....

Respiratory Support ☐ Non-invasive:.....☐Invasive : Mode.....

Baseline serum creatinine: .....mg/dl

Acid –Base, Electrolyte at time or prior to start RRT

Electrolyte:Na^+.....mEq/L, K^+.....mEq/L, Cl^-.....mEq/L, HCO_3^-.....mEq/L

ABG:pH ..... PaO2..... PaCO2 ..... HCO_3^- .....

Other Laboratory

CBC:Hb.....g/dL, Hct.....% , WBC...../μL, PMN.....%, Lymph.....%, platelet...../μL

Renal; BUN.....mg/dl, Cr.....mg/dl

LFT:TB.....g/dL, DB.....g/dL, SGOT.....U/L, SGPT.....U/L, Alb.....g/dL, ALP....., TP.....g/dL

Total calcium.....(mmol/L),Ionized calcium.....(mmol/L)

APACHE II score: .....

SOFA score: .....

Filter life time:.....

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

CRF : 6 hours

Patient status

Pertinent physical examination: .....

Respiratory Support ☐ Non-invasive:.....☐ Invasive : Mode.....

Other Laboratory

CBC:Hb.....g/dL, Hct.....% , WBC...../μL, PMN.....%, Lymph.....%, platelet...../μL

Renal; BUN.....mg/dl, Cr.....mg/dl

LFT:TB.....g/dL, DB.....g/dL, SGOT.....U/L, SGPT.....U/L, Alb.....g/dL, ALP....., TP.....g/dL

Total calcium.....(mmol/L),Ionized calcium.....(mmol/L)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

CRF: 24 hours

Indication for discontinuation of RRT:.....

Clinical status

Progress note : .....

Patient status :

Pertinent physical examination: .....

Volume status: Intake/Output ...../..... ml net = ...ml

Respiratory Support ☐ Non-invasive:.....☐ Invasive : Mode.....

Other Laboratory

CBC:Hb.....g/dL, Hct.....% , WBC...../μL, PMN.....%, Lymph.....%, platelet...../μL

Renal; BUN.....mg/dl, Cr.....mg/dl

LFT:TB.....g/dL, DB.....g/dL, SGOT.....U/L, SGPT.....U/L, Alb.....g/dL, ALP....., TP.....g/dL

Total calcium.....(mmol/L),Ionized calcium.....(mmol/L)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

CRF : Outcome

Day 28 Outcome;

☐Survive; Date.....

☐dialysis dependent upon discharge

☐yes ☐ no

☐Death

Cause of death : .....

☐ Dialysis dependent upon death

☐yes ☐ no

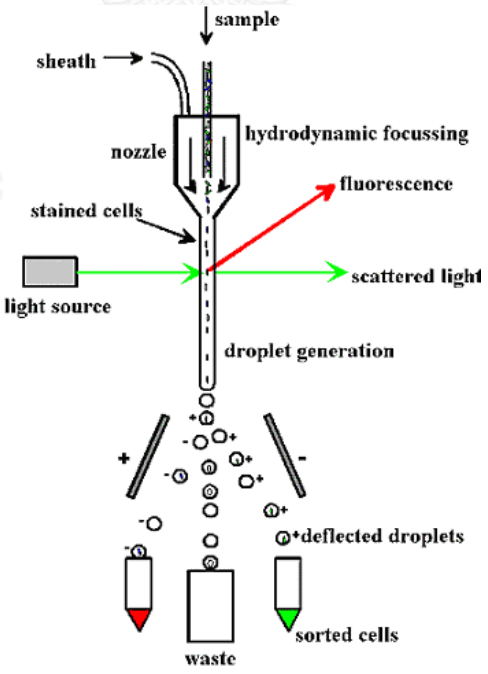
ภาคผนวก ค

แสดงวิธีการตรวจระดับ CD11b และ HLA-DR ด้วยวิธี Flowcytometry (น้ำยาตรวจของบริษัท Beckman Coulter)

หลังเก็บเลือดจากอาสาสมัคร เลือดจะถูกปั่นแยกเป็น plasma ควรนำมาตรวจทันที

ขั้นตอนการตรวจ

1. นำเลือด 50 ul กับน้ำยาCD11b และHLA-DR อย่างละ 10 ul ผสมให้เข้ากัน ทิ้งไว้ในที่มืด 15 นาที
2. เติมน้ำยา BD FACS Lysing 1 ml ผสมให้เข้ากันทิ้งไว้ 10 นาที
3. นำไปปั่นที่ 1,500 rpm เวลา 5 นาที รินน้ำส่วนบนทิ้ง
4. เติมสารละลาย PBS 3 ml ผสมให้เข้ากัน นำไปปั่นที่ 1,500 rpm เวลา 5 นาที รินน้ำส่วนบนทิ้ง
5. ใส่สารละลาย 1% PEA 200 ul
6. นำไปวัดระดับ CD11b และ HLA-DR ภายใน 7 วัน



เทคนิคการวิเคราะห์เซลล์ด้วย Flowcytometry

www.cell.com

ภาคผนวก ง

แสดงวิธีการตรวจระดับของ C3a, C5a (จากบริษัท USCN Life Science)ด้วยวิธี quantitative sandwich enzyme immunoassay technique

หลังเก็บเลือดจากอาสาสมัคร เลือดจะถูกปั่นแยกเป็น plasma เก็บไว้ที่ตู้เย็น -80 องศาเซลเซียส และนำออกมาไว้ที่อุณหภูมิห้อง (25 องศาเซลเซียส) ประมาณ 15 นาทีก่อนการตรวจ

ขั้นตอนการตรวจ

1. ใส่ standard, blank หรือ sample ปริมาณ 100 μL ลงในแต่ละหลุม บ่มที่อุณหภูมิ 37°C เวลา 2 ชั่วโมง
2. ดูดสารในหลุมออกให้หมด ห้ามล้าง
3. ใส่ Detection Reagent A ปริมาณ 100 μL ลงในแต่ละหลุมบ่มที่อุณหภูมิ 37°C เวลา 1 ชั่วโมง
4. ดูดสารในหลุมออกให้หมดและล้างด้วย Wash solution ปริมาณ 350 μL ทั้งหมด 3 ครั้ง เคาะเพลทให้แห้ง
5. ใส่ Detection Reagent Bปริมาณ 100 μLลงในแต่ละหลุม บ่มที่อุณหภูมิ 37°C เวลา 30 นาที
6. ดูดสารในหลุมออกให้หมดและล้างด้วย Wash solution ปริมาณ 350μL ทั้งหมด 5 ครั้ง เคาะเพลทให้แห้ง
7. ใส่ Substrate solution ลงในแต่ละหลุม ปริมาณ 90 μL บ่มที่อุณหภูมิ 37°C เวลา 15 - 25นาที แต่ไม่ควรเกิน 30 นาที
8. ใส่ Stop solution ลงในแต่ละหลุม ผสมให้เข้ากันดี
9. อ่านผลที่ความยาวแสง 450 nm

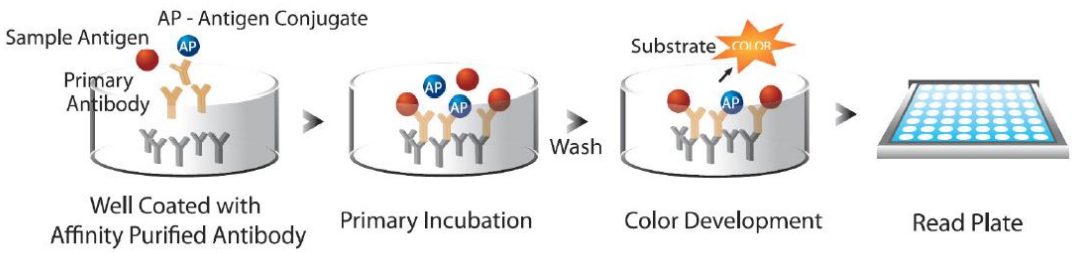
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ภาคผนวก จ

แสดงวิธีการตรวจระดับของPAI-1 (จากบริษัท R&D Systems) ด้วยวิธี quantitative sandwich enzyme immunoassay technique

หลังเก็บเลือดจากอาสาสมัคร เลือดจะถูกปั่นแยกเป็น plasma เก็บไว้ที่ตู้เย็น -80 องศาเซลเซียส และนำออกมาไว้ที่อุณหภูมิห้อง (25 องศาเซลเซียส) ประมาณ 15 นาทีก่อนการตรวจ

1. ใส่ Assay Diluentปริมาณ 50 µL ลงในแต่ละหลุม
2. ใส่ standard, control หรือ sample ปริมาณ 50µL ลงในแต่ละหลุม ภายในเวลา 15 นาที หลังจากนั้นบ่มไว้ที่อุณหภูมิห้องเวลา 2 ชั่วโมง
3. ดูดสารในหลุมออกให้หมดและล้างด้วย Wash bufferปริมาณ 400 µL ทั้งหมด 4 ครั้ง เคาะเพลทให้แห้ง
4. ใส่ Serpin E1/PAI-1 Conjugate ปริมาณ 200 µLหลังจากนั้นบ่มไว้ที่อุณหภูมิห้องเวลา 2 ชั่วโมง
5. ดูดสารในหลุมออกให้หมดและล้างด้วย Wash buffer ปริมาณ 400 µL ทั้งหมด 4 ครั้ง เคาะเพลทให้แห้ง
6. ใส่ Substrate solution ปริมาณ 200 µL บ่มไว้ที่อุณหภูมิห้อง 30 นาที หลีกเลี่ยงการโดนแสง
7. ใส่ Stop solution ปริมาณ 50 µL บ่มไว้ที่อุณหภูมิห้อง 30 นาที หลีกเลี่ยงการโดนแสง
8. อ่านผลที่ความยาวแสง 450 nm ภายใน 30 นาที



quantitative sandwich enzyme immunoassay technique

http://www.enzolifesciences.com/platforms/immunoassay-and-assay-development/immunoassays-elisa-kits/

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ-นามสกุล นางสาว ศศิภา เตชะบูรณ์

วัน เดือน ปีเกิด 5 กุมภาพันธ์ 2531

ภูมิลำเนา กรุงเทพมหานคร

ประวัติการศึกษาและการทำงาน

ชั้นมัธยมศึกษา โรงเรียนนวมินทราชินูทิศ บดินทรเดชา 2543 - 2548

นักศึกษาคณะสหเวชศาสตร์ ภาควิชาเทคนิคการแพทย์

มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ 2549 - 2552

นักเทคนิคการแพทย์ บริษัท ไทย สเตม ไลฟ์ จำกัด 2553

นักเทคนิคการแพทย์ โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช พอ. 2554-2555

ปริญญาและประกาศนียบัตร

วิทยาศาสตรบัณฑิต(เทคนิคการแพทย์)

มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ 2552

สมาชิกสมาคมวิชาชีพ

สมาคมเทคนิคการแพทย์แห่งประเทศไทย

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University