

การศึกษาการเปรียบเทียบประสิทธิภาพการซัดสารไซโตคายอินเตอร์ลิวคิน 6 ด้วยการฟอกเลือดด้วยตัวกรองที่มีรูกรอง
ขนาดใหญ่พิเศษเปรียบเทียบกับกรฟอกด้วยตัวกรองที่มีรูขนาดใหญ่ปกติในเครื่องฟอกไตอะฟิลเตรชั่นประสิทธิภาพผลต่ำ
ต่อเนื่องในผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสโลหิตที่มีภาวะไตวายฉับพลัน

นางสาวจีรลักษ์ณ์ ตันท์พรชัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2554

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

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 Graduate School.

The Comparison of the Efficacy of IL6 Removal between Sustained Low Efficiency Diafiltration
with High cut-off Dialyzer and High-flux Dialyzer in Septic Acute Kidney Injury Patients

Miss Jeeraluk Tunpornchai

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science Program in Medicine

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2011

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์

การศึกษาการเปรียบเทียบประสิทธิภาพการกำจัดสารไซโตคายน์
อินเตอร์ลิวคิน 6 ด้วยการฟอกเลือดด้วยตัวกรองที่มีรูกรองขนาดใหญ่พิเศษ
เปรียบเทียบกับกรฟอกด้วยตัวกรองที่มีรูขนาดใหญ่ปกติในเครื่องฟอก
ไตอะฟิลเตรชั่นประสิทธิภาพต่ำต่อเนื่องในผู้ป่วยไตตื้อ อในกระแสโลหิตที่มี
ภาวะไตวายฉับพลัน

โดย

นางสาวจิราลักษณ์ ตันทรัพย์ชัย

สาขาวิชา

อายุรศาสตร์

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

อาจารย์ นายแพทย์ ขจร ตีรณนากุล

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของ
การศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

.....คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ โสภณ นภาธร)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....ประธานกรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิง สมนพร บุญยะรัตเวช สองเมือง)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(อาจารย์ นายแพทย์ ขจร ตีรณนากุล)

.....กรรมการ
(อาจารย์ นายแพทย์ ยงเกษม วรเศรษฐการกิจ)

.....กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(พันตำรวจเอก นายแพทย์ ธนิต จิรนนท์วิวัช)

จีรลักษ์ณ์ ดันท์พรชัย: การศึกษาการเปรียบเทียบประสิทธิภาพการกำจัดสารไซโตคายน์อินเตอร์ลิวคิน 6 ด้วยการฟอกเลือดด้วยตัวกรองที่มีรูกรองขนาดใหญ่พิเศษเปรียบเทียบกับการฟอกด้วยตัวกรองที่มีรูขนาดใหญ่ปกติในเครื่องฟอกไตอะซิตรัน ประสิทธิภาพต่อเนื้อในผู้ป่วยไตตื้อในกระแสโลหิตที่มีภาวะไตวายฉับพลัน The Comparison of the Efficacy of IL 6 Removal between Sustained Low Efficiency Diafiltration with High cut-off Dialyzer and High-flux Dialyzer in Septic Acute Kidney Injury Patients) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก นพ. ชจร ตีรณธนากุล. 96 หน้า.

ที่มา : ในกลไกการติดเชื้อในกระแสโลหิตเราจะพบสารไซโตคายน์เกิดขึ้นจำนวนมากในร่างกายซึ่งมีบทบาทที่สำคัญต่อความรุนแรงของโรค โดยเฉพาะหากมีภาวะไตวายฉับพลันแทรกซ้อนยิ่งพบอัตราการเสียชีวิตสูงขึ้น ปัจจุบันมีงานการนำวิธีการฟอกเลือด Sustained low-efficiency diafiltration (SLED-f) ซึ่งเป็นเทคนิคที่เพิ่มกลไกการขจัดของเสียด้วยการแพร่และการพา โดยใช้ร่วมกับตัวกรองรูขนาดใหญ่ปกติ (high flux (HF) dialyzer) เพื่อจุดมุ่งหมายในการกำจัดสารไซโตคายน์แต่ขจัดได้บางชนิดซึ่งเป็นส่วนน้อย ปัจจุบันมีการพัฒนาตัวกรองใหม่ที่เรียกว่าตัวกรองรูขนาดใหญ่พิเศษ (high cut-off (HCO) dialyzer) ซึ่งทางทฤษฎีแล้วตัวกรองน่าจะกำจัดสารไซโตคายน์ได้เพิ่มขึ้น ดังนั้นการผสมเทคนิคและตัวกรองนี้ในการฟอกเลือดด้วย HCO-SLED-f ซึ่งยังไม่เคยมีผู้ศึกษามาก่อน คาดว่าน่าจะมีประสิทธิภาพในการกำจัดสารไซโตคายน์ได้มากขึ้นในภาวะติดเชื้อที่มีภาวะไตวายฉับพลันร่วมด้วย

วิธีการศึกษา : การศึกษาวิจัยทดลองทางคลินิกในผู้ป่วยไตตื้อในกระแสโลหิตร่วมกับภาวะไตวายฉับพลันทั้งหมด 5 ราย เปรียบเทียบประสิทธิภาพการกำจัดสารไซโตคายน์ interleukin 6 (IL-6) ระหว่าง HCO dialyzer และตัวกรอง HF dialyzer ในเทคนิคการฟอกเลือด SLED-f รวมทั้งปริมาณร้อยละการลดลงของสารอัลบูมินในเลือด ปริมาณสารอัลบูมินที่เสียในน้ำยาฟอกเลือด และอุบัติการณ์ความดันโลหิตต่ำขณะฟอกเลือด

ผลการศึกษา : ผู้ร่วมวิจัยในกลุ่ม HCO-SLED-f มีค่ามัธยฐานอายุน้อยกว่า [85 ปี (65.0-88.0) vs. 70 ปี (46.5-75.3) $p=0.042$] และมีจำนวนอวัยวะที่ล้มเหลวน้อยกว่า [3 อวัยวะ (2-4) vs. 4 อวัยวะ (3-5) $p=0.042$] เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่ม HF-SLED-f แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติการฟอกเลือดด้วยเทคนิค HCO-SLED-f มีอัตราการกำจัดสารไซโตคายน์ IL-6 ในเลือด และร้อยละการลดลงของสารไซโตคายน์ IL-6 ในเลือด ไม่แตกต่างกับเทคนิค HF-SLED-f แต่พบการเสียสารอัลบูมินในน้ำยาฟอกเลือดในการฟอกเลือดด้วยเทคนิค HCO-SLED-f มากกว่า HF-SLED-f อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ปริมาณสารอัลบูมินที่เสียในน้ำยาฟอกเลือด 4.72 กรัมต่อการฟอกเลือดหนึ่งรอบของเทคนิค HCO-SLED-f ในระยะเวลาหกชั่วโมงแต่อย่างไรเมื่อติดตามวัดระดับสารอัลบูมินในเลือดพบว่าร้อยละการลดลงของ albumin ภายหลังการฟอกเลือด SLED-f ระหว่างสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน ดังแสดงในตาราง เราพบอุบัติการณ์ของความดันโลหิตต่ำขณะฟอกเลือด HCO-SLED-f ร้อยละ 50 และ HF-SLED-f ร้อยละ 42.3 ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างสองกลุ่ม

	HCO-SLED-f	HF-SLED-f	p-value
อัตราการกำจัดสารไซโตคายน์ IL-6 ในเลือด (มิลลิลิตรต่อนาที)	71.5 (พิสัย 13.5-106.7)	4.3 (พิสัย (-37.2)-46.4)	0.064
ร้อยละการลดลงของสารไซโตคายน์ IL-6 ในเลือด ภายหลังการฟอกเลือด SLED-f	-19.6 (พิสัย (-44.2) -23.8)	-38.5 (พิสัย (-129.6) -25.6)	0.565
ร้อยละการลดลงของ albumin ในเลือด ภายหลังการฟอกเลือด SLED-f	-1.6 (พิสัย (-10.6) -11.4)	-3.6 (พิสัย (-16.7) -15.8)	0.908
ปริมาณสารอัลบูมินที่เสียในน้ำยาฟอกเลือด (กรัม)	4.72 (พิสัย 3.5-5.8)	0 (พิสัย 0-0.11)	0.01

สรุป : การฟอกเลือดด้วยเทคนิค HCO-SLED-f มีแนวโน้มที่สามารถกำจัดสารไซโตคายน์ IL-6 ในเลือดได้มากกว่า HF-SLED-f โดยที่มีการเสียสารอัลบูมินในน้ำยาฟอกเลือดจำนวน 4.72 กรัมในการฟอกเลือดนานหกชั่วโมง ดังนั้นเทคนิคนี้จึงมีเพียงแนวโน้มว่าจะมีประสิทธิภาพและปลอดภัย แต่เนื่องจากการศึกษานี้มีขนาดเล็ก ต้องรอการศึกษาขนาดใหญ่ขึ้นเพื่อยืนยันประสิทธิภาพในการนำมาใช้ในการรักษาภาวะติดเชื้อในกระแสโลหิตร่วมกับไตวายฉับพลัน

ภาควิชาอายุรศาสตร์..... ลายมือชื่อ นิสิต
 สาขาวิชาอายุรศาสตร์..... ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก.....
 ปีการศึกษา2554.....

5374618830 : MAJOR MEDICINE

KEYWORDS: SUSTAINED LOW EFFICIENCY DIAFILTRATION / HIGH CUT-OFF DIALYZER/ ACUTE KIDNEY INJURY / CYTOKINES

JEERALUK TUNPORNCHAI: THE COMPARISON OF THE EFFICIENCY OF IL-6 REMOVAL BETWEEN SUSTAINED LOW EFFICIENCY DIAFILTRATION WITH HIGH CUT-OFF DIALYZER AND HIGH-FLUX DIALYZER IN SEPTIC ACUTE KIDNEY INJURY PATIENTS. THESIS ADVISOR: KHAJOHN TIRANATHANAGUL, M.D. 96 pp

Background: Hypercytokinemia plays a central role in the pathogenesis and is related to the high mortality in sepsis related acute kidney injury (S-AKI). Sustained low efficiency diafiltration (SLED-f) using traditional high-flux (HF) dialyzer has been introduced to enhanced removal of small molecular weight (MW) cytokines. Interestingly, newly designed high cut-off (HCO) dialyzer that could theoretically remove large MW solute has never been studied in SLED-f therapy before.

Methods: This prospective randomized trial was conducted in fifteen S-AKI patients to compare the efficacy of IL-6 removal between traditional HF dialyzer (n=7) and HCO dialyzer (n=8) in SLED-f technique.

Results: The HCO-SLED-f treatment group was older [85 years (65.0-88.0) vs. 70 years (46.5-75.3) $p=0.042$] and had greater the numbers of organ failure, compare with the HF-SLED-f treatment group [3 organs (2-4) vs. 4 organs (3-5) $p=0.042$]. Both techniques provided similarly the plasma IL-6 clearance and the percentage of IL-6 reduction. There were significantly higher albumin losses in effluent fluid in HCO-SLED-f group than HF-SLED-f group. The total albumin losses were 4.72 gram in six hours duration of a HCO-SLED-f session. However, the percentage of plasma albumin reduction was not different between both treatment groups. Result as table. The incidence of intradialytic hypotension was 50% in HCO-SLED-f group, 42.3% in HF-SLED-f, similar between both groups.

Outcome	HCO-SLED-f	HF-SLED-f	<i>p-value</i>
Plasma IL-6 clearance rate (cc/min)	71.5 (range, 13.5-106.7)	4.3 (range, (-37.2)-46.4)	0.064
Percentage of plasma IL-6 reduction	-19.6 (range, (-44.2) -23.8)	-38.5 (range, (-129.6) -25.6)	0.565
Percentage of plasma albumin reduction	-1.6 (range, (-10.6) -11.4)	-3.6 (range, (-16.7) -15.8)	0.908
Albumin losses in effluent fluid (grams)	4.72 (range, 3.5-5.8)	0 (range, 0-0.11)	0.01

Conclusion: The HCO-SLED-f technique had trended greater the plasma IL-6 clearance than HF-SLED-f. There were albumin losses 4.72 grams in 6 hours of one HCO-SLED-f session. Therefore, this modality trends to effectiveness and safety for cytokine elimination capacity in septic related AKI. However, our study too small, we suggest larger trial for confirmation.

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

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

Academic Year:.....2011.....

กิติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณทุกท่านดังต่อไปนี้ที่มีส่วนร่วมทำให้งานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงด้วยดี

มูลนิธิโรคไตแห่งประเทศไทย แหล่งเงินทุนสนับสนุนงานวิจัย

อาจารย์ นายแพทย์ ขจร ตรีรัตนกุล อาจารย์ที่ปรึกษาหลักงานวิจัย

ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมชาย เอี่ยมอ่อง หัวหน้าสาขาวิชาโรคไต

อาจารย์สาขาวิชาโรคไต สาขาอายุรกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ทุกท่าน

มูลนิธิโรคไตแห่งประเทศไทยสำหรับเงินทุนสำหรับการงานวิจัย

พยาบาลหน่วยไตเทียม และเจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการสาขาวิชาโรคไต โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

เจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการHLA สภากาชาดไทย

คุณกัญฐิกา บุตรดี เจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

ผู้ป วัยและญาติทุกท่าน ที่เข้าร่วมงานวิจัย

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฌ
สารบัญภาพ.....	ญ
สารบัญแผนภูมิภาพ.....	ฎ
สารบัญแผนภูมิกราฟ.....	ฏ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ.....	ฐ
บทที่ 1 บทนำ	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย.....	1
1.2 คำถามการวิจัย.....	2
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	3
1.4 สมมติฐาน.....	3
1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย.....	4
1.6 นิยามของตัวกรองที่ใช้ในการวิจัย.....	4
1.7 วิธีดำเนินการวิจัย.....	4
1.7 ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม.....	5
1.8 ข้อจำกัดของการวิจัย.....	6
1.9 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	6
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	7
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	36
3.1 รูปแบบการวิจัย.....	36
3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย.....	36
3.3 การดำเนินการวิจัย.....	37
3.4 การรวบรวมข้อมูล.....	39
3.5 การวิเคราะห์ข้อมูล.....	42
บทที่ 4 ผลการวิจัย.....	43
บทที่ 5 อภิปรายผลและข้อเสนอแนะ.....	54

	หน้า
รายการอ้างอิง.....	60
ภาคผนวก	69
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	96

สารบัญตาราง

หน้า

ตารางที่ 2.1	นิยามภาวะไตวายฉับพลันโดย RIFLE และ AKIN.....	7
ตารางที่ 2.2	ผลการศึกษาทางคลินิกของการทำการฟอกเลือดเทคนิค HVHF ต่ออัตราการชีวิต ในภาวะติดเชื้อในกระแสโลหิต.....	32
ตารางที่ 2.3	อัตราการเสียชีวิตในการฟอกเลือดด้วยเทคนิคHemoadsorption with Polymyxin B bound and immobilized to polystyrene fibers (PMX-F) ในผู้ป่วย วยที่ติดเชื้อใน กระแสโลหิต.....	33
ตารางที่ 4.1	ลักษณะข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัยแบ่งตามกลุ่มการศึกษา.....	44
ตารางที่ 4.2	อัตราการขจัดของสารไซโตคัยน์ IL6 ในเลือด แบ่งตามกลุ่มการศึกษา.....	47
ตารางที่ 4.3	การเปลี่ยนแปลงของสารไซโตคัยน์ IL6 ในเลือดภายหลังการฟอกเลือด SLED-f แบ่งตาม กลุ่มการศึกษา.....	47
ตารางที่ 4.4	อัตราการขจัดของสารไซโตคัยน์ IL-6 ในเลือดในกลุ่มวิเคราะห์ย่อย แบ่งตามกลุ่มการศึกษา....	48

สารบัญภาพ

หน้า

ภาพที่ 2.1 กระบวนการรับรู้การติดเชื้อของระบบภูมิคุ้มกันในร่างกาย.....	14
ภาพที่ 2.2 ระบบภูมิคุ้มกันไม่จำเพาะและการอักเสบของการติดเชื้อในร่างกายระยะแรก.....	15
ภาพที่ 2.3 สมมุติฐานกลไกที่อธิบายการลดของการกรองของไตในภาวะตอบสนองในภาวะติดเชื้อในกระแสโลหิต.....	21
ภาพที่ 2.4 ชิ้นเนื้อไตแสดงการตายของเซลล์เม็ดเลือดขาวแบบ apoptosis (ย้อม Masson trichrome กำลังขยาย 9200).....	23
ภาพที่ 2.5 ชิ้นเนื้อไตแสดงการตายของเซลล์ท่อไตแบบ apoptosis (ย้อม Masson trichrome กำลังขยาย 9400).....	23
ภาพที่ 2.6 ชิ้นเนื้อไตย้อม TUNEL แสดงการตายของเซลล์แบบ apoptosis.....	23
ภาพที่ 2.7 ชิ้นเนื้อไตย้อม Activated caspase 3.....	23
ภาพที่ 2.8 cytokinetic model.....	31

สารบัญแผนภูมิภาพ

	หน้า
แผนภูมิภาพที่ 1 กรอบแนวความคิดการวิจัย.....	4
แผนภูมิภาพที่ 2.1 กระบวนการตอบสนองของร่างกายในภาวะติดเชื้อในกระแสโลหิต.....	12
แผนภูมิภาพที่ 2.2 การตอบสนองของภูมิคุ้มกันของตัวอย่างผู้ป่วย วยตามระดับภูมิคุ้มกันพื้นฐาน.....	19
แผนภูมิภาพที่ 2.3 กลไกทางพยาธิสภาพที่สำคัญในภาวะsepsis-induced acute kidney injury.....	20
แผนภูมิภาพที่ 2.4 ทฤษฎี “peak concentration”.....	29
แผนภูมิภาพที่ 4.1 ขั้นตอนการคัดเลือกผู้ร่วมการศึกษา.....	43

สารบัญแผนภูมิกราฟ

หน้า

แผนภูมิกราฟที่ 4.1 ปริมาณสารไซโตคายน์ IL6 ในเลือดตามระยะเวลาการฟอกเลือด HCO-SLED-f (ภาพ ก) และปริมาณสารไซโตคายน์ IL6 ในเลือดตามระยะเวลาการฟอกเลือด HF-SLED-f (ภาพ ข)	47
แผนภูมิกราฟที่ 4.2 การเปลี่ยนแปลงของสาร beta2microglobulin (ก), urea (ข), albumin (ค) และ phosphate (ง) ในเลือดภายหลังการฟอกเลือด SLED-f แบ่งตามกลุ่มการศึกษา.....	49
แผนภูมิกราฟที่ 4.3 การเปลี่ยนแปลงของระดับความดันโลหิตซิสโตลิกระหว่างการฟอกเลือดและติดตาม 48 ชั่วโมงหลังการฟอกเลือด SLED-f แบ่งตามกลุ่มการศึกษา.....	50
แผนภูมิกราฟที่ 4.4 การเปลี่ยนแปลงของระดับความดันโลหิตไดแอสโตลิกระหว่างการฟอกเลือดและติดตาม 48 ชั่วโมงหลังการฟอกเลือด SLED-f แบ่งตามกลุ่มการศึกษา.....	51
แผนภูมิกราฟที่ 4.5 การเปลี่ยนแปลงของระดับความดันโลหิตเฉลี่ยระหว่างการฟอกเลือดและติดตาม 48 ชั่วโมงหลังการฟอกเลือด SLED-f แบ่งตามกลุ่มการศึกษา.....	51
แผนภูมิกราฟที่ 4.6 การเปลี่ยนแปลงของปริมาณยากระตุ้นความดันโลหิตระหว่างการฟอกเลือดและติดตาม 48 ชั่วโมงหลังการฟอกเลือด SLED-f แบ่งตามกลุ่มการศึกษา.....	52
แผนภูมิกราฟที่ 4.7 จำนวนร้อยละสะสมของการรอดชีวิตในโรงพยาบาลตั้งแต่ได้รับการรักษาด้วยไตทดแทนบำบัด SLED-f ของผู้ป่วยไตตื้อในกระแสโลหิตร่วมกับภาวะไตวายเฉียบพลัน แบ่งตามกลุ่มการศึกษา.....	53

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

A II	angiotensin II
AAMI	Association for the Advancement of Medical Instrumentation
ACEI	Angiotensin converting enzyme inhibitor
ACh	acetylcholine
ADQI	Acute Dialysis Quality Initiative
AKIN	acute kidney injury network
APC	activated protein C
ATIII	antithrombin III
ATN	acute tubular necrosis
Bcl-2	B-cell lymphoma 2
Bid	BH3 interacting domain death agonist
CAPD	continuous ambulatory peritoneal dialysis
CARS	compensatory anti-inflammatory response syndrome
cFLIP	cellular FLICE-inhibitory protein
ciAP	Cellular inhibitor of apoptosis protein1
CPFA	Plasmapheresis and coupled plasma filtration adsorption
CRRT	continuous renal replacement therapy
DAMP	damage-associated molecular patterns
DIC	disseminated intravascular coagulation
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
EM	electron microscopy
ET-1	endothelin-1
FADD	Fas Associated protein with Death Domain
Fas-FasL	Fas-Fas ligand
FLICE	FADD-like interleukin-1 beta-converting enzyme
GM-CSF	Granulocyte/ macrophage colony stimulating factor
HCO	high cut-off
HF	high flux
HLA-DR	human leukocyte antigen-DR
HVHF	High volume hemofiltration
IHD	intermittent hemodialysis
IL-1 β	interleukins 1 β
IL-10	interleukin 10
IL-13	interleukin 13
IL-1Ra	interleukin 1 receptor antagonist
IL-2	interleukins 2

IL-3	interleukins 3
IL-6	interleukins 6
IL-8	interleukins 8
iNOS	inducible nitric oxide synthase
JAK-STAT	The janus kinase -signal transducer and activator of transcription
KDOGI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
LPS	lipopolysaccharide
MAPK	Mitogen-Activated Protein Kinase
MHC	Major histocompatibility complex
MIP-1 α	macrophage inflammatory protein-1 α
MMPs	metalloproteinases
MODS	Multiple organ dysfunction syndrome
NF-KB	nuclear factor kappa B
NLRs	nucleotide oligomerization domain leucine-rich repeat proteins-like receptors
NO	nitric oxide
NOD	nucleotide oligomerization domain
PAI-1	plasminogen-activator inhibitor 1
PAI-1	plasminogen activator inhibitor-1
PAMPs	pathogen-associated molecular patterns
PaO ₂ /FiO ₂	arterial partial pressure of oxygen/fraction of inspired oxygen
PMX-F	Polymyxin B bound and immobilized to polystyrene fibers
PRRs	pattern recognition receptors
RBF	renal blood flow
RIFLE	Risk, injury, failure, loss, end stage renal disease
RIG-I	retinoicacid- inducible gene I
RLHs	retinoicacid- inducible gene I (RIG-I)-like helicases
RO	reverse osmosis
ROS	reactive oxygen species
S-AKI	Septic acute kidney injury
sFit-1	soluble fms-like tyrosine kinase-1
sICAM-1	soluble intercellular adhesion molecule-1
SIRS	Systemic inflammatory response system
SLED	sustained low efficiency daily dialysis
SLED-f	sustained low efficiency diafiltration
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
sTNF-R	soluble TNF receptors
sVCAM-1	soluble vascular cell adhesion molecule-1
TF	tissue factor

TGF- β	transforming growth factor β
TIR	toll interleukin-1 receptor resistance
TLRs	toll-like receptors
TNF- α	tumor necrosis factor α
TUNEL	Terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labeling
VEGF	vascular endothelial growth factor

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย(Background and Rationale)

อุบัติการณ์ของภาวะภาวะไตวายฉับพลันที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อในกระแสโลหิตร้อยละ 8.9-53.2 ของผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายฉับพลันทั้งหมด (1, 2) หากมีภาวะไตวายฉับพลันร่วมด้วยพบว่าอัตราการตายสูงขึ้นเป็นร้อยละ 74.5 เปรียบเทียบกับไม่มีภาวะไตวายร้อยละ 45.2 (3, 4) ปัจจุบันมีการพัฒนาความรู้และเทคโนโลยีทางการแพทย์ของภาวะนี้จำนวนมากแต่พบว่าอัตราการเสียชีวิตไม่ลดลง ถึงแม้ให้การรักษาประคับประคองด้วยไตทดแทนบำบัดอย่างดีแล้วก็ตาม อัตราตายสูงถึงร้อยละ 44.7-53.6 (1, 2) และอัตราการเกิดภาวะไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ต้องรักษาด้วยไตทดแทนบำบัดภายหลังออกจากโรงพยาบาลมากถึงร้อยละ 5-20 เช่นกัน (5) จากความก้าวหน้าทางด้านความรู้พื้นฐานด้านพยาธิสรีรวิทยาของภาวะติดเชื้อในกระแสโลหิตพบว่าภาวะนี้มีการกระตุ้นภูมิคุ้มกันเกิดกระบวนการอักเสบโดยพบมีการสร้างสารที่เป็นสื่อไปกระตุ้นภูมิคุ้มกันเรียกสารนี้ว่า สารไซโตไคน์ ได้แก่ สารก่อนภาวะการอักเสบ (proinflammatory cytokines) ได้แก่ tumor necrosis factor α (TNF- α) interleukins 6 (IL-6) interleukins 8 (IL-8) และ interleukins 1 β (IL-1 β) (6, 7) อีกกลุ่มเป็นสารต้านการอักเสบ (anti-inflammatory cytokines) ได้แก่ interleukin 10 (IL-10) interleukin 1 receptor antagonist (IL-1Ra) และ transforming growth factor β (TGF- β) สารเหล่านี้เป็นตัวส่งต่อและขยายสัญญาณเกิดการอักเสบอย่างต่อเนื่องซ้ำๆ เพิ่มความรุนแรงมากขึ้นเรื่อยๆ ที่ไม่สามารถหยุดได้ทำให้ระบบไหลเวียนโลหิตผิดปกติการทำงานของอวัยวะล้มเหลวตามมา และเสียชีวิตในที่สุด

จากหลายการศึกษาในระยะแรกพบว่าอัตราการตายจากภาวะติดเชื้อในกระแสโลหิตทั้งที่มีและไม่มีภาวะไตวายฉับพลันร่วมด้วย มีความสัมพันธ์กับระดับปริมาณไซโตไคน์ในเลือด (7, 8) และรายงานจาก PICARD study ศึกษาความสัมพันธ์ของสารไซโตไคน์ในผู้ป่วยวิกฤตที่มีภาวะไตวายฉับพลันพบมีปริมาณไซโตไคน์สูงกว่าในกลุ่มผู้เสียชีวิตในโรงพยาบาลเปรียบเทียบกับกลุ่มที่รอดชีวิต (9, 10) นั่นคือไซโตไคน์อาจเป็นสาเหตุให้ความรุนแรงของโรคเพิ่มขึ้น หรือเป็นเพียงตัวแทนบอกว่าโรคมีความรุนแรง อย่างไรก็ตามจากการทดลองในสัตว์ทดลองสนับสนุนว่าเป็นสาเหตุมากกว่าทำให้ปัจจุบันเรื่องนี้เป็นที่สนใจและมีการศึกษาจำนวนมากเกี่ยวกับวิธีการขจัดสารไซโตไคน์ในกระแสโลหิตด้วยไตทดแทนบำบัดขณะที่พบไตวายฉับพลันร่วมด้วยด้วยการพัฒนาเทคนิครูปแบบการฟอกเลือดต่างๆ ให้มีทำหน้าที่เพิ่มขึ้นจากเดิมนอกเหนือจากประคับประคองสมดุลน้ำ เกลือแร่ กรด ต่าง และของเสียในร่างกายให้สามารถขจัดสารไซโตไคน์เป็นสารโมเลกุลขนาดกลางซึ่งเดิมไม่ถูกขจัดโดยวิธีการแพร่ที่ใช้ในกรฟอกเลือดปกติ แต่สามารถขจัดออกด้วยการฟอกเลือดกลไกการพา (convection) ได้แก่ การฟอกเลือดประสิทธิภาพสูง (high efficiency hemodialysis) (11)

ในปี ปัจจุบันเครื่องฟอกไตอะไลซิสปประสิทธิภาพต่ำต่อเนื่องทุกวัน (sustained low efficiency daily dialysis, SLED) ถูกนำมาใช้มากขึ้นในผู้ป่วยวิกฤตหนักที่มีภาวะไตวายฉับพลันซึ่งให้ผลการรักษาไม่แตกต่างกับการฟอก

เลือดแบบต่อเนื่อง (continuous renal replacement therapy, CRRT) และการฟอกเลือดมาตรฐานแบบไม่ต่อเนื่อง (intermittent hemodialysis, IHD) โดย SLED มีข้อดีกว่าหลายอย่าง เช่นค่าใช้จ่ายต่ำกว่าการฟอกเลือดต่อเนื่อง ปริมาณการใช้สารกันแข็งตัวของเลือดน้อยกว่า โดยที่พบว่าอัตราการเกิดความดันโลหิตต่ำขณะฟอกเลือดไม่แตกต่างจากการฟอกแบบต่อเนื่อง (12, 13) ต่อมาเริ่มนำการฟอกเลือด SLED-f (sustained low efficiency dialfiltration, SLED-f) ซึ่งเป็นการฟอกเลือดแบบ SLED ที่มีการเพิ่มกลไกการขจัดของเสียด้วยกลไกการพาที่ใช้ในผู้ป่วย วยไตวายเรื้อรังเข้ามาในเทคนิคนี้มาใช้ในภาวะไตวายฉับพลันเช่นกัน เริ่มจากการศึกษาเปรียบเทียบกับ SLED พบว่า SLED-f มีอัตราการฟื้นตัวของไตและอัตราการรอดชีวิตสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งเชื่อว่าเป็นเพราะกลไกขจัดของเสียโดยการพาสมาสามารถเพิ่มการขจัดสารไซโตคายน์ที่มีโมเลกุลขนาดกลางได้นั่นเอง

นอกจากเรื่อง modality แล้วประสิทธิภาพตัวกรองคือ ขนาดรูกรองที่ใหญ่ขึ้นก็สามารถเพิ่มการขจัดสารไซโตคายน์ได้เช่นกัน โดยเริ่มจากการศึกษาในสัตว์ทดลอง แบบจำลองโมเดลทดลอง พบว่ารูกรองขนาดใหญ่พิเศษ (high cut-off, HCO dialyzers) สามารถขจัดสารไซโตคายน์ที่เกิดจากกระบวนการติดเชื้อในกระแสโลหิตในภาวะไตวายฉับพลันได้มากกว่าตัวกรองมาตรฐาน (low flux dialyzer) รวมไปถึงตัวกรองขนาดใหญ่ปกติ (high flux, HF dialyzers) (14) แต่การศึกษาในทางคลินิกเกี่ยวกับตัวกรองนี้ยังมีจำนวนน้อยอยู่ (11, 15) อย่างไรก็ตามจากการทบทวนวรรณกรรมเรื่องการใช้ตัวกรองรูขนาดใหญ่พิเศษพบว่าพบการเสียชีวิต albumin (ขนาดโมเลกุล 68 กิโลดาลตัน) ขนาดปริมาณหนึ่งออกไปในน้ำยาฟอกเลือดโดยปริมาณที่เสียมาน้อยยิ่งขึ้นกับเทคนิคการฟอกเลือดด้วย โดยพบว่าเทคนิคผสมระหว่างการฟอกด้วยการพาและการแพร่มีการเสียชีวิต albumin ในปริมาณน้อยกว่ากลไกการแพร่อย่างเดียวโดยยังคงประสิทธิภาพการขจัดสารไซโตคายน์ไว้ได้ ดังนั้นผู้วิจัยมีความคิดว่าเทคนิคผสมระหว่างความสามารถในการขจัดสารโดยวิธีการพาและตัวกรองที่มีรูกรองขนาดใหญ่พิเศษน่าจะเพิ่มประสิทธิภาพในการขจัดสารไซโตคายน์ในผู้ป่วย วยติดเชื้อในกระแสโลหิตที่มีภาวะไตวายฉับพลันให้ได้มากที่สุด ซึ่งยังไม่เคยมีผู้ศึกษาเกี่ยวกับเทคนิคนี้มาก่อน จึงเป็นที่มาของการศึกษานี้ เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพการขจัดสารไซโตคายน์ในเลือดด้วยการฟอกเลือดด้วยตัวกรองที่มีรูกรองขนาดใหญ่พิเศษในเครื่องฟอกไตอะฟิลเตรซัน ประสิทธิภาพต่ำต่อเนื่องเปรียบเทียบกับฟอกด้วยตัวกรองที่มีรูกรองขนาดใหญ่ปกติในเครื่องฟอกไตอะฟิลเตรซัน ประสิทธิภาพต่ำต่อเนื่องในผู้ป่วย วยติดเชื้อในกระแสโลหิตที่มีภาวะไตวายฉับพลัน

1.2 คำถามการวิจัย(Research Questions)

คำถามหลัก (Primary research question)

1. ประสิทธิภาพการขจัดสารไซโตคายน์ IL-6 ในเลือดด้วยการฟอกเลือดด้วยตัวกรองที่มีรูกรองขนาดใหญ่พิเศษมากกว่าการฟอกด้วยตัวกรองที่มีรูขนาดใหญ่ปกติในเครื่องฟอกไตอะฟิลเตรซัน ประสิทธิภาพต่ำต่อเนื่องในผู้ป่วย วยติดเชื้อในกระแสโลหิตที่มีภาวะไตวายฉับพลัน

คำถามรอง (Secondary research questions)

1. ประสิทธิภาพการกำจัดสาร beta2microglobulin, phosphate, และ urea ในเลือด ด้วยการฟอกเลือดด้วยตัวกรองที่มีรูกรองขนาดใหญ่พิเศษแตกต่างกัน เมื่อเปรียบเทียบกับการฟอกด้วยตัวกรองที่มีรูขนาดใหญ่ปกติในเครื่องฟอกไตอะฟิลเตรซซ์ นประสิทธิผลต่ำต่อเนื่องในผู้ป่วย วยติดเชื้อในกระแสโลหิตที่มีภาวะไตวายฉับพลัน
2. การสูญเสีย albumin ในน้ำยาฟอกเลือด ด้วยการฟอกเลือดด้วยตัวกรองที่มีรูกรองขนาดใหญ่พิเศษในเครื่องฟอกไตอะฟิลเตรซซ์ นประสิทธิผลต่ำต่อเนื่องแตกต่างกัน เมื่อเปรียบเทียบกับการฟอกด้วยตัวกรองที่มีรูขนาดใหญ่ปกติในเครื่องฟอกไตอะฟิลเตรซซ์ นประสิทธิผลต่ำต่อเนื่องในผู้ป่วย วยติดเชื้อในกระแสโลหิตที่มีภาวะไตวายฉับพลัน
3. การเปลี่ยนแปลงของระดับความดันโลหิต ปริมาณยากระตุ้นความดันโลหิต ภายหลังฟอกเลือดด้วยตัวกรองที่มีรูกรองขนาดใหญ่พิเศษแตกต่างกัน เมื่อเปรียบเทียบกับการฟอกด้วยตัวกรองที่มีรูขนาดใหญ่ปกติในเครื่องฟอกไตอะฟิลเตรซซ์ นประสิทธิผลต่ำต่อเนื่องในผู้ป่วย วยติดเชื้อในกระแสโลหิตที่มีภาวะไตวายฉับพลัน

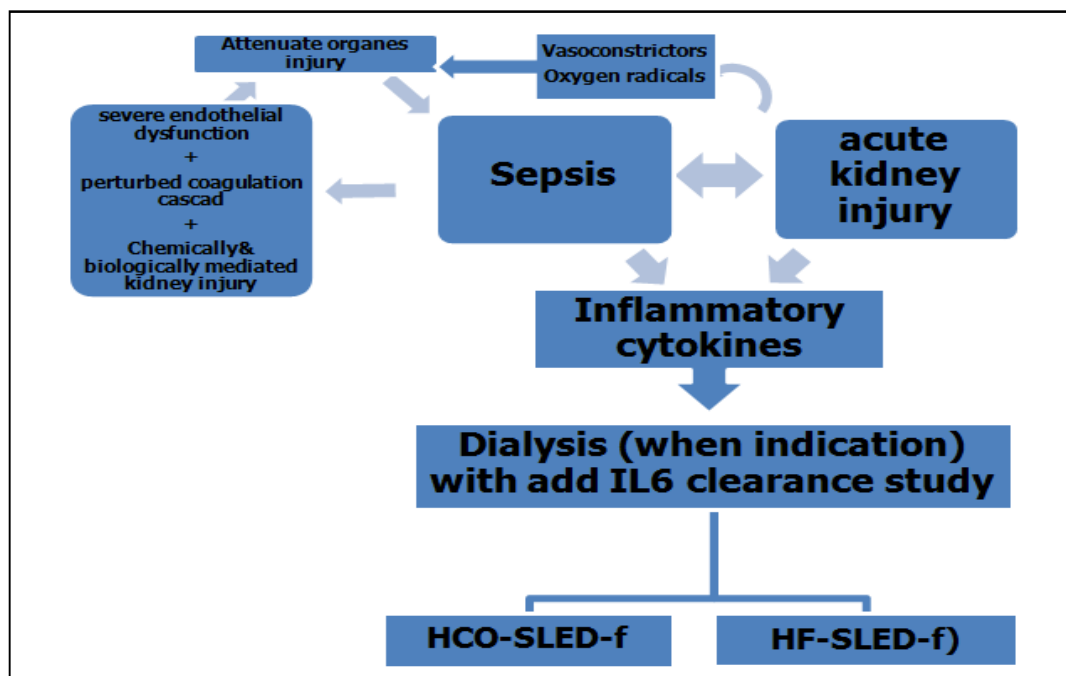
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objectives)

1. เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพการกำจัดสารไซโตไคน์ IL-6 ในเลือด ด้วยการฟอกเลือดด้วยตัวกรองที่มีรูกรองขนาดใหญ่พิเศษกับการฟอกด้วยตัวกรองที่มีรูขนาดใหญ่ปกติในเครื่องฟอกไตอะฟิลเตรซซ์ นประสิทธิผลต่ำต่อเนื่องในผู้ป่วย วยติดเชื้อในกระแสโลหิตที่มีภาวะไตวายฉับพลัน
2. เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพการกำจัดสาร beta2microglobulin, phosphate, และ urea ในเลือด ด้วยการฟอกเลือดด้วยตัวกรองที่มีรูกรองขนาดใหญ่พิเศษกับการฟอกด้วยตัวกรองที่มีรูขนาดใหญ่ปกติในเครื่องฟอกไตอะฟิลเตรซซ์ นประสิทธิผลต่ำต่อเนื่องในผู้ป่วย วยติดเชื้อในกระแสโลหิตที่มีภาวะไตวายฉับพลัน
3. เพื่อเปรียบเทียบการสูญเสีย albumin ในน้ำยาฟอกเลือด ในผู้ป่วย วยติดเชื้อในกระแสโลหิตที่มีภาวะไตวายฉับพลัน ด้วยการฟอกเลือดด้วยตัวกรองที่มีรูกรองขนาดใหญ่พิเศษและการฟอกเลือดด้วยตัวกรองที่มีรูขนาดใหญ่ปกติในเครื่องฟอกไตอะฟิลเตรซซ์ นประสิทธิผลต่ำ
4. เพื่อเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของระดับความดันโลหิต ปริมาณยากระตุ้นความดันโลหิต ภายหลังฟอกเลือดด้วยตัวกรองที่มีรูกรองขนาดใหญ่พิเศษกับการฟอกด้วยตัวกรองที่มีรูขนาดใหญ่ปกติในเครื่องฟอกไตอะฟิลเตรซซ์ นประสิทธิผลต่ำต่อเนื่องในผู้ป่วย วยติดเชื้อในกระแสโลหิตที่มีภาวะไตวายฉับพลัน

1.4 สมมติฐาน (Hypothesis)

ประสิทธิภาพการกำจัดสารไซโตไคน์ IL-6 ในเลือดด้วยการฟอกเลือดด้วยตัวกรองที่มีรูกรองขนาดใหญ่พิเศษมากกว่าการฟอกด้วยตัวกรองที่มีรูขนาดใหญ่ปกติในเครื่องฟอกไตอะฟิลเตรซซ์ นประสิทธิผลต่ำต่อเนื่องในผู้ป่วย วยติดเชื้อในกระแสโลหิตที่มีภาวะไตวายฉับพลันอย่างน้อย 8 มิลลิลิตรต่อนาที

1.5 กรอบความคิดในการวิจัย



แผนภูมิภาพที่ 1 กรอบแนวความคิดการวิจัย

1.6 นิยามของตัวกรองที่ใช้ในการวิจัย

ถึงแม้จะยังไม่มีข้อกำหนดนิยามของตัวกรองที่มีรูกรองขนาดใหญ่พิเศษ (high cut-off (HCO) dialyzer) ที่แน่นอน พบว่าในงานวิจัยส่วนใหญ่กำหนดให้หมายถึงตัวกรองที่มีขนาดรูกรองประมาณ $0.01 \mu\text{m}$ ซึ่งใหญ่กว่าตัวกรองที่มีขนาดรูกรองใหญ่ปกติซึ่งมีขนาด $0.003\text{-}0.006 \mu\text{m}$ ประมาณ 2-3 เท่า แต่มีขนาดเพียง $1/20$ ของรูกรองของตัวกรองพลาสมา (plasma-filtering membranes) ซึ่งขนาด $0.2 \mu\text{m}$ โดย HCO dialyzer จะมีค่าตัวเลขบอกขนาดของสารที่กรองได้ในห้องปฏิบัติการอยู่ระหว่าง $60\text{-}150 \text{ kDa}$ และขนาดสารในเลือดที่กรองได้จริงในทางคลินิกจะอยู่ระหว่าง $40\text{-}100 \text{ kDa}$ (6, 80)

1.7 วิธีการดำเนินการวิจัย

1.7.1 รูปแบบการวิจัย (Research Design)

Randomized prospective clinical trial

1.7.2 วิธีการดำเนินวิจัยโดยย่อ (Intervention)

1. ผู้วิจัยจะทบทวนประวัติ การตรวจร่างกายและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ การวินิจฉัย การรักษา ข้อบ่งชี้ในการฟอกเลือด เมื่อเข้าเกณฑ์ที่เข้าร่วมการวิจัย ผู้วิจัยให้ข้อมูล เอกสารชี้แจงผู้ร่วมการวิจัย ในขณะที่ผู้ป่วย วยเข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วย วยหนักวิกฤตโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เปิดโอกาสให้ผู้ร่วมการวิจัยได้

ทำความเข้าใจ ชักถามข้อสงสัย และตัดสินใจโดยอิสระ เมื่อผู้เข้าร่วมวิจัยตัดสินใจให้ความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยจึงทำลงนามหนังสือรับรองเข้าร่วมการศึกษา

2. ผู้ร่วมวิจัยจะถูกสุ่มแบบบล็อคนขนาด 4 เพื่อแบ่งผู้ร่วมวิจัยเป็น 2 กลุ่มการศึกษา ดังนี้ กลุ่มทดลอง คือกลุ่มที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยตัวกรองที่มีรูกรองขนาดใหญ่พิเศษ Sureflux 150FH ของ Nipro, Osaka, Japan (super-permeable cellulose triacetate membrane) และกลุ่มควบคุมคือกลุ่มที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยตัวกรองที่มีรูกรองขนาดใหญ่ปกติ ELISIO 150H ของ Nipro, Osaka, Japan (polynephron) โดยทั้งสองกลุ่มได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องฟอกประสิทธิภาพต่ำต่อเนื้อไตอะพิวเตรซัน Fresenius 5008S และ 5008 ระยะเวลา 6 ชั่วโมงจำนวนหนึ่งรอบ

3. ในแต่ละครั้ง มีการเก็บตัวอย่างเลือดด้วยวิธีมาตรฐาน low flow ตามคำแนะนำของ KDOQI เก็บเลือดจากสายต่อฟอกเลือดที่สายนำเลือดแดง และสายนำเลือดดำหลังจากออกจากตัวกรอง เมื่อฟอกเลือดแล้ว 30 นาที 6 ชั่วโมงส่งเลือดตรวจระดับไซโตไคน์ IL-6 beta2microglobulin phosphate urea และ albumin รวมทั้งเก็บน้ำยาฟอกเลือดที่ท่อน้ำที่จัดวิธี fractional dialysate collection method ตลอดระยะเวลา 6 ชั่วโมงตรวจ IL-6 และ albumin แล้วนำผลที่ได้มาคำนวณเป็นอัตราการกำจัดสารไซโตไคน์ IL-6 (IL-6 clearance rate) ในเลือด ร้อยละการลดลงของสาร (the percentage of molecules reduction) IL-6 beta2microglobulin phosphate urea และ albumin ในเลือด และปริมาณอัลบูมินที่เสียในน้ำยาฟอกเลือดของทั้งสองกลุ่มการศึกษา

4. นำผลที่ได้มาวิเคราะห์และสรุปผลการวิจัย

1.8 ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม (Ethical considerations)

1. ให้ข้อมูลผู้ป่วยและญาติเข้าใจเป็นอย่างดีและตัดสินใจอย่างอิสระในการให้ความยินยอมเข้าร่วมในการวิจัย

2. ได้รับความยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษร(Informed consent)

3. ข้อมูลที่ได้จากการศึกษาทั้งหมดที่เกี่ยวข้องกับผู้ป่วยเก็บเป็นความลับยกเว้นถึงสิทธิของผู้ป่วย เป็นสำคัญ การนำเสนอผลการวิจัยเป็นภาพรวมของการศึกษาทั้งหมด ไม่ได้นำเสนอรายบุคคล และแบบบันทึกไม่มีข้อมูลที่สามารถระบุถึงตัวผู้ป่วย

4. การศึกษาเป็นการศึกษาที่ทำในผู้ป่วยที่มีความจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยการฟอกเลือดตามข้อบ่งชี้ เลือกผู้ป่วยเข้าศึกษาตามเกณฑ์คัดเข้า คัดออก ชัดเจน แล้วแบ่งกลุ่มผู้ป่วยเป็นสองกลุ่มการศึกษาโดยวิธีทางสถิติวิธีการสุ่มแบบบล็อก

5. วิธีการฟอกเลือดฟอกไตอะพิวเตรซัน ประสิทธิภาพต่ำต่อเนื้อไตสามารถขจัดของเสีย ปรับสมดุลเกลือแร่ และควบคุมสมดุลน้ำที่ผิดปกติที่เป็นช่วงซึ่งการรักษาไตทดแทนบำบัดของไตวายฉับพลันได้เทียบเท่าเครื่องฟอกเลือดมาตรฐานแบบไม่ต่อเนื่อง และเครื่องฟอกเลือดแบบต่อเนื่อง

6. ทำการฟอกเลือดด้วยเครื่องฟอกไตอะพิวเตรซัน ประสิทธิภาพต่ำต่อเนื้อไตได้มาตรฐาน โดยมีการดูแลระบบความปลอดภัยของสารน้ำที่บำบัดด้วยเครื่อง RO (reverse osmosis) ที่ปลอดภัยได้มาตรฐาน (sterile

non pyrogenic substitution fluid) ตาม AAMI (Association for the Advancement of Medical Instrumentation) ปี 2548 ภายใต้การดูแลอย่างใกล้ชิดของแพทย์และพยาบาลที่มีความชำนาญเป็นอย่างดี แต่หากมีความผิดพลาดใด ๆ ซึ่งเกิดจากการฟอกเลือด ทางผู้วิจัยจะให้การดูแลรักษาผู้เข้าร่วมวิจัยอย่างดีอย่างใกล้ชิดและรับผิดชอบค่าใช้จ่าย

1.9 ข้อจำกัดของการวิจัย(Limitation)

การใช้เครื่องฟอกประสิทธิภาพต่ำต่อเนื่องทุกวันทำโดยพยาบาลห้องฟอกเลือดเป็นผู้เริ่มในช่วงแรกและดูแลต่อโดยพยาบาลไอซียู ไม่อาจทำได้ในช่วงนอกเวลาราชการเนื่องจากขาดบุคลากรชำนาญการในการดูแลการทำงานของเครื่องฟอกเลือด รวมทั้งอุปกรณ์มีจำกัดสองเครื่องต่อหอผู้ป่วย วิทยาลัยวิศวะฯ หนึ่งห้อง

2.0 ผลประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย(Expected benefits and application)

ผลที่คาดว่าจะผู้ป่วยจะได้รับ

เพิ่มประสิทธิภาพการดูแลรักษาภาวะติดเชื้อในกระแสโลหิตที่มีไตวายฉับพลันร่วม

ผลที่คาดว่าจะบุคลากรจะได้รับ

ได้รับความรู้ความชำนาญจากการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสโลหิตที่มีภาวะไตวายฉับพลันด้วยการฟอกเลือดด้วยตัวกรองที่มีรูกรองขนาดใหญ่พิเศษในเครื่องฟอกไตอะฟิลเตรซซ์ ประสิทธิภาพต่ำต่อเนื่องและการฟอกด้วยตัวกรองที่มีรูขนาดใหญ่ปกติในเครื่องฟอกไตอะฟิลเตรซซ์ ประสิทธิภาพต่ำต่อเนื่อง

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

2.1 ภาวะไตวายคืออะไร

ภาวะไตวาย คือ ภาวะที่การทำงานของไตลดลงอย่างฉับพลันจากสาเหตุต่างๆ ที่ทำให้เกิดการบาดเจ็บต่อไตมีผลทำให้หน้าที่และกายวิภาคเปลี่ยนแปลง เกิดผลตามมาคือ การทำงานล้มเหลว และต้องการรักษาด้วยไตทดแทนบำบัด การทำงานของไตที่ลดลงประเมินได้จากผลลัพธ์จากการเสียหน้าที่ คือ การขจัดของเสีย สมดุลของน้ำ ปัจจุบันมีการให้คำนิยาม AKIN โดย acute kidney injury network และ RIFLE โดย Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) (16) เพื่อเป็นที่เข้าใจตรงกันทั่วโลกนิยามของภาวะไตวาย คือ การที่ไตทำงานลดลงอย่างฉับพลันในระยะเวลา 48 ชั่วโมง โดยมีการเพิ่มขึ้นของค่าของเสียครีตินินมากกว่าหรือเท่ากับ 0.3 มิลลิกรัมต่อดซิลิตร หรือเพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 50 หรือมีการลดลงของปริมาณปัสสาวะน้อยกว่า 0.5 มิลลิลิตรต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัมต่อชั่วโมง นานมากกว่า 6 ชั่วโมง (ตารางที่ 2.1)

ตารางที่ 2.1 นิยามภาวะไตวายฉับพลันโดย RIFLE และ AKIN

RIFLE	AKIN	Criteria	
Risk	Stage I	Increased creatinine $\times 1.5$ or GFR decrease $> 25\%$ (for AKIN, definition also met if creatinine increase is ≥ 0.3 mg/dL [26.2 $\mu\text{mol/L}$])	Urine flow rate < 0.5 mL/kg/hr $\times 6$ hr
Injury	Stage II	Increased creatinine $\times 2$ or GFR decrease $> 50\%$	Urine flow rate < 0.5 mL/kg/hr $\times 12$ hr
Failure	Stage III	Increased creatinine $\times 3$ or GFR decrease $> 75\%$ or creatinine > 4 mg/dL (for AKIN, definition also met if renal replacement therapy initiated)	Urine flow rate < 0.3 mL/kg/hr $\times 24$ hr or anuria $\times 12$ hr
Loss	Persistent AKI with complete loss of kidney function for > 4 wk		
ESRD	End-stage renal disease		

จุดมุ่งหมายของการให้คำนิยามภาวะไตวายโดย RIFLE และ AKIN ที่แบ่งภาวะไตวายตามความรุนแรงของการบาดเจ็บและผลลัพธ์จากการบาดเจ็บเพื่อช่วยให้อินิจฉัยได้เร็ว ถูกต้อง ให้การดูแลรักษาในเวลาที่เหมาะสม ลดการบาดเจ็บ ความรุนแรงและผลแทรกซ้อนที่เกิดตามมาเพราะเป็นภาวะที่ยังไม่มีการรักษาเฉพาะ การรักษาที่ทำในปี ปัจจุบันเป็นเพียงการประคับประคอง การรักษาส่วนใหญ่ยังไม่สามารถลดอัตราการเสียชีวิตได้ ดังนั้นการรักษาที่ดีที่สุด คือการป้องกันไม่ให้ไตวาย

ปัจจุบันมีการศึกษาเกี่ยวกับสารที่เป็นตัวแทน (biomarker) ทั้งในเลือดและปัสสาวะของการเกิดไตวายฉับพลันโดยมีจุดมุ่งหมายนำมาใช้ทั้งในแง่การวินิจฉัย แยกสาเหตุโรค พยากรณ์โรค ได้แม่นยำและรวดเร็วกว่าการใช้ค่าครีตินินที่ใช้กันอยู่ เนื่องจากมีข้อบกพร่องหลายประการ เช่นความไวของเครื่องมือไม่เพียงพอ ผลการตรวจถูกรบกวนด้วยปัจจัยอื่นที่ไม่เกี่ยวกับภาวะไตวายฉับพลันแม้จะมีการศึกษาจำนวนมากแต่ยังไม่ประสบความสำเร็จเพราะเหตุผลหลายประการ ได้แก่ ความหลากหลายของ biomarker ในแต่ละสาเหตุ ยังไม่มีระดับค่าผิดปกติที่เป็นมาตรฐานที่มีความไวและความจำเพาะที่เพียงพอในแต่ละสาเหตุ เป็นต้น

แต่เดิมนั้นเราแบ่งภาวะไตวายฉับพลันตามสาเหตุ คือ สาเหตุนอกไตที่ไต และที่ทางเดินปัสสาวะ ซึ่งวิธีการแบ่งแบบนี้ยังใช้กันแพร่หลายในทางคลินิก ดังนี้

1. ความผิดปกติของไต (ก่อนไต) หมายถึงภาวะการตอบสนองทางสรีรวิทยาต่อการเกิดการลดลงของเลือดมาเลี้ยงไตโดยยังไม่พบภาวะการบาดเจ็บของท่อไตให้เห็น
2. ความผิดปกติที่ไต (ไต) คือ สภาวะโรคหรือเหตุเกิดจากความผิดปกติที่ส่วนใดส่วนหนึ่งในเนฟรอน โดยสาเหตุที่พบได้บ่อยที่สุด คือ การขาดเลือด การได้รับสารที่เป็นพิษต่อไต
3. ความผิดปกติที่สาเหตุเกิดจากระบบทางเดินปัสสาวะหลังไต) เป็นภาวะที่มีการอุดตันการไหลของน้ำปัสสาวะ

ภาวะที่เรียกว่า ATN (acute tubular necrosis) เป็นภาวะไตวายฉับพลันที่เกิดได้จากการขาดเลือดไปเลี้ยงไตอย่างรุนแรงและนาน หรือการได้รับสารที่เป็นพิษต่อไต คำนี้เป็นการใช้คำที่ผิดความหมายเนื่องจาก ATN เป็นการบรรยายลักษณะทางพยาธิสภาพไม่ใช่อาการทางคลินิก เนื่องจากสาเหตุของการขาดเลือดมาเลี้ยงไตนั้นขึ้นกับความรุนแรงของสาเหตุทุกสาเหตุที่มีความรุนแรงของการขาดเลือดมาเลี้ยงที่ไตไม่มากยังไม่พบการตายของท่อไตและสามารถแก้ไขได้เราเรียกว่า สาเหตุก่อนไต แต่หากสาเหตุนั้นมีความรุนแรงต่อเนื่องและมี การตายของเซลล์ท่อไตจะเกิดเรียภาวะนี้ว่า ATN เช่นกันการได้รับสารพิษทำให้เซลล์ท่อไตตายโดยตรงเกิดภาวะ ATN สามารถแบ่งการดำเนินโรคของภาวะไตวายฉับพลัน ดังนี้ initiation phase เป็นระยะที่มีการลดลงของการกรองของไตอย่างต่อเนื่องรวมทั้งมีการลดลงของปริมาตรปัสสาวะการสะสมของของเสียในร่างกาย ระยะต่อมาคือ maintenance phase คือการคงที่ของการกรองของไต เป็นระยะที่ร่างกายมีปริมาณของเสียสะสมมากที่สุดแล้วคงที่ในระยนี้ส่วนปัสสาวะนั้นนั้นผันแปรมาก ระยะสุดท้ายคือ recovery phase ภาวะที่มีการลดลงของค่าของเสีย และการทำงานของท่อไตเริ่มกลับคืนสู่ภาวะปกติ

2.1.1 ภาวะพยาธิสรีรวิทยาของภาวะ acute tubular necrosis

ภาวะ ATN อาจเกิดจากกระบวนการขาดเลือดหรือได้รับสารที่เป็นพิษต่อเซลล์ท่อไตก็ได้ พบว่าเซลล์บุท่อไตส่วนต้นผิดปกติ สูญเสียความแข็งแรงของโครงร่างเซลล์มีการหลุดลอกของเยื่อบุขนแปรงบนผิวเซลล์ท่อไตส่วนต้น มีการเรียงตัวของสารประจุในเซลล์ผิดปกติไปทำให้การจัดเรียงตำแหน่งเซลล์ผิดปกติสูญเสียภาวะปกติของการปฏิสัมพันธ์ระหว่างเซลล์ มีการสูญเสียสารโปรตีนที่อยู่บนผิวเซลล์ที่ทำหน้าที่หลายอย่าง ตัวอย่างเช่น ตัวขนส่ง Na-K ATPase และ b-integrins (17) รวมทั้งพบการตายของเซลล์ทั้งแบบ necrosis และ apoptosis (18) เมื่อการบาดเจ็บรุนแรงพบว่าทั้งเซลล์ที่ตายและยังไม่ตายหลุดลอกจากเยื่อฐานเซลล์ซึ่งทำให้

เหลือเพียงเยื่อบุเซลล์ท่อไตเท่านั้นที่เป็นตัวกั้นระหว่างน้ำที่กรองออกมาอยู่ในท่อไตกับเนื้อเยื่อรอบท่อไต ถ้ามีภาวะอุดกั้นทางไหลของน้ำกรองจากเซลล์ที่หลุดลอกไปจับตัวรวมกับสารโปรตีนบางอย่างเช่นfibronectin ทำให้มีความดันในท่อไตสูงเกิดการขาดเลือดมาเลี้ยงที่บริเวณรอบเนื้อเยื่อท่อไต หรือหากดันย้อนกลับไปที่โกลเมอรูลัสทำให้การกรองของไตยิ่งลดลง โดยที่การเปลี่ยนแปลงของเซลล์เยื่อบุท่อไตที่ผิดปกติที่กล่าวมาข้างต้นนั้นอธิบายได้จากผลจากสารสื่อต่างๆ รวมทั้งไซโตไคน์ที่หลั่งออกมาจากเซลล์ภูมิคุ้มกันในปฏิกิริยาการอักเสบและการหดเกร็งของหลอดเลือด หลังจากมีการบาดเจ็บร่างกายจะทำการซ่อมแซมเซลล์ที่บาดเจ็บซึ่งปัจจุบันยังเป็นปัญหาท้าทายเนื่องจากยังไม่มีข้อสรุปที่ทราบชัดว่าเซลล์ใดที่บาดเจ็บนี้ โดยที่ถ้าการบาดเจ็บนั้นมีความรุนแรงและนานพอเราจะพบเซลล์เยื่อบุท่อไตเปลี่ยนเป็นเซลล์fibroblast แล้วสร้างสารฝังผิดขึ้นในไตหรือหากการฟื้นตัวของเซลล์ไม่สมบูรณ์เป็นเหตุให้เกิดไตวายเรื้อรังภายหลังการเกิดไตวายฉับพลันตามมาได้

การตอบสนองของหลอดเลือดในภาวะไตวายฉับพลัน

ในภาวะไตวายเราพบมีสารกระตุ้นการหดเกร็งของหลอดเลือดหลายชนิดได้แก่endothelin-1 (ET-1) angiotensin II (A II) thromboxane A2 prostaglandin H2 adenosine leukotrienes C4 และ leukotrienes D4 พบมีการกระตุ้นระบบประสาทซิมพาทีติก(19) ทำให้ปริมาณเลือดที่ไหลไปเลี้ยงเนื้อเยื่อลดลงแบบทั่วทั้งร่างกายหรือเฉพาะที่ไตได้ ขณะเดียวกันก็พบว่าหลอดเลือดมีการตอบสนองต่อสารขยายหลอดเลือด เช่น acetylcholine, bradykinin, และ nitric oxide (NO) ลดลง การตอบสนองของหลอดเลือดอาจเป็นผลจากการเปลี่ยนแปลงของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบหรืออาจเซลล์เยื่อบุเอนโดทีเลียม นอกจากนี้ยังพบการบาดเจ็บของเซลล์เอนโดทีเลียมสามารถกระตุ้นให้เม็ดเลือดขาวยึดเกาะกับผิวเซลล์โดยเฉพาะที่ตำแหน่งหลอดเลือดดำขนาดเล็กที่เชื่อมต่อมาจากหลอดเลือดฝอยเกิดมีอุดกั้นการไหลของเลือดทำให้เนื้อเยื่อมีการอักเสบและบาดเจ็บเกิดขึ้นทำให้เกิดการกระตุ้นเม็ดเลือดขาวให้หลั่งสารสื่อออกมาจำนวนมากซึ่งย้อนกลับไปเร่งความผิดปกติก่อนหน้ารุนแรงเพิ่มขึ้น ทำให้ความรุนแรงของการอักเสบยิ่งมากขึ้นและทำให้การแข็งตัวของเลือดทำงานผิดปกติยิ่งทำให้เยื่อบุเซลล์ขาดอาหารและออกซิเจนมาเลี้ยงเกิดการตายของเซลล์ตามมา

เซลล์เอนโดทีเลียม

ในภาวะปกติเซลล์เอนโดทีเลียมจะตอบสนองต่อสารกระตุ้นหดเกร็งหลอดเลือดเมื่อมีสารดังกล่าวในปริมาณมากเกิดขึ้น แต่พบว่าหากเซลล์เอนโดทีเลียมบาดเจ็บจะทำให้สามารถสร้างสารขยายหลอดเลือดได้น้อยกว่าปกติ (20) เป็นเหตุให้แม้มีสารกระตุ้นการหดเกร็งของหลอดเลือดจำนวนไม่มากก็สามารถทำให้การตอบสนองรุนแรง เซลล์เอนโดทีเลียมที่บาดเจ็บเองยังทำให้มีการรั่วซึมของสารน้ำในหลอดเลือดออกนอกหลอดเลือดเข้าไปในเนื้อเยื่อเกี่ยวพันทำให้ส่วนของouter medulla บวมและมีแรงดันไปกดหลอดเลือดทำให้เลือดไหลมาเลี้ยงบริเวณนี้ลดลงทำให้เกิดภาวะขาดเลือด(21) นอกจากนี้เราพบว่าปริมาณของหลอดเลือดฝอยบริเวณนี้บางส่วนลดลงซึ่งสัมพันธ์กับการลดลงของสารกระตุ้นการสร้างหลอดเลือด เช่นvascular endothelial growth factor (VEGF) หรือการทำงานมากขึ้นของสารยับยั้งการสร้างหลอดเลือด(22) การลดลงของเลือดที่ไปเลี้ยงไตทำให้เกิดภาวะขาดออกซิเจนเรื้อรังทำให้เกิดสารฝังผิดตามมา

กระบวนการอักเสบ

เมื่อสารผิดปกติที่พบในร่างกายไปกระตุ้นตัวรับ toll like receptor (TLR) ได้แก่ TLR2 TLR4 (23, 24) บนเซลล์ภูมิคุ้มกัน กระตุ้นให้ส่วนของตัวรับที่อยู่ในไซโตพลาสซึมทำงาน เกิดการส่งสัญญาณในเซลล์ กระตุ้นให้สร้างและหลั่งสารไซโตไคน์ สารคีโมคัยน์ เราพบว่าสารสื่อการอักเสบ ได้แก่ สารไซโตไคน์ สารคีโมคัยน์ สาร eicosanoids และ reactive oxygen species (ROS) สารเหล่านี้สามารถเรียกเม็ดเลือดขาวมารวมตัว กระตุ้นสารโปรตีนช่วยในการทำยึดเกาะของเซลล์เม็ดเลือดกับเซลล์เอนโดทีเลียม ซึ่งส่งเสริมให้เกิดการอักเสบต่างๆ ตามมา (24, 25)

กระบวนการอักเสบในไตนั้นพบเม็ดเลือดขาวที่มีบทบาท ได้แก่ เซลล์ macrophage และ เซลล์ dendritic จะสร้างสารไซโตไคน์ก่อนการอักเสบ interleukin 1 (IL-1) tumor necrosis factor (TNF) - β interferon (IFN) - γ ซึ่งไปทำให้เซลล์เยื่อบุท่อไตบาดเจ็บ เสียการเกาะตัวของเซลล์เยื่อบุท่อไตกับเนื้อเยื่อบริเวณข้างเคียง จากความผิดปกติของสาร b-integrin เกิดเซลล์หลุดลอกในท่อไต จากการศึกษาในสัตว์ทดลอง ในโมเดลไตวายจากภาวะขาดเลือดพบว่าในเนื้อเยื่อเกี่ยวพันในไตระยะแรกจะพบเซลล์ neutrophils (26) ต่อมาในระยะท้ายพบเซลล์ macrophage ซึ่งน่าจะมาจากเซลล์ monocyte ที่อักเสบ (เป็นแหล่งของสารคอมพลีเมนต์ C3) อีกทั้งยังเป็นเซลล์ที่สร้างสารพังผืดในไต และอีกเซลล์คือ T-lymphocyte เติมนกว่าเซลล์ neutrophils โดยพบ regulatory T cell หลังเกิดไตวายประมาณ 3 ถึง 10 วันเชื่อว่าน่าจะมามีบทบาทในระยะการซ่อมแซมของเซลล์เยื่อบุท่อไต (27) นอกจากนี้ยังพบบทบาทของสารคอมพลีเมนต์ที่ไปกระตุ้นให้มีการสร้างสารโปรตีนช่วยยึดเกาะของเซลล์เม็ดเลือดขาวและเซลล์เอนโดทีเลียมในกระบวนการอักเสบด้วย (28)

การซ่อมแซมของเซลล์เยื่อบุท่อไตในภาวะปกติ

ภายหลังจากการบาดเจ็บของเซลล์แล้วจะพบมีการเคลื่อนตัวของเซลล์เยื่อบุท่อไตที่ยังไม่ตายเข้ามาในบริเวณที่เซลล์หลุดลอกออกไปเหลือแต่เยื่อบุฐานเซลล์ หลังจากนั้นจะแบ่งตัวอย่างรวดเร็วเพื่อสร้างเซลล์ใหม่ตามด้วยมีการปรับเซลล์ให้ทำหน้าที่เดิมทดแทนเซลล์ที่หายไป เราพบหลักฐานว่าเซลล์ตัวอ่อนที่มาจากเซลล์ในไขกระดูกไม่สามารถเข้ามาแทนที่เซลล์เหล่านี้โดยตรงได้แต่เซลล์เหล่านี้อาจจะมามีบทบาทในการสร้างสารขึ้นมาจากชนิดหนึ่งซึ่งสามารถทำงานแบบ paracrine ช่วยทำให้การอักเสบลดลง ทำให้สามารถซ่อมแซมเซลล์ได้สำเร็จ (29)

การซ่อมแซมของเซลล์เยื่อบุท่อไตในภาวะผิดปกติ

หากกระบวนการซ่อมแซมเกิดไม่สมบูรณ์ยังพบมีอักเสบที่เนื้อเยื่อเกี่ยวพันของไตเกิดขึ้นอยู่ พบว่าเซลล์ fibroblast จะแบ่งตัวและสร้างสารพังผืดเพิ่มขึ้นทำให้เกิดพังผืดในไต มีการดำเนินเข้าสู่ภาวะไตวายเรื้อรังต่อมา (30) จากการศึกษาพบว่าเซลล์เยื่อบุท่อไตไม่สามารถเปลี่ยนเป็นเซลล์ myofibroblasts ได้ (epithelial to mesenchymal transition) แต่น่าจะมาจาก fibroblast ที่เดิมอยู่ที่บริเวณรอบหลอดเลือดหรือจากเซลล์ pericyte มากกว่า (31) โดยที่พบบทบาทของเซลล์เยื่อบุท่อไตช่วยให้เกิดพังผืดเพิ่มได้จากการที่เซลล์สร้างสารไซโตไคน์ profibrogenic กระตุ้นให้เซลล์ fibroblast แบ่งตัว

2.2 ภาวะติดเชื้อในกระแสโลหิตคืออะไร

จากการประชุมของ American College of Chest Physician (ACCP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), Surgical Infectious Society (SIS) และ European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) เมื่อปี พ.ศ. 2544 (32) ให้คำจำกัดความ ภาวะติดเชื้อในกระแสโลหิต(sepsis) คือ กลุ่มอาการที่เกิดจากการตอบสนองของร่างกายต่อภาวะการติดเชื้อ ประกอบด้วย ภาวะอักเสบจากการตอบสนองของร่างกาย (Systemic inflammatory response system, SIRS) และการติดเชื้อ (infection)

ภาวะอักเสบจากการตอบสนองของร่างกาย

เป็นกลุ่มอาการที่เป็นผลจากการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันซึ่งถูกกระตุ้นจากสาเหตุใดก็ได้ โดยต้องมีอาการมากกว่า 2 ข้อใน 4 ข้อดังต่อไปนี้

- ก. อุณหภูมิร่างกายมากกว่า 38 องศาเซลเซียส หรือน้อยกว่า 36 องศาเซลเซียส
- ข. อัตราการเต้นของหัวใจมากกว่า 90 ครั้งต่อนาที
- ค. อัตราการหายใจมากกว่า 20 ครั้งต่อนาที หรือ ระดับคาร์บอนไดออกไซด์ในหลอดเลือดแดง (PaCO_2) น้อยกว่า 32 มิลลิเมตรปรอท
- ง. ปริมาณเม็ดเลือดขาวมากกว่า 12,000 หรือน้อยกว่า 4000 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร หรือพบ เม็ดเลือดขาวนิวโทฟิลต์ตัวอ่อน(band forms) มากกว่าร้อยละ 10

ภาวะการติดเชื้อ

เป็นปรากฏการณ์ของสารจุลชีพหรือส่วนประกอบของจุลชีพบุกรุกร่างกายในตำแหน่งที่ปกติแล้วเป็นบริเวณที่ปราศจากเชื้อ แล้วไปกระตุ้นร่างกายเกิดปฏิกิริยาตอบสนอง ปฏิกิริยาระหว่างการติดเชื้อกับการตอบสนองของร่างกายหากเกิดไม่เหมาะสมจะเกิดผลตามมา เช่น การทำงานของอวัยวะใดอวัยวะหนึ่งล้มเหลว เรียกว่าภาวะติดเชื้อรุนแรง (severe sepsis) หากเกิดความดันโลหิตต่ำแม้ได้รับการรักษาด้วยการให้สารน้ำอย่างเพียงพอ เรียกว่าภาวะติดเชื้อรุนแรงร่วมกับภาวะช็อก(septic shock) หากอวัยวะหลายระบบทำงานล้มเหลว เรียกว่า ภาวะภาวะติดเชื้อรุนแรงร่วมกับอวัยวะหลายระบบทำงานล้มเหลว (multiple organ dysfunction syndrome, MODS) โดยแบ่งเป็น primary MODS คือ การทำงานของอวัยวะล้มเหลวนั้นเป็นผลโดยตรงจากสาเหตุที่เกิดขึ้นในช่วงแรกและ secondary MODS การทำงานของอวัยวะล้มเหลวนั้นไม่ได้เป็นผลโดยตรงจากสาเหตุนี้ แต่เป็นผลจากร่างกายตอบสนองผิดปกติ เกิดในระยะท้ายๆ ของภาวะ SIRS/sepsis

2.2.1 พยาธิสรีรวิทยาของภาวะติดเชื้อในกระแสโลหิต

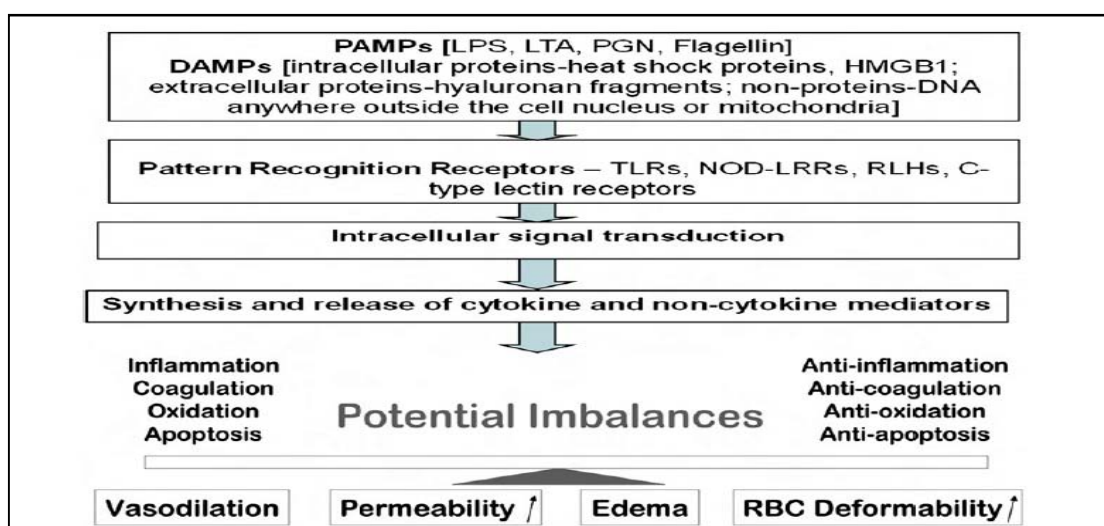
อาการแสดงออกของผู้ป่วยที่ติดเชื้อในกระแสโลหิตนั้นเป็นผลรวมของทั้งปฏิกิริยาตอบสนอง และการตอบสนองของร่างกายต่อการติดเชื้อ หากร่างกายไม่สามารถกำจัดเชื้อโรคได้เพราะภูมิคุ้มกันตอบสนองได้น้อย หรือหากตอบสนองมากเกินไป ทำให้เกิดผลเสียตามมา ดังนั้นการเข้าใจในพยาธิสรีรวิทยาของภาวะการติดเชื้อ จะนำไปสู่การรักษาที่มีประสิทธิภาพมากขึ้นโดยจะเน้นในส่วนการตอบสนองของร่างกาย

ภาวะติดเชื้อในกระแสโลหิตที่มีความซับซ้อนมากสามารถแบ่งเป็น

-ส่วนที่สัมพันธ์กับเชื้อจุลชีพ

-ส่วนที่สัมพันธ์กับภูมิคุ้มกันของร่างกาย ซึ่งแบ่งย่อยลงเป็นการตอบสนองแบบไม่เฉพาะ (humoral components) และแบบเฉพาะ (cellular components) เป็นส่วนที่เกี่ยวข้องกับสารชีวภาพหลายตัวรวมไปถึงสารไซโตคายน์ซึ่งตอบสนองแตกต่างกันทำให้ความรุนแรงของโรคแตกต่างกันในผู้ป่วย วยแต่ละราย มีขั้นตอนดัง(แผนภูมิภาพที่ 2.1)

1. ร่างกายรับรู้การติดเชื้อ(pathogen recognition)
2. การทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน ตั้งแต่สัญญาณเหนี่ยวนำการตอบสนองการอักเสบและด้านการอักเสบในระดับเซลล์(pro- and anti-inflammatory cellular signaling/signal transduction) และการหลั่งสารสื่อไซโตคายน์ก่อนการอักเสบและด้านการอักเสบ
 - ก. การตอบสนองระบบภูมิคุ้มกันแบบไม่จำเพาะและแบบเฉพาะ
 - ข. การกดระบบภูมิคุ้มกันจากการทำงานผิดปกติของ effector cell ทั้งในเซลล์ภูมิคุ้มกันและที่ไม่ใช่เซลล์ภูมิคุ้มกัน รวมถึงการตายของเซลล์แบบ apoptosis ในช่วงหลังของการติดเชื้อ
 - ค. ปฏิกริยาต่อสารชีวภาพในระบบอื่น ได้แก่ความผิดปกติของระบบการแข็งตัวของเลือดและสารก่อนการแข็งตัว
 - ง. ภาวะหัวใจและการไหลเวียนโลหิตทำงานผิดปกติจนเกิดภาวะช็อกเมื่อการติดเชื้อในกระแสโลหิตรุนแรงขึ้น



แผนภูมิภาพที่ 2.1 กระบวนการตอบสนองของร่างกายในภาวะติดเชื้อในกระแสโลหิต

1. กระบวนการรับรู้การติดเชื้อ (pathogen recognition)

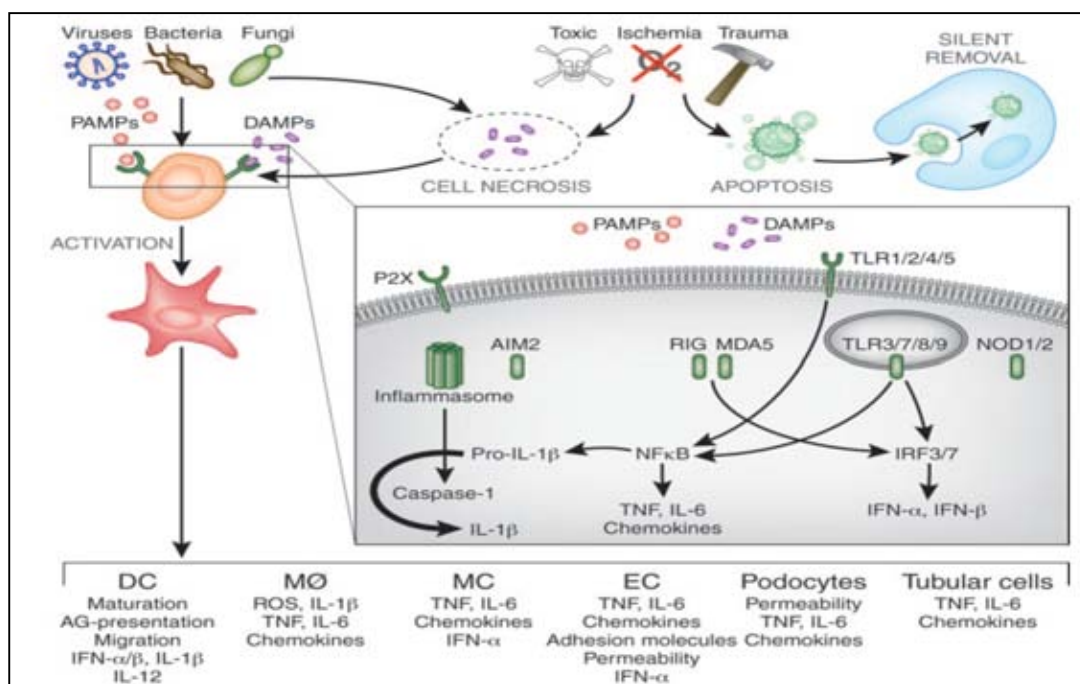
เมื่อมีเชื้อจุลชีพก่อโรคหรือเราเรียกว่า pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) เข้ามาในร่างกายรับรู้โดยอาศัยตัวรับระบบภูมิคุ้มกันธรรมชาติที่เรียกว่า pattern recognition receptors [PRRs] จากนั้นตอบสนองด้วยการหลั่งสารก่อนการอักเสบที่ทำให้เกิดการอักเสบทำให้เซลล์ต่างๆ ในร่างกายบาดเจ็บ ทั้งเซลล์ที่ตายแล้วและชิ้นส่วนเซลล์ที่เกิดจากการสลายจะกลายเป็น damage-associated molecular patterns (DAMP) ไปกระตุ้น PRRs ทั่วๆ ที่ไม่มีเชื้อจุลชีพแล้วทำให้มีการกระตุ้นภูมิคุ้มกันอีกครั้งเกิดการอักเสบต่อเนื่องและรุนแรงเพิ่มขึ้น (ภาพที่ 2.1) PRRs ที่สำคัญได้แก่

1) Toll-like receptors (TLRs) ตัวรับนี้เป็นสารโปรตีนที่แทรกตัวที่เยื่อหุ้มเซลล์มีส่วนโครงสร้างที่ยื่นออกไปนอกเซลล์ที่ประกอบด้วยสาร leucine-rich repeat และส่วนโครงสร้างที่ยื่นในไซโตพลาสซึมซึ่งประกอบด้วย toll interleukin-1 receptor resistance (TIR) พบบนผิวเซลล์หลายชนิดมากมายรวมทั้งในเซลล์ภูมิคุ้มกันและเซลล์ไตได้แก่ TLR1 2 4 5 6 หรือที่ผิวของเอนโดโซม ได้แก่ TLR 3 7 8 9 โดยพบว่า TLR 4 มีความสำคัญในภาวะไตวายฉับพลันร่วมการติดเชื้อในกระแสโลหิตนอกจากนั้นแล้วปฏิกริยาระหว่าง TLR กับ DAMPs ยังไปกระตุ้นให้ TLR ตอบสนองมากขึ้น นั่นคือยังทำให้เกิดการกระตุ้นเซลล์แบบไม่เฉพาะถูกกระตุ้นมากขึ้นลักษณะเป็นแบบวงจรย้อนกลับแบบกระตุ้น (positive feedback loops) นำไปสู่การหลั่งสารไซโตคายน์ปริมาณมากเกินความจำเป็นซึ่งเป็นผลเสียต่อร่างกาย

2) NOD (nucleotide oligomerization domain leucine-rich repeat (NOD-LRR) proteins) -like receptors (NLRs) พบในไซโตพลาสซึม เป็นส่วนประกอบของ inflammasome (organelle ชนิดหนึ่งอยู่ในไซโตพลาสซึมของเซลล์) เมื่อตัวรับนี้ทำงานจะไปกระตุ้น caspase 1 ให้เปลี่ยน pro-IL-1 β เป็น IL-1 β

3) retinoic acid- inducible gene I (RIG-I)-like helicases (RLHs) จะไปกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ caspase ในไซโตพลาสซึมและการ recruiting domain helicases

เชื้อจุลชีพและ DAMP ยังสามารถทำให้เกิดความผิดปกติอื่นได้แก่ ระบบคอมพลีเมนต์ ระบบการแข็งตัวของเลือด การหลั่ง arachidonic acid และ nitric oxide และการบาดเจ็บของหลอดเลือด

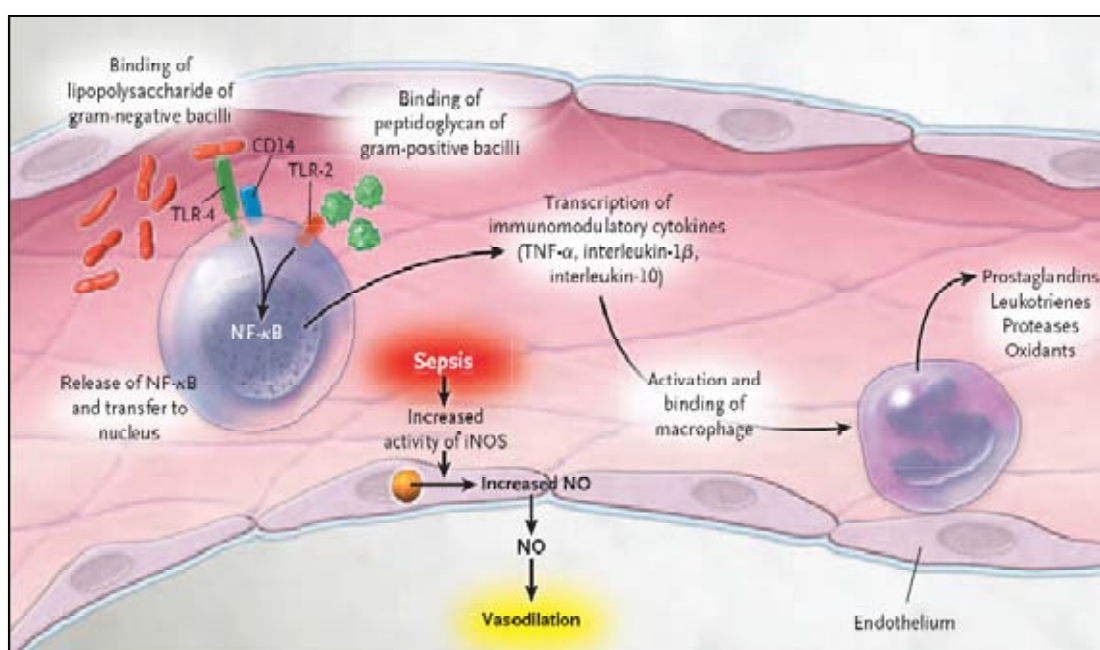


ภาพที่ 2.1 กระบวนการรับรู้การติดเชื้อของระบบภูมิคุ้มกันในร่างกาย(33)

2. การทำงานของระบบภูมิคุ้มกันในภาวะติดเชื้อในกระแสโลหิต

เมื่อมีการลุกล้ำของเชื้อจุลชีพเข้ามในร่างกายได้ เซลล์ภูมิคุ้มกันแบบไม่จำเพาะเป็นภูมิคุ้มกันด่านแรกซึ่งมีตัวรับเฉพาะที่เรียกว่า toll-like receptors (TLRs) จะจับกับโมเลกุลบนผนังเซลล์ของเชื้อจุลชีพที่เรียกว่า pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) อย่างจำเพาะ ตัวอย่างเช่น สาร lipopolysaccharide ของเชื้อแบคทีเรียแกรมลบจะจับกับตัวรับที่เรียกว่า CD 14 (cluster of differentiation 14) สาร peptidoglycan ของแบคทีเรียแกรมบวกและสาร lipopolysaccharide (LPS) ของแบคทีเรียแกรมลบจับกับ TLR-2 และ TLR-4 ตามลำดับ หลังจากนั้นเกิดการส่งสัญญาณสื่อสารภายในเซลล์ ทำให้สาร nuclear factor KB (NF-KB) ในไซโตพลาสซึมเคลื่อนที่เข้าไปในนิวเคลียสไปจับกับยีนแล้วกระตุ้นให้ยีนทำงานสร้างสารไซโตคายน์ก่อนการอักเสบ ได้แก่ interleukin 6 tumor necrosis factor α (TNF- α) interleukin-1 β และสารไซโตคายน์ด้านการอักเสบ ได้แก่ interleukin-1 β interleukin-10 สารดังกล่าวทำอันตรายต่อร่างกายโดยตรงและทางอ้อมด้วยการเป็นสารสื่อสัญญาณไปกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันที่เฉพาะต่อมา สารไซโตคายน์แต่ละตัวมีคุณสมบัติในการกระตุ้นเซลล์แตกต่างกัน ได้แก่ ทำให้มีการเพิ่มของตัวรับของสารช่วยยึดเกาะผนังทั้งเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิล ช่วยให้ออกซิเจนได้ดีขึ้น ในขณะที่เซลล์เอนโดทีเลียมจับกับเซลล์เม็ดเลือดรวมทั้งเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิล สารต่างๆ เช่น proteases oxidants prostaglandins และ leukotrienes ส่งผลให้เซลล์เอนโดทีเลียมทำงานผิดปกติสูญเสียความสามารถในการควบคุมการหดขยายของหลอดเลือด เกิดการรั่วซึมสาข้ำโปรตีนออกนอกหลอดเลือด และกระตุ้นระบบแข็งตัวของเลือดมากผิดปกติ นอกจากนี้ภาวะติดเชื้อเองสามารถกระตุ้นเอนไซม์ inducible nitric oxide synthase (iNOS) ทำให้สร้างสาร nitric oxide (NO) เพิ่มขึ้นเป็นผลให้เกิดหลอดเลือด

ขยายที่ วารังกาหลายมาก (ภาพที่ 2.2) ส่วนการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันแบบเฉพาะ ได้แก่ ในส่วนภูมิคุ้มกันแบบไม่ใช้เซลล์ (humoral immunity) พบมีการตอบสนองของ plasma cell หลั่งสารภูมิโกลบูลินไปจับสารจุลชีพ ช่วยกระตุ้นให้ natural killer cells และ neutrophils มาทำลายเชื้อจุลชีพได้ดีขึ้นและในส่วนภูมิคุ้มกันแบบเซลล์ (cellular immunity) พบว่า เซลล์ Helper (CD4+) T type 1 (Th1) ทำหน้าที่หลั่งสารก่อนการอักเสบ ส่วน Helper (CD4+) T type 2 helper (Th2) หลั่งสารต้านการอักเสบ โดยขึ้นกับชนิดของจุลชีพที่ติดเชื้อ ปริมาณการติดเชื้อ



ภาพที่ 2.2 ระบบภูมิคุ้มกันแบบไม่จำเพาะในการอักเสบของร่างกายจากภาวะติดเชื้อในร่างกายระยะแรก⁽³⁴⁾

3. การกดระบบภูมิคุ้มกันจากการทำงานผิดปกติของ effector cell ทั้งจากเซลล์ภูมิคุ้มกันและที่ไม่ใช่เซลล์ภูมิคุ้มกัน รวมถึงการตายของเซลล์แบบ apoptosis ในช่วงหลังของการติดเชื้อ

ในกรณีที่มีการติดเชื้อจะพบว่าสารไซโตไคน์ที่หลั่ง ออกมสารเหล่านี้จะส่งทำให้เซลล์เป้าหมายเปลี่ยนไปเป็นเซลล์ปฏิบัติการ (effector cell) เพื่อทำหน้าที่ตอบสนองต่อการติดเชื้อ ในกรณีที่มีการติดเชื้อดำเนินรุนแรงมีการสร้างสารไซโตไคน์ปริมาณมากเกินไปทำให้เกิดการอักเสบอย่างรุนแรงจนร่างกายไม่สามารถควบคุมสมดุลย์ของตอบสนองของภูมิคุ้มกันให้เป็นปกติได้ ตัวอย่างเช่น เซลล์ eutrophil ซึ่งมีบทบาทหลักในระบบภูมิคุ้มกันแบบไม่เฉพาะในภาวะปกติจะมีการทำลายตัวเองแบบ apoptotic ในหลอดเลือด โดยใช้เวลานาน 7 ชั่วโมง แต่ในภาวะติดเชื่อนั้นพบว่าเซลล์ eutrophil ถูกกระตุ้นทำงานผิดปกติและอาการทำงานยังนานผิดปกติด้วย ทำให้กลไกการอักเสบเกิดนานและรุนแรงจนเกิดอวัยวะทำงานล้มเหลวตามมา

T-helper lymphocytes ทำหน้าที่หลักในการตอบสนองของภูมิคุ้มกันแบบเฉพาะ พบว่าในภาวะที่มีการติดเชื้ออย่างรุนแรงจะพบเซลล์ lymphocytes ตายแบบ apoptotic จำนวนมากทำให้ปริมาณเซลล์ lymphocyte ต่ำลงรวมถึง T-cell (regular T cell) ที่ทำหน้าที่ควบคุมเซลล์ด้วยกันเองด้วย(35) ดังรายงานการศึกษาเกี่ยวกับการทำงานของเซลล์เม็ดเลือดขาว monocyte ในผู้ป่วย วัณที่มีภาวะติดเชื้ออยู่เมื่อมีการให้สารจุลชีพแก่เม็ดเลือดขาว monocyte ของผู้ป่วย วัณเหล่านี้ใหม่ พบว่า สร้างสารไซโตคายน์ก่อนการอักเสบได้น้อยกว่าปกติเมื่อเปรียบเทียบกับเม็ดเลือดขาวจากคนแข็งแรงปกติ(36) นอกจากนี้ยังพบหลักฐานจากผู้ป่วย วัณที่ติดเชื้อรุนแรงโดยพบมีเซลล์เม็ดเลือดขาว lymphocyte ตายแบบ apoptosis ซึ่งพบทั้งในกระแสโลหิตและเนื้อเยื่อ(37) รวมทั้งพบที่เซลล์เยื่อบุอวัยวะและเยื่อผนังหลอดเลือดแดงโตที่เสื่อมในอวัยวะต่างๆ เช่น ปอด ลำไส้ มีเซลล์ตายในลักษณะเดียวกันทำให้เชื่อว่าในช่วงหลังของการติดเชื้อนี้ ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายทำงานลดลงซึ่งอธิบายเหตุผลว่าทำไมผู้ป่วย วัณในภาวะนี้จึงมีความเสี่ยงในการเสียชีวิตสูงหากมีการติดเชื้อในโรงพยาบาลแทรกซ้อนอีก (38)

4. ปฏิกริยาต่อสารชีวภาพในระบบอื่น

การแข็งตัวของเลือด

ผู้ป่วย วัณที่เกิดภาวะช็อกจากการติดเชื้อที่รุนแรงเกือบทุกรายจะพบว่ากลไกการแข็งตัวของเลือดถูกกระตุ้นทำงานมากผิดปกติ โดยอาจพบเพียงผลตรวจเลือดผิดปกติโดยไม่มีอาการไปจนถึงผิดปกติอย่างรุนแรงมีภาวะ disseminated intravascular coagulation (DIC)

ในภาวะปกติหากมีกระบวนการแข็งตัวของเลือดถูกกระตุ้นซึ่งร่างกายจะมีสาร anticoagulant factors ได้แก่ protein C protein S antithrombin III (ATIII) และ tissue factor (TF) pathway inhibitor ทำหน้าที่ป้องกันไม่ให้เกิดการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ(39, 40) อีกทั้งยังสารactivated protein C (APC) ยังช่วยลดการตายของเซลล์แบบ apoptosis (41) ลดการเกาะของเม็ดเลือดขาวกับหลอดเลือดฝอย และลดการสร้างสารไซโตคายน์ (42) ได้ด้วย แต่ในภาวะติดเชื้อสมดุขยนี้เสียไปเราพบว่าสาร LPS จะไปทำให้เซลล์เอนโดทีเลียมบาดเจ็บแล้วหลั่ง สารTF ออกมาร่วมกับกระตุ้นให้มีการผลิตสาร procoagulant เพิ่มขึ้นทำให้เกิดกระบวนการแข็งตัวของเลือดทำงาน และขณะเดียวกันกลไกต้านการแข็งตัวของเลือดไม่ทำงานจากสารไซโตคายน์ TNF- α ที่หลั่ง ออกมาในภาวะติดเชื้อไปมีผลให้มีกิจกรรมของ plasminogen-activator inhibitor 1 (PAI-1) เพิ่มขึ้นลดการสร้าง thrombomodulin และตัวรับสำหรับprotein C ที่เซลล์เอนโดทีเลียม ทั้งหมดนี้ทำให้ร่างกายไม่สามารถเกิดกระบวนการ fibrinolysis เกิดภาวะ DIC (43) ไม่เพียงเท่านั้นเมื่อเกิดภาวะช็อกหรือขาดออกซิเจนตามมาจะไปกระตุ้นให้มีสาร TF และ PAI-1 ให้หลั่ง ออกมาเพิ่มอีกยิ่งทำให้กระบวนการแข็งตัวของเลือดผิดปกติอย่างรุนแรงมากขึ้น (44) เกิดก้อนเลือดอุดตันเส้นเลือดขนาดเล็กเป็นเหตุให้เกิดทชขาดเลือดไปเลี้ยงตามอวัยวะต่างๆ และทำงานล้มเหลวตามมา

ปฏิกริยาระหว่างระบบการตอบสนองของการอักเสบกับการแข็งตัวของเลือดเป็นแบบไปและกลับ คือกรณีการแข็งตัวของเลือดส่งผลต่อการอักเสบจากการที่พบว่ามี การจับกันของสารcoagulation proteases หรือ anticoagulant proteins กับตัวรับเฉพาะบนเซลล์mononuclear หรือเอนโดทีเลียมกระตุ้นให้มีการสร้างสาร

ไซโตคายน์และและกระตุ้นให้เกิดการตายของเซลล์เม็ดเลือดขาวแบบapoptosis ในทางย้อนกลับคือสารไซโตคายน์ที่หลั่งออกมาจะย้อนกลับไปที่กระตุ้นเกิดการแข็งตัวของเลือดทำงานผิดปกติได้

เซลล์เอนโดทีเลียมมีบทบาทเด่นที่สำคัญในการเกิดความผิดปกติของกลไกการแข็งตัวของเลือดในภาวะติดเชื้อมีได้แก่ เป็นแหล่งของTF ที่จำเป็นในกลไกการสร้าง thrombin ทำให้สารต้านการแข็งตัวของเลือดทำงานผิดปกติ และยับยั้งการสลายไฟบริน ขณะเดียวกันเซลล์เอนโดทีเลียมก็ตอบสนองต่อสารไซโตคายน์ที่หลั่งมาจากเซลล์เม็ดเลือดขาวและตัวเซลล์เองยังสามารถหลั่งสารไซโตคายน์เองได้ด้วย อีกทั้งยังถูกกระตุ้นให้แสดงสารบางอย่างบนผิวเซลล์ เช่น สารช่วยการยึดเกาะ สารgrowth factors ซึ่งเสริมการเกิดอักเสบและมีผลต่อการแข็งตัวของเลือด สารAPC จับกับสารcofactor protein S เรียกว่า prothrombinase complex จะไปทำให้สารแข็งตัวของเลือดVa และ VIIIa ทำงานลดลงจึงป้องกันไม่ให้มีการแข็งเลือดดำเนินต่อจนเกิดสาร thrombin ได้ นอกจากนี้สาร APC สามารถไปยับยั้งการสร้างสารไซโตคายน์ ป้องกันไม่ให้เซลล์euthophil ถูกกระตุ้น ยับยั้งเม็ดเลือดขาวไม่ให้เกิดการเกาะติดและเคลื่อนตัวออกมาออกหลอดเลือดได้ จากที่กล่าวมาข้างต้น จะเห็นได้ว่ากระบวนการสื่อสารระหว่างการอักเสบและการแข็งตัวของเลือดมีความซับซ้อนหากวงจรการกระตุ้นทำงานไปเรื่อยๆ อย่างไม่หยุดเป็นผลให้เนื้อเยื่อบาดเจ็บตามมาด้วยอวัยวะล้มเหลวในที่สุด

ระบบประสาทผ่านทางปฏิกิริยารีเฟล็กซ์ของเส้นประสาทเวกัส

การควบคุมสมดุขยอีกเสบภูมิคุ้มกันโดยเซลล์ระบบประสาทผ่านทางปฏิกิริยารีเฟล็กซ์ของเส้นประสาทเวกัสและระบบซิมพาทีติก เนื่องจากมีหลักฐานพบว่าขณะมีการอักเสบในร่างกายหากทำการกระตุ้นเส้นประสาทเวกัสจะสามารถยับยั้งการทำงานของสารTNF- α ได้ (45, 46) เพราะเมื่อเส้นประสาทเวกัสถูกกระตุ้นจะมีสารสื่อประสาท acetylcholine (ACh) หลั่งออกมาซึ่งสารนี้จะไปจับกับตัวรับ $\gamma 7$ (ส่วนย่อยของ nicotinic acetylcholine receptor) บนเซลล์ macrophages และ เซลล์ภูมิคุ้มกันอื่นๆ(47, 48) ลักษณะของสารสื่อประสาทอัตโนมัติพาราซิมพาทีติกที่สามารถควบคุมการทำงานของภูมิคุ้มกันได้นั้นเราเรียกว่าinflammatory reflex การทำงานประกอบไปด้วย การรับสัญญาณภูมิคุ้มกันมาเข้าสู่ไซโตคายน์กระตุ้นประสาทนำเข้าเวกัส และการนำสัญญาณภูมิคุ้มกันออกไปส่งการที่มาจากเส้นประสาทด้านอีกเสบ cholinergic) (49)

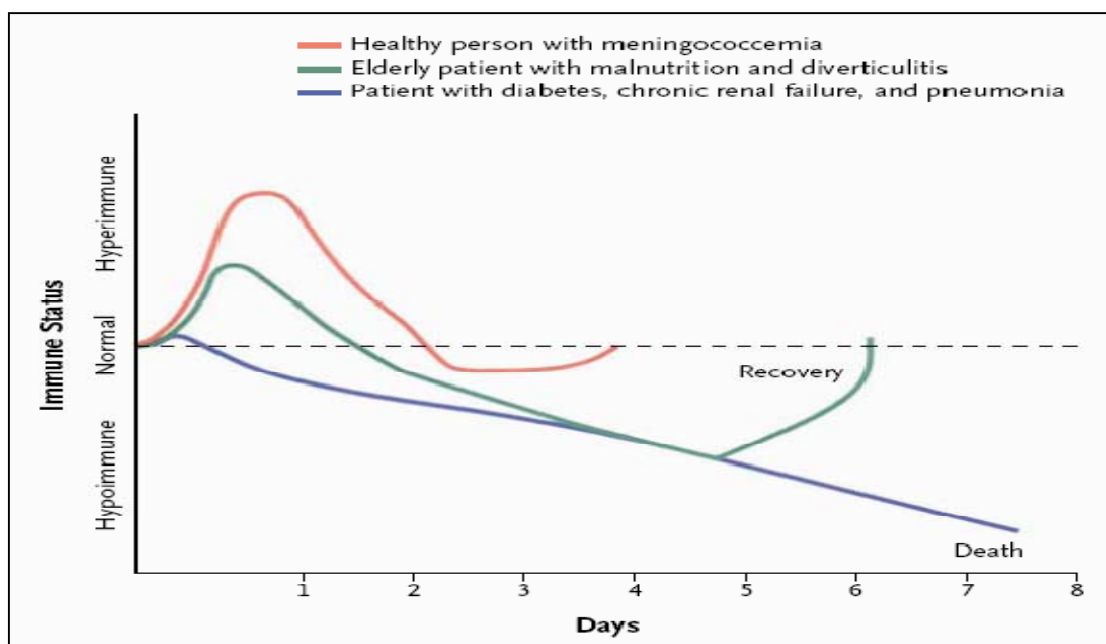
5. กระบวนการทำงานผิดปกติของหัวใจและหลอดเลือดดำเนินไปสู่ภาวะช็อก

ในภาวะติดเชื้อมากจะอวัยวะทำงานผิดปกติตั้งแต่หัวใจ หลอดเลือดขนาดใหญ่ และหลอดเลือดขนาดเล็กที่ ร่างกายจะทำให้ภาวะช็อกขึ้นทำให้การไหลเวียนเลือดในหลอดเลือดขนาดเล็กลดลงทำให้ขาดออกซิเจนและไม่โตคอนเตียลทำงานลดลงยิ่งเป็นผลให้เนื้อเยื่อบาดเจ็บมากขึ้น ความผิดปกติของหัวใจที่พบมีลักษณะ คือ การลดลงของแรงฉีดเลือดออกหัวใจแต่ละครั้ง ทั้งจากห้องล่างซ้ายและขวาตกลง การปรับตัวเพิ่มขึ้นของปริมาตรของหัวใจขณะบีบตัวและคลายตัวเต็มที่ของหัวใจห้องล่างทั้งสองข้างหัวใจเต้นเร็ว และความต้านทานการไหลของเลือดลดลง การเกิดความผิดปกติเหล่านี้เกิดภายใน 24 ถึง 48 ชั่วโมงหลังเกิดการติดเชื้อเกิดขึ้นพร้อมกับความผิดปกติในอวัยวะอื่น เราพบว่าความผิดปกตินี้สามารถหายไปภายใน 10 วันไปแล้ว ปัจจุบันเราเชื่อว่าเซลล์เอนโดทีเลียมที่ถูกกระตุ้นมีบทบาทสำคัญต่อการทำงานของระบบนี้อย่างมาก เนื่องจากเป็นต้นเหตุของการหดขยายของหลอดเลือดที่ผิดปกติ กระตุ้นการทำงานของเซลล์เม็ดเลือด

ชาวที่บริเวณหลอดเลือดขนาดเล็ก กระตุ้นการแข็งตัวของเลือด รวมทั้งทำให้เสียสมดุลย์ของสารก่อนการอักเสบ และต้านการอักเสบที่ตำแหน่งอวัยวะนั้นๆ แสดงให้เห็นจากการศึกษาของ Shapiro และคณะ (50) ในผู้ป่วย วยที่สงสัยติดเชื้อเมื่อทำการติดตามการดำเนินโรค พบว่าสารกระตุ้นหลอดเลือดหลายชนิดมีปริมาณเพิ่มขึ้นซึ่งสัมพันธ์กับความรุนแรงของการติดเชื้อได้แก่ soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) soluble E-selectin soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) และ soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1) นอกจากนี้ยังแสดงให้เห็นว่าสาร sFlt-1 มีความสัมพันธ์กับคะแนน Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) และการกระตุ้นกระบวนการอักเสบด้วย

2.2.2 ปัจจัยของผู้ป่วยต่อการตอบสนองต่อการติดเชื้อของระบบภูมิคุ้มกัน

จากพยาธิวิทยาการติดเชื้อจะเห็นว่า การตอบสนองของร่างกายต่อการติดเชื้อมีความสำคัญอย่างมาก ดังนั้นปัจจัยที่มีผลต่อการทำงานและการแสดงออกของภูมิคุ้มกันของผู้ป่วย ซึ่งมีผลต่อความรุนแรงของโรคแตกต่างกันในผู้ป่วย วยแต่ละรายเช่น สภาพโรคประจำตัวของผู้ป่วย วย อายุ และความแตกต่างขององค์ประกอบยีนหลายรูปแบบ (polymorphisms) ซึ่งปัจจัยเหล่านี้เองทำให้การตอบสนองของภูมิคุ้มกันไม่เหมือนกันอาการแสดงโรคจึงแตกต่างกันโดยในการตอบสนองปกตินี้ ระยะแรกเป็นระยะที่มีภูมิคุ้มกันตอบสนองมากกว่าปกติเพื่อลดปริมาณเชื้อก่อโรค (hyperimmune) แต่ต่อมาจะดำเนินไปสู่ภาวะภูมิคุ้มกันตอบสนองน้อยกว่าปกติ (hypoimmune) อย่างรวดเร็วซึ่งเป็นช่วงเวลาที่มีภาวะแทรกซ้อนการติดเชื้อในโรงพยาบาลแทรกซ้อนได้ ขอ ยกตัวอย่างเพื่อให้เข้าใจมากขึ้น 3 กรณี ได้แก่ กรณีแรกผู้ป่วย วยที่แข็งแรงมาก่อนเมื่อติดเชื้อติดเชื้อที่เยื่อหุ้มสมองพบมีภาวะภูมิคุ้มกันตอบสนองระยะแรกมากกว่าปกติอย่างรวดเร็วทำให้สามารถกำจัดการติดเชื้อในเวลาอันสั้น และอาจมีการทำงานของภูมิคุ้มกันลดลงในช่วงเวลาๆ สั้นๆ เท่านั้น กรณีที่สองผู้ป่วย วยสูงอายุที่มีโรคประจำตัวเป็นไส้ติ่งอักเสบ (diverticulitis) ร่วมกับภาวะขาดสารอาหาร พบว่าเมื่อติดเชื้อในร่างกายมีภูมิคุ้มกันตอบสนองต่อการติดเชื้อเพิ่มขึ้นได้ไม่มากในระยะเวลาแรกจึงไม่เพียงพอที่จะกำจัดเชื้อโรคได้หมดเหมือนในกรณีแรกจึงมีการกระตุ้นภูมิคุ้มกันต่อเนื่องทำให้ความสามารถในการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันลดลงไปเรื่อยๆ แต่หากการติดเชื้อนั้นไม่รุนแรงมากนักผลที่ตามมาคือผู้ป่วย วยสามารถกำจัดเชื้อโรคได้หมดและหาย แต่ยังไม่สามารถกำจัดการติดเชื้อนั้นได้ระบบภูมิคุ้มกันตอบสนองได้น้อยลงจนในที่สุดก็จะทำให้เสียชีวิตตามธรรมชาติสุดท้ายผู้ป่วย วยที่มีโรคประจำตัวเบาหวาน ไตวายเรื้อรังที่ติดเชื้อปอดอักเสบผู้ป่วย วยมีภูมิคุ้มกันตอบสนองน้อยไม่สามารถกำจัดการติดเชื้อได้ทำให้การติดเชื้อดำเนินต่อเนื่องและทวีความรุนแรงมากขึ้นในขณะที่การตอบสนองของภูมิคุ้มกันกลับน้อยลงเรื่อยๆ จนในที่สุดการติดเชื้อลุกลามทวีความรุนแรงเสียชีวิตในเวลาต่อมา (แผนภูมิ ภาพที่ 2.2)



แผนภูมิภาพที่ 2.2 การตอบสนองของภูมิคุ้มกันของตัวอย่างผู้ป่วย วยตามระดับภูมิคุ้มกันพื้นฐาน(๒5)

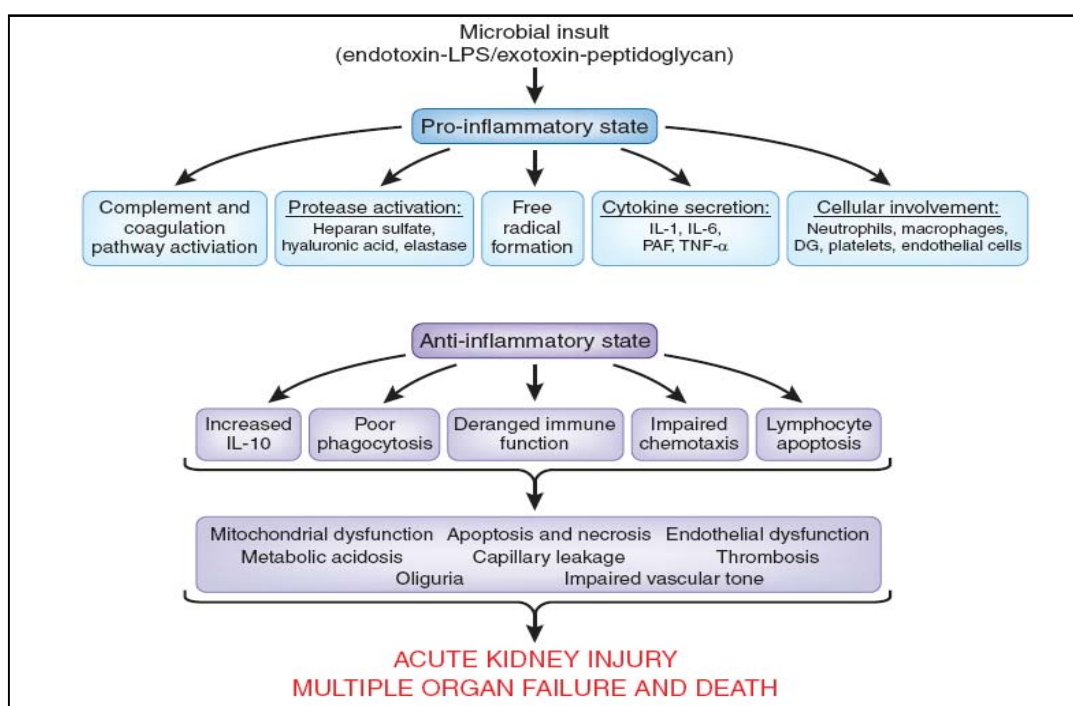
สรุป เมื่อมีการติดเชื้อก็ดปฏิกิริยาระหว่างร่างกายต่อเชื้อโรคที่เป็นผลจากการตอบสนองของภูมิคุ้มกันที่บ่งกันไม่ให้เกิดการลุกลามของการติดเชื้อโดยการทำงานร่วมกันของเซลล์ตอบสนองที่ซับซ้อนและไม่เฉพาะอย่างต่อเนื้อ พบสารไซโตไคน์ออกมาทันทีจำนวนมากเรียกว่าเกิดภาวะcytokine storm ได้แก่ IL-1 TNF- α และ IL-6 ซึ่งส่งผลให้ระบบไหลเวียนโลหิตล้มเหลวเกิดภาวะช็อก อวัยวะต่าง ๆ ขาดเลือดไปเลี้ยงร่างกายพยายามลดการบาดเจ็บของอวัยวะที่เกิดขึ้นด้วยการสร้างสารต้านอักเสบตามมาเพื่อลดการตอบสนองของภูมิคุ้มกันในตอนแรกลง ออกฤทธิ์ ด้วยการลดการทำงานของ antigen presenting cell ลดการแบ่งตัวของ lymphocyte กระตุ้นให้เซลล์ภูมิคุ้มกันตายแบบ apoptosis ซึ่งเป็นระยะที่มีการกดภูมิคุ้มกันทำให้มีโอกาสเสียชีวิตได้หากมีภาวะติดเชื้อแทรกซ้อนในระยะนี้เกิดขึ้น

2.3 ภาวะติดเชื้อในกระแสโลหิตร่วมกับภาวะไตวาย(Septic acute kidney injury, S-AKI)

ปัจจุบันไม่มีคำจำกัดความชัดเจน ส่วนใหญ่ที่ใช้ในงานวิจัยหมายถึงกลุ่มอาการทางคลินิกที่มีลักษณะความผิดปกติที่สมดุลของสื่อน้ำและเกลือแร่จากไตสูญเสียหน้าที่ขับพลาเกิดการติดเชื้อในกระแสโลหิตร่วมกับการเกิดไตวาย จึงอ้างอิงโดยรวมการวินิจฉัยAKI ใน RIFLE ร่วมกับ วินิจฉัยsepsis ตามนิยามจากประชุมของ ACCP/SCCM/SIS/ESICM เมื่อปี พ.ศ. 2544 โดยร่วมกับมีหลักฐานชัดเจนว่าไม่พบสาเหตุอื่นร่วมตัว(51)

2.3.1 พยาธิสรีรวิทยาของภาวะติดเชื้อในกระแสโลหิตร่วมกับภาวะไตวาย

ภาวะติดเชื้อเป็นกลุ่มอาการแสดงของการอักเสบในร่างกายที่เป็นผลมาจากการทำงานของเซลล์เม็ดเลือดในระบบภูมิคุ้มกันทำงานผิดปกติมีการหลั่งสารโคคายน์ในเลือดจำนวนมากเกินโดยที่ไม่สามารถควบคุมให้ได้ทำให้ก่อภาวะต่างๆ ทำงานผิดปกติและล้มเหลวตามมา จนนำไปสู่การเสียชีวิต กลไกการเกิดภาวะไตวายในภาวะติดเชื้อเป็นกระบวนการที่ซับซ้อนพบการเปลี่ยนแปลงหลายอย่าง ได้แก่ การเปลี่ยนแปลงระบบไหลเวียนโลหิตภายในไต เซลล์เอนโดทีเลียลทำงานผิดปกติ เซลล์เม็ดเลือดขาวทำงานผิดปกติในเนื้อเยื่อไต ลิ่มเลือดในหลอดเลือดที่ไต เซลล์ในไตขาดเลือดเกิดเซลล์ตายและหลุดลอกออกมาอุดกั้นในท่อไต(แผนภูมิภาพที่ 2.3)

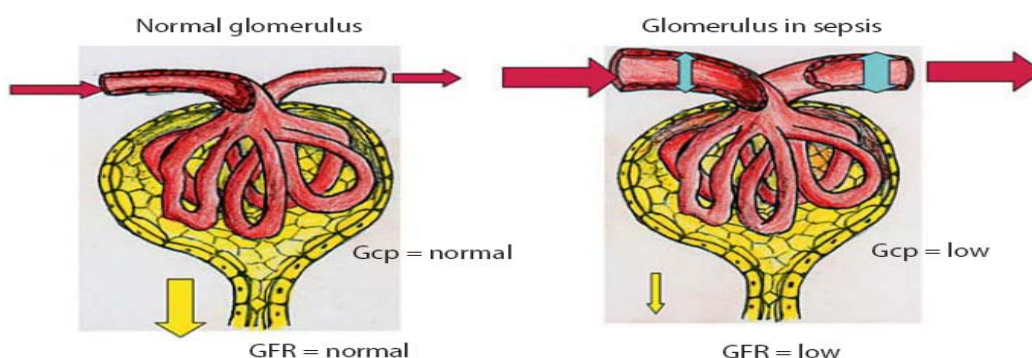


แผนภูมิภาพที่ 2.3 กลไกทางพยาธิสภาพที่สำคัญในภาวะsepsis-induced acute kidney injury (52)

2.3.2 การเปลี่ยนแปลงของการไหลเวียนโลหิตของหลอดเลือดเลี้ยงไตขณะติดเชื้อในกระแสโลหิต

ในภาวะติดเชื้อในกระแสโลหิตจะพบภาวะหลอดเลือดแดงที่ ร่างกายขยายตัวสัมพันธ์กับการมีความต้านทานการไหลของเลือดลดลง ภาวะติดเชื้อในกระแสโลหิตที่เหนี่ยวนำให้เกิดภาวะไตวายฉับพลันนี้ ตามความเชื่อเดิมเชื่อว่าเกิดจากการขาดเลือดไปเลี้ยงไต ซึ่งอาจไม่ถูกต้องเนื่องจากพบว่าเมื่อให้กาแก้ไขโดยการเพิ่มปริมาณเลือดไปเลี้ยงไตกลับไม่สามารถป้องกันการเกิดไตวายฉับพลันได้ในทุกราย ในความเข้าใจเรื่อง renal blood flow (RBF) ขณะเกิดการติดเชื้อในกระแสโลหิตนั้น เดิมอ้างอิงจากการศึกษาในโมเดลสัตว์ทดลอง นั้นมีข้อจำกัดหลายอย่าง ได้แก่ ความหลากหลายของชนิดของสัตว์ที่นำมาศึกษา วิธีการกระตุ้นการติดเชื้อ วิธีสังเกตการเปลี่ยนแปลง RBF ทำให้รายงานที่ผ่านมามีความหลากหลายทั้งที่ไม่พบการเปลี่ยนแปลง พบการลดลง หรือพบการเพิ่มขึ้น (53, 54) ส่วนข้อมูล RBF ในมนุษย์จำนวนน้อยมากเนื่องจากมีข้อจำกัดเรื่องการวัด

RBF ยังไม่มีวิธีการวัดที่ต่อเนื่อง และกรณีที่วัดแบบไม่ต่อเนื่องเองก็ตามถือเป็นการตรวจที่มีความเสี่ยงของการทำหัตถการ (55, 56) ทำให้ในปีปัจจุบันยังไม่มีข้อสรุปเกี่ยวกับทการเปลี่ยนแปลง RBF ในการติดเชื้อในกระแสโลหิตของมนุษย์ แต่จากรายงานการศึกษา RBF ในภาวะติดเชื้อเฉพาะในผู้ป่วยวัยซึ่งมีอยู่น้อยมากไม่พบการเปลี่ยนแปลงของ RBF (55, 56) ซึ่งคำนวณกับความเชื่อเดิมที่ผ่านมซึ่งยังอธิบายได้ด้วยทฤษฎี hyperdynamic models of sepsis เช่นกัน ต่อมาได้มีการศึกษาในแกะซึ่งรายงาน RBF เพิ่มขึ้นแต่กลับพบอัตราการกรองของไตลดลงอย่างมีนัยสำคัญ มีค่า creatinine เพิ่มขึ้น (57) และเมื่อเข้าสู่ระยะฟื้นตัวพบค่าการกรองของไตลดลงเป็นปกติในขณะที่หลอดเลือดมาเลี้ยงไตมีการหดเกร็งเพื่อให้ RBF ลดลงสู่ภาวะปกติซึ่งแสดงให้เห็นความสำคัญของ renal vascular bed ต่อการเปลี่ยนแปลงของเลือดที่ไปเลี้ยงไต ทั้งในช่วงแรกและระยะฟื้นฟูของภาวะติดเชื้อในกระแสโลหิต (58) โดยการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นอธิบายได้ว่าเกิดจากหลอดเลือดขนาดเล็กที่ วร่างกายรวมทั้งหลอดเลือดขนาดเล็กขาเข้าและขาออกของหลอดเลือดฝอยไตมีการขยายตัวโดยหลอดเลือดขาออกมีการขยายมากกว่าขาเข้าลักษณะเช่นเดียวกับการออกฤทธิ์ ของย ACEI ทำให้แรงต้านในหลอดเลือดฝอยไตต่ำทำให้เลือดกรองผ่านไตลดลงอัตราการกรองลดลง และปริมาณปัสสาวะลดลงในขณะที่ RBF เพิ่มขึ้น (ภาพที่ 2.3)

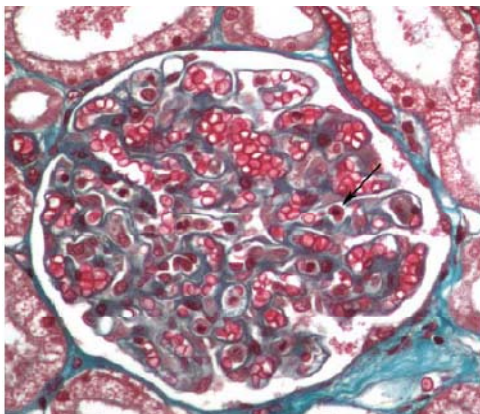


ภาพที่ 2.3 สมมุติฐานกลไกที่อธิบายการลดของการกรองของไตในภาวะตอบสนองในภาวะติดเชื้อในกระแสโลหิต ขณะมีการเพิ่มของการบีบตัวของหัวใจ หลอดเลือดขยาย เลือดไปเลี้ยงไตเพิ่ม

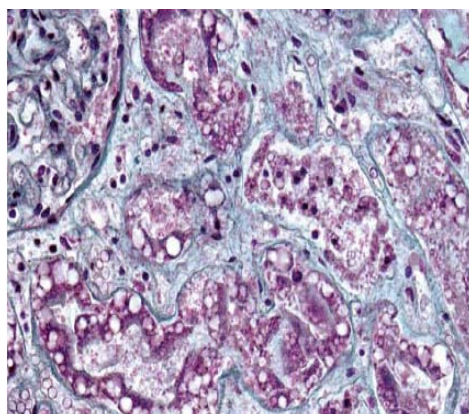
2.3.3 พยาธิวิทยาในภาวะไตวายฉับพลันในการติดเชื้อในกระแสโลหิต

เดิมสันนิษฐานว่าเกิดจากการตายของเซลล์เยื่อไตแบบnecrosis ที่เกิดจากภาวะหลอดเลือดเลี้ยงไตหดตัวทำให้ไตขาดเลือดนั้นเช่นเดียวกับกลไกไตวายฉับพลันที่ ทั่วไปต่อการรักษาตามกลไกของโรคด้วยการแก้ไขให้เลือดไปเลี้ยงไตได้เพียงพอรักษาด้วยการให้สารน้ำ ยากระตุ้นหลอดเลือด การแก้ไขการหดเกร็งของหลอดเลือดไตด้วยการให้ยา low dose dopamine นั้นพบว่าไม่ประสบความสำเร็จจึงมีขั้วสันนิษฐานหลายอย่าง ได้แก่ กลไกการเกิดโรคเดิมที่เคยทราบกันมาอาจไม่ถูกต้องหรือยาที่ใช้ในการรักษายังมีประสิทธิภาพไม่เพียงพอ หรือการให้การรักษาช้าเกินไปโรคดำเนินเข้าสู่ระยะท้ายที่มีการทำงานผิดปกติเกินกว่าจะแก้ไขได้

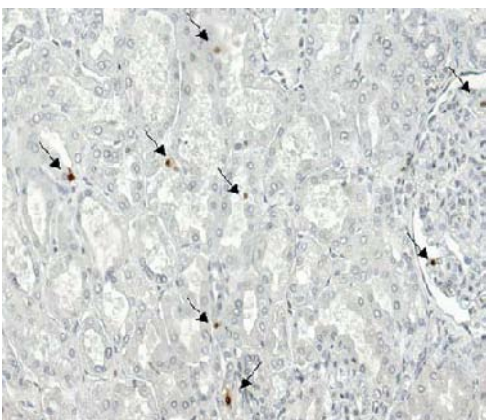
หรืออาจเป็นจากยังแก้ภาวะเลือดไปเลี้ยงไตน้อยไม่ได้เพียงพอจริง หรืออาจร่วมกันหลายปี จักษุที่กมมาตั้งนั้น จึงเป็นเหตุผลให้ต้องกลับมาพิจารณากลไกการเกิดโรคกันใหม่โดยเริ่มที่ข้อมูลด้านพยาธิสภาพของเนื้อเยื่อไตซึ่งเป็นร่องรอยพื้นฐานที่จะช่วยให้เข้าใจกลไกของโรคได้อย่างดี แต่พบว่ามีการรายงานการศึกษาพยาธิสภาพไตในภาวะนี้มีน้อยมากโดยส่วนมากเป็นข้อมูลที่ทำมาก่อนปี พ.ศ. 2523 หลังจากนั้นจึงเริ่มมีรายงานในปี พ.ศ. 2542 โดย Hotchkiss [และคณะ](#) ศึกษาพยาธิวิทยาของภาวะติดเชื้อในกระแสโลหิตทั้งที่มีภาวะช็อกและไม่ช็อก(59) รวมถึงในภาวะ septic AKI พบว่าในอวัยวะต่างๆ ในร่างกายมีการตายของเซลล์แบบ apoptosis มากกว่าการเกิด necrosis แต่อย่างไรก็ตามไม่มีรายงานผลเนื้อเยื่อไตโดยตรงในปี พ.ศ. 2551 Langenberg [และคณะ](#) ได้รายงาน systemic review (60) ผลสรุปว่ามีความแตกต่างกันระหว่างผลพยาธิสภาพไตวายที่เกิดจากการติดเชื้อในกระแสโลหิตในสัตว์ทดลองกับมนุษย์ แต่โดยส่วนใหญ่รายงานผลปกติหรือเปลี่ยนแปลงเพียงเล็กน้อยไม่มีลักษณะจำเพาะ โดยการตายของเซลล์เยื่อไตแบบ necrosis พบไม่บ่อยเพียงร้อยละ 22 ถึง 25 เท่านั้น ซึ่งพบน้อยเกินไปทางผู้วิจัยจึงสันนิษฐานว่าอาจเป็นการเปลี่ยนแปลงในระดับโครงสร้างในเซลล์จึงไม่เห็นด้วยการตรวจด้วย light microscopy ต้องใช้การตรวจทาง electron microscopy (EM) แต่ยังไม่เคยมีรายงานการตรวจ EM ในภาวะนี้มาก่อน อีกทั้งลักษณะการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิวิทยาไม่ไปกับอาการทางคลินิก คือ จำนวนปัสสาวะและการลดลงของอัตราการกรองขงไต ดังนั้นความเชื่อเดิมเรื่อง ATN ไม่สามารถอธิบายได้ทั้งหมด ต่อมาในปี พ.ศ. 2554 Nicolas [และคณะ](#) (61) รายงานผลตัดชิ้นเนื้อไตผู้ป่วย วัยจำหน่าย 9 รายภายหลังเสียชีวิตทันทีจากภาวะช็อกร่วมกับการติดเชื้อในกระแสโลหิต เปรียบเทียบกับการตัดชิ้นเนื้อไตในผู้ป่วย วัยที่เสียชีวิตจากการอุบัติเหตุจำนวน 9 รายและที่ไม่ได้เสียชีวิตจากการติดเชื้ออีกจำนวน 9 ราย พบการลุกล้ำของเซลล์เม็ดเลือด เซลล์เยื่อไตตายแบบ apoptosis แสดงให้เห็นการติดสีย้อมพิเศษ TUNEL และ ย้อม immunohistochemical สำหรับ activated caspase-3 ([ภาพที่ 2.4-2.7](#)) ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับซึ่งกลุ่มเปรียบเทียบ สันนิษฐานว่าไตวายจากภาวะนี้น่าจะเกี่ยวข้องกับปฏิกิริยาตอบสนองของภูมิคุ้มกันมากกว่า การขาดเลือดไปเลี้ยงซึ่งมีการศึกษาสนับสนุนที่พบว่าจากสารไซโตคายน์กักเสบ (62) ในพลาสมาของผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อในกระแสโลหิตสามารถทำเยื่อเซลล์ไตตายหรือทำงานผิดปกติ(63) แบบ apoptosis ได้ แต่จากการตรวจพยาธิวิทยาพบการเกิด apoptosis จำนวนไม่มากเท่าการเปลี่ยนแปลงของการทำงานของไตอาจเป็นเพราะกระบวนการเกิดอย่างรวดเร็ว คือเมื่อเซลล์ตายถูกเม็ดเลือดขาวมาเก็บกินย่อยในไลโซโซมได้สารหน่วยย่อยของเซลล์ซึ่งนำกลับไปใช้จึงไม่เห็นร่องรอยเหมือนการตายแบบ necrosis การตายแบบ apoptosis เกิดในเวลาไม่กี่ชั่วโมงเท่านั้น แต่ที่สามารถทำให้การทำงานของไตลดลงได้จากปริมาณการตายสะสมจนมากกว่า ครั้งหนึ่งดังนั้นถ้าดูที่จุดเวลาใดเวลาหนึ่งสัดส่วนการตายของเซลล์จึงน้อยไม่ก็เปอร์เซ็นต์เมื่อเทียบปริมาณเซลล์ทั้งหมดแม้ในระยะเวลาที่เซลล์ทั้งหมดเริ่มลดในช่วงที่ท่อไตฝ่อซึ่งเกิดเป็นสัปดาห์แล้วก็ตาม(64) โดยสรุปจากหลักฐานเท่าที่มีในปี ปัจจุบันเริ่มทำให้กวีวิชาการบางกลุ่มมีการเปลี่ยนแนวความคิดของกระบวนการตายของเซลล์ไตภายหลังติดเชื้อในกระแสโลหิตจาก ATN เป็น acute tubular apoptosis ซึ่งอาจเป็นอีกองค์ความรู้หนึ่งที่สามารถประยุกต์ใช้ใหม่ องค์กรภาวะไตวายฉบับปล้นในภาวะติดเชื้อในกระแสโลหิตได้ในอนาคตเนื่องจากสามารถปรับแต่งกระบวนการด้านชีวเคมีที่ควบคุมการตายของเซลล์แบบนี้ได้ (65)



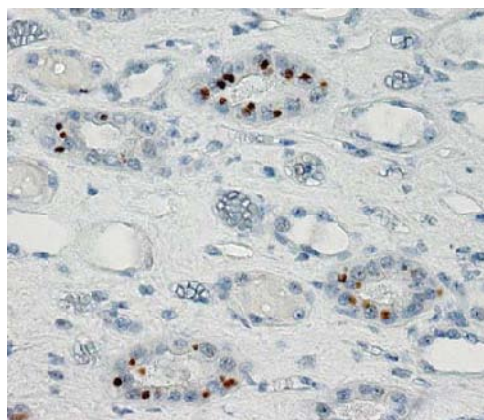
ภาพที่ 2.4 ชิ้นเนื้อไตแสดงการตายของเซลล์เม็ดเลือดขาวแบบ apoptosis กลุ่มหลอดเลือดฝอยที่พบเซลล์เม็ดเลือดขาวจำนวนมาก บางเซลล์เม็ดเลือดขาวตายแบบ apoptotic (ลูกศร) และยังพบ vacuolization เซลล์เยื่อบุท่อไตส่วนต้นและการหายไปของ brush border (ย้อม masson trichrome กำลังขยาย 9200)



ภาพที่ 2.5 ชิ้นเนื้อไตแสดงการตายของเซลล์ท่อไตแบบ apoptosis บริเวณหลอดเลือดฝอยไตและท่อไตส่วนต้น เซลล์เยื่อบุท่อไตที่มีการเสื่อมสภาพและหลุดลอกจากเยื่อบุฐานเซลล์จำนวนมาก โดยหลุดลอกมาที่ละเซลล์ในแบบ apoptotic bodies (ย้อม masson trichrome กำลังขยาย 9400, ชิ้นเนื้อตัดจากผู้ป่วยวัยที่เสียชีวิต)



ภาพที่ 2.6 ชิ้นเนื้อไตย้อม TUNEL แสดงการตายของเซลล์แบบ apoptosis ติดสีนิวเคลียส 8 ตำแหน่งคือ 6 ตำแหน่งที่ท่อไต 2 ตำแหน่งที่กลุ่มหลอดเลือดฝอยไต (กำลังขยาย 200)



ภาพที่ 2.7 ชิ้นเนื้อไตย้อม activated caspase 3 แสดงการติดสีที่เซลล์เยื่อบุไตจำนวนมาก (กำลังขยาย 400)

2.4 ความสำคัญของไซโตคายน์และทฤษฎีการกำจัดสารไซโตคายน์ในภาวะติดเชื้อในกระแสโลหิตที่มีภาวะไตวายฉับพลัน

สารไซโตคายน์เป็นสารในกลุ่ม polypeptide ทำหน้าที่เป็นสื่อส่งสัญญาณ ผลิตจากเซลล์หลายชนิด ในขณะที่ตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้น จัดเป็นสารโมเลกุลขนาดกลางและใหญ่ตั้งแต่ 5-51 กิโลดาลตันเมื่อจับกับตัวรับจึงสามารถออกฤทธิ์ในลักษณะที่ autocrine paracrine หรือ endocrine โดยที่ขั้นตอนการทำงาน หรือเซลล์เป้าหมาย รวมทั้งการมีปฏิสัมพันธ์กับสารอื่นๆ ที่แน่นอนในขณะนี้ยังไม่มีข้อสรุปชัดเจน แต่จากหลักฐานที่มีทราบเพียงแต่ว่าสารไซโตคายน์มีความสัมพันธ์กับการ SIRS เกี่ยวข้องกับสารไซโตคายน์ก่อนการอักเสบและด้านการอักเสบ และหากมีปริมาณเพิ่มขึ้นสัมพันธ์กับพยากรณ์โรคที่ไม่ดี

สารไซโตคายน์เป็นสารที่สร้างใหม่เมื่อมีการกระตุ้น ร่างกายไม่มีกลไกการสร้างเก็บสะสมไว้ กลไกการสร้างเริ่มเมื่อมีสารที่เรียกว่า transcription factor ไปจับกับส่วนของยีนที่เป็นส่วนที่ควบคุมให้มีการอ่านรหัสยีนให้ทำงานหรือหยุดทำงาน โดยแต่ละตัวจะมีสารกระตุ้นแตกต่างกันไป หลังจากนั้นได้สาคา RNA นำไปสร้างสารโปรตีนไซโตคายน์ต่อมา

สารไซโตคายน์เป็นสารโปรตีนในภาวะปกติส่วนใหญ่ถูกทำลายโดยขบวนการ proteolysis แล้วถูกนำกลับมาในเซลล์โดยผ่านวิธี fluid-phase pinocytosis หรือผ่านตัวรับ ภู่งต่อไปในเซลล์ไปย่อยใน lysosomal ได้สารที่มีขนาดเล็กลงในรูปสายเปปไทด์สั้น ๆ หรือกรดอะมิโนอิสระในร่างกายนำมาใช้สร้างโปรตีนใหม่ได้อีก กระบวนการนี้พบได้ทั่วไปทั้งในร่างกายหรือจำเพาะเฉพาะอวัยวะหรือเนื้อเยื่อบางอย่าง เช่นเดียวกับในไตที่กระบวนการย่อยสลายดังกล่าวเกิดขึ้นที่เซลล์ท่อไตส่วนต้นเป็นหลักในการทำลายสารไซโตคายน์มากกว่าที่จะเกิดจากการขับทิ้งในปัสสาวะออกจากร่างกาย แต่เนื่องจากขบวนการนี้ต้องอาศัยการกรองผ่านของสารเหล่านี้ ออกมาในปัสสาวะเป็นขั้นตอนแรกซึ่งจัดเป็น rate-limiting step ดังนั้นเมื่อการทำงานของไตลดลงจึงมีผลให้การสลายสารไซโตคายน์ลดลงดังที่แสดงให้เห็นในหลายการศึกษา(66-68)

ในภาวะปกติของร่างกายจะมีการตอบสนองต่อภาวะอักเสบในร่างกายไม่ว่าจากสาเหตุใด เช่น เชื้อแบคทีเรียแกรมลบ (gram negative bacterial) สารเอนโดทอกซิน (endotoxin) การบาดเจ็บจากอุบัติเหตุ (trauma) ภาวะไฟลวก (burn) เป็นต้น กระตุ้นเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันทำให้มีการหลั่งสารชีวภาพทำหน้าที่เป็นสารสื่อมีฤทธิ์ไปกระตุ้นให้ร่างกายเกิดกระบวนการอักเสบที่มีปริมาณมาก การอักเสบเกิดต่อเนื่องจนทำให้อวัยวะนั้นๆ ทำงานผิดปกติได้ โดยสารสื่อกลางที่หลั่งออกมาสามารถแบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ สารก่อนการอักเสบ (proinflammatory cytokine) ซึ่งเป็นสารสื่อนำเซลล์เม็ดเลือดเข้ามาเร่งให้เซลล์ที่เกี่ยวข้องเกิดกระบวนการทำลายสารแปลกปลอมเพื่อหยุดหรือกำจัดสาเหตุที่เป็นตัวกระตุ้นจึงเกิดปฏิกิริยาการอักเสบขึ้นแต่ผลนี้ไม่เฉพาะเจาะจงทำให้เซลล์ปกติในร่างกายถูกทำลายได้เช่นกัน ดังนั้นร่างกายจะหลั่งสารด้านการอักเสบทำหน้าที่ไม่ให้การอักเสบมากผิดปกติดำเนินต่อไปจนเกิดอันตรายต่อร่างกายหากสูญเสียหน้าที่นี้ จะเกิดการอักเสบทั่วร่างกายดำเนินไม่หยุดนำไปสู่การทำงานของอวัยวะล้มเหลวหลายอวัยวะภาวะช็อก และเสียชีวิตในที่สุดแต่ขณะเดียวกันการด้านการอักเสบต้องไม่มากเกินไปจนเกิดการกดภูมิคุ้มกันมากเกินไปหรือยับยั้งเกินไปจนไม่สามารถหยุดกลไกการอักเสบได้ ทั้งหมดเกิดภายใต้การควบคุมจากเซลล์เม็ดเลือดขาว monocyte และ lymphocyte เรา

เรียกกระบวนการที่เกิดขึ้นทั้งสองกระบวนการนี้ว่า systemic inflammatory response syndrome (SIRS) และ compensatory anti-inflammatory response syndrome (CARS) ตามลำดับ

สารไซโตคายน์ก่อนการอักเสบ

สารไซโตคายน์ก่อนการอักเสบที่สำคัญ ได้แก่ TNF- α IL-1 IL-6 IL8 และ MIP-1 α (macrophage inflammatory protein-1 α) การหลั่งสารไซโตคายน์มีลำดับขั้นตอน โดยสาร TNF- α และ IL-1 β หลั่งออกมา ก่อนในระยะแรก ซึ่งสารเหล่านี้จะไปกระตุ้นให้มีการหลั่งสารไซโตคายน์ชนิดอื่นตามมา โดยมีหลักฐานพบว่าในภาวะติดเชื้อเฉพาะ TNF- α และ IL-6 มีความสัมพันธ์กับการพยากรณ์โรค

ก. สาร TNF- α เป็นสารโปรตีนชนิดหนึ่งสร้างมาจากเซลล์ monocyte การให้สารนี้โดยตรงในเลือดทำให้เกิด SIRS ร่วมกับมีไข้ การไหลเวียนโลหิตผิดปกติ ปริมาณเม็ดเลือดขาวเพิ่มขึ้น เอนไซม์ตับผิดปกติ และการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ เมื่อ TNF- α จับกับตัวรับ TNF เกิดการเปลี่ยนแปลงภายในเซลล์ได้หลายแบบ ดังนี้ 1) กระตุ้น NF- κ B ทำให้ให้มีการแปรรหัสยีนของกระบวนการสร้างสาร antiapoptosis factor รวมถึง Bcl-2, cFLIP และ cIAP 2) กระตุ้นการทำงานของ MAPK เป็นผลให้มีการผลิตสาร pro-apoptosis ซึ่งสารที่ไปกระตุ้นให้เซลล์เจริญและแบ่งตัว 3) กระตุ้นการทำงานของ FADD เป็นผลให้เซลล์เกิด autolysis ตายแบบ apoptosis โดยผ่านการทำงานของ caspase และ Bid ร่วมกับการมี co-stimulation ด้วย Fas-FasL และ CD complexes สาร TNF- α มีบทบาทที่สำคัญในการควบคุมการเกิดและการดำเนินต่อเนืองของภาวะ SIRS ในการศึกษาทดลองฉีดสาร endotoxin พบว่ามีการหลั่งสาร TNF- α สูงสุดภายใน 60-90 นาที ดังนั้นสารนี้ดูเหมือนว่าจะพบอย่างรวดเร็วในเลือดทำหน้าที่เป็นสารกระตุ้นนำซึ่งช่วยให้เซลล์เม็ดเลือดผลิตสารไซโตคายน์อื่นๆได้อย่างรวดเร็วในเวลาต่อมา

ข. สาร IL-1 ประกอบด้วย IL-1 α และ IL-1 β ทั้งคู่จับที่ตัวรับ IL-1 ตัวเดียวกัน สารนี้สร้างมาจากเซลล์ monocyte neutrophils และอีกหลายเซลล์ การทดลองฉีดสาร endotoxin เราพบ IL-1 สูงในเลือด และถ้าฉีดให้สาร IL-1 (69) ในเลือดโดยตรงทำให้เกิดอาการลักษณะเช่นเดียวกับการฉีดสาร TNF- α และยังทำหน้าที่เป็นสารไซโตคายน์นำของการกระตุ้นเซลล์เม็ดเลือดก่อนหลั่งสารไซโตคายน์ตัวอื่นตามมาเช่นเดียวกับ TNF- α โดยธรรมชาติแล้วสารก่อนการอักเสบไม่พบในภาวะปกติ หากมีการกระตุ้นให้มีปริมาณเพิ่มขึ้นแม้ไม่มากนักจะมีบทบาทในการเกิด SIRS อย่างไรก็ดีตามหลักฐานความสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคนั้นมีน้อยมากอีกทั้งรายงานทั้งมีและไม่มีความสัมพันธ์จึงยังสรุปไม่ได้

มีหลักฐานสนับสนุนผลของไซโตคายน์ต่อร่างกาย ได้แก่ เมื่อให้สารสังเคราะห์ recombinant IL-1 หรือ TNF- α โดยตรงสามารถกระตุ้นให้เกิดการเปลี่ยนแปลงลักษณะเช่นเดียวกับการให้ lipopolysaccharide หรือ โมเดลติดเชื้อ (70, 71) เช่นเดียวกับเมื่อให้สารต้าน anti-TNF monoclonal antibodies สามารถป้องกันหรือลดการอักเสบได้ (72)

ค. IL-6 เป็นสารไกลโคโปรตีนสร้างได้จากหลายเซลล์จำนวนมาก เป็นสารสื่อหน้าที่แรงทำให้เกิดไข้ หลั่งสาร acute phase protein และยังช่วยให้เกิด chemotaxis พบว่ามีปริมาณเพิ่มขึ้นในภาวะติดเชื้อรุนแรงใน

ช่วงเวลาน้อยกว่า 48 ชั่วโมงพบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างการเพิ่มของสาร IL-6 กับการเกิด SIRS และอัตราการเสียชีวิตอย่างมาก การค้นพบครั้งแรกในปี พ.ศ. 2503 เริ่มมีรายงานการค้นพบสารแอนติบอดีที่สร้างจาก cell โดยตั้งสมมุติฐานว่าสารนี้น่าจะไปกระตุ้น B cell จึงให้ชื่อว่า B-cell stimulatory factor-2 ต่อมาในปี พ.ศ. 2529 หลังวิวัฒนาการในการสังเคราะห์สารดีเอ็นเอสำเร็จสามารถสร้างสายดีเอ็นเอที่ผลิตสารนี้ได้ซึ่งให้ชื่อใหม่ว่า Interleukin-6 (IL-6) และขณะเดียวกันก็ค้นพบว่าสาร FN-b2 ที่สร้างจาก fibroblasts หรือ hybridoma/plasmacytoma growth factor และ hepatocyte-stimulating factor ซึ่งทั้งหมดมีขนาดโมเลกุล 26 kDa เท่ากันเป็นสารเดียวกันกับ IL-6 ปัจจุบันเราทราบแล้วว่า IL-6 เป็นสารโปรตีนไซโตไคน์ขนาดน้ำหนักโมเลกุล 26 กิโลดาลตันจัดเป็นสารโมเลกุลขนาดกลาง ที่สร้างเมื่อร่างกายเกิดปฏิกิริยาตอบสนอง ซึ่งไม่เฉพาะเจาะจงมีส่วนร่วมทั้งในระบบภูมิคุ้มกันแบบไม่เฉพาะและแบบเฉพาะโดยเป็นสารสื่อที่ทำให้เกิดการอักเสบอย่างมากและต่อเนื่องหรือเป็นสารสื่อที่มีบทบาทในการซ่อมแซมเนื้อเยื่อที่ได้รับความเสียหายยังไม่ชัดเจนได้ชัดเจนมีผลกระตุ้นให้ lymphocyte ทำงานและแบ่งตัวเพิ่มปริมาณเพิ่ม กระตุ้นให้ B-cell เจริญต่อพร้อมทั้งปรับการทำงานให้เฉพาะมากขึ้น กระตุ้นและเหนี่ยวนำเม็ดเลือดขาวมารวม นอกจากนี้ยังกระตุ้นกลไกการแข็งตัวของเลือด กระตุ้นตับสร้างสาร acute phase protein และกดการสร้าง albumin ได้ด้วย ในการทดลองการฉีดสาร endotoxin พบว่าสาร IL-6 มีปริมาณเพิ่มสูงสุดประมาณ 4 ชั่วโมงซึ่งจะเกิดตามหลังสาร TNF- α IL-1 โดยปริมาณที่เพิ่มขึ้นสัมพันธ์ไปด้วยกัน มีการศึกษาที่วัดปริมาณสารไซโตไคน์ IL-6 ในการติดเชื้อในกระแสโลหิตนั้นพบหลักฐานว่าหากมีปริมาณสูงสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่สูงขึ้น (73) เช่นกันกับภาวะไตวายฉับพลัน (74) และเมื่อให้การรักษาลดปริมาณ IL-6 ลงมาตั้งในการศึกษาในแบบจำลองการติดเชื้อในสัตว์ทดลองพบว่าสามารถเพิ่มอัตราการรอดได้โดยสัมพันธ์เป็น dose related มีการศึกษา cut off ของ IL-6 ในมนุษย์ในสภาวะต่างๆ พบว่ามีความหลากหลายเนื่องจากรูปแบบและวิธีการศึกษาที่ต่างกัน เช่นในกลุ่มผู้ป่วยวัยสูงที่อายุมากกว่า 65 ปี พบว่าระดับ IL-6 ที่สูงเกิน 3.19 พิโคกรัม มิลลิลิตร พบว่ามีความเสี่ยงสัมพันธ์กับการเสียชีวิต 1.9 พิโคกรัม มิลลิลิตร (75) ในผู้ป่วย trauma ค่าที่มากกว่า 200 พิโคกรัม มิลลิลิตร สัมพันธ์กับการเกิด SIRS และการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่สูงกว่า (76) แต่ในสภาวะ septic นั้นพบว่าในการศึกษาของ Reinhart และคณะ (77) พบค่ามัธยฐานของระดับ IL-6 ซึ่งตรวจด้วยเทคนิค ELISA ของผู้ป่วยที่มี severe sepsis หรือ septic shock ที่ก่อนเริ่มการรักษา 606.3 พิโคกรัม มิลลิลิตร (64-208,400) ในขณะที่รายงานของ Kullum และคณะ (78) ใช้วิธี chemiluminescent immunoassay ในการตรวจสารไซโตไคน์ IL-6 พบว่าในคนที่เสียชีวิตที่ 90 วัน หลังการติดเชื้อรายงานระดับค่าไซโตไคน์ IL-6 109.4 พิโคกรัม มิลลิลิตร สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับคนที่รอดชีวิต 59.6 พิโคกรัม มิลลิลิตร แต่ก็พบว่าร้อยละ 4 ของกลุ่มที่ไม่รอดชีวิตตรวจไม่พบการเพิ่มขึ้นของสารไซโตไคน์ IL-6 ได้เช่นกัน ในรายงานของ Morgera และคณะ (79) ใช้วิธีการตรวจโดย ELISA รายงานระดับสารไซโตไคน์ IL-6 ก่อนการรักษา 243-546 พิโคกรัม มิลลิลิตร (58-675) ส่วนในรายงานของ Haase และคณะ (80) ใช้การตรวจด้วยวิธี ELISA 147-177 พิโคกรัม มิลลิลิตร (24-422) เห็นได้ว่ามีรายงานของระดับไซโตไคน์ IL-6 หลากหลายกันมากในภาวะติดเชื้อในกระแสโลหิตร่วมกับภาวะไตวายฉับพลันขึ้นกับความรุนแรงของโรค เวลาที่วัด รวมทั้งเครื่องมือที่ใช้วัด ดังนั้นจึงไม่มีข้อสรุปว่าปริมาณไหนเป็นค่าที่ตัดสินความรุนแรงของโรคบอกได้แต่เพียงว่าถ้ามีปริมาณสูงกว่าพยากรณ์โรคแยกกว่าเท่านั้น

ง. IL-8 เป็นสารโปรตีนที่อยู่ในกลุ่มของ chemokine ด้วย หลั่งจากเซลล์ monocyte neutrophil endothelial epithelial รวมทั้ง mesothelial ตอบสนองต่อทั้ง endotoxin IL-1 และ TNF- α มีหน้าที่ไปกระตุ้นและสื่อเรียกเม็ดเลือด neutrophil มาที่บริเวณที่เกิดการอักเสบหลั สารที่ทำอันตรายต่อเซลล์ ได้แก่ reactive oxygen species (ROS) และ proteolytic enzymes ทำให้เกิดการบาดเจ็บของเซลล์ตามมา นอกจากนี้ยังจัดเป็นสาร angiogenic factor อย่างหนึ่งด้วย กลศาสตร์ของสารนี้คล้ายกับ IL-6

นอกจากนี้สารไซโตคายน์ยังทำให้เกิดผลเสียอื่น เช่น

- TNF- α IL-1 β และ IL-6 ทำให้เซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือดบาดเจ็บทั้งจากทางตรง หรือ ทางอ้อมผ่านสารกระตุ้นเกร็ดเลือด prostanoids และ nitric oxide synthesis เป็นผลให้เกิดภาวะหลอดเลือดแดงที่ ว่างกายขยาย ความดันโลหิตต่ำ และอวัยวะทำงานผิดปกติ
- TNF- α และ IL-6 กระตุ้นขบวนการ metabolic ทำให้มีการสลายโปรตีน สูญเสียความสมดุลของไนโตรเจน เสียมวลกล้ามเนื้อ เป็นต้น

สารไซโตคายน์ด้านการอักเสบ

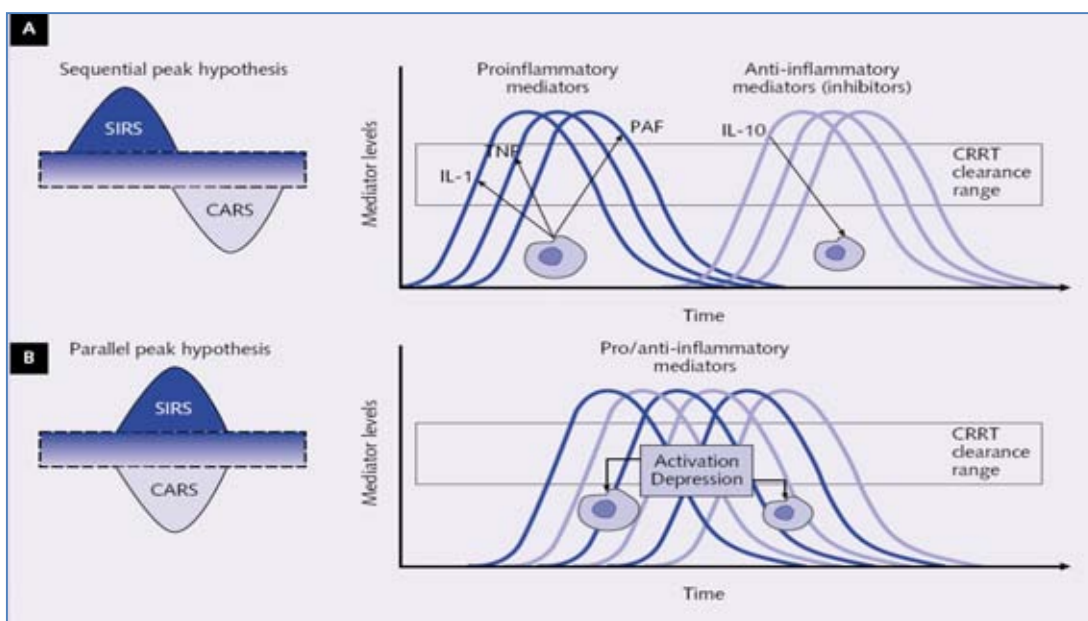
สารในกลุ่มนี้ทำหน้าที่ปรับแต่งการตอบสนองกลไกการกระตุ้นของ proinflammatory cytokine ใน SIRS ให้สมดุลย์ สารนี้หลั่ง จาก monocyte เป็นส่วนใหญ่ ได้แก่ IL-10 IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) IL-13 และ soluble TNF receptors (sTNF-R) พบหลัง proinflammatory cytokine โดยกลไกทำงานแบบ autocrine ไปควบคุม monocyte ให้หลั่ง proinflammatory cytokine ให้เหมาะสมโดยยังไม่ทราบกลไกที่แน่นอน แต่อาจควบคุมผ่านยีนทั้ง transcriptional และ posttranscriptional หรือออกฤทธิ์ เป็น antioxidant ซึ่งความสมดุลของการตอบสนองทั้งสองระบบนี้มีความสำคัญในกลไกการตอบสนองของร่างกายเพื่อปรับตัว ต่อสู้กับสิ่งอันตรายที่มากระตุ้นที่เหมาะสมโดยไม่เกิดอันตรายต่อร่างกาย

ก. IL-10 เป็นสารที่มีขนาดโมเลกุล 18 กิโลดาลตันสร้างจากเซลล์ monocyte และ lymphocyte มีคุณสมบัติในสารควบคุมปรับแต่งการตอบสนองของภูมิคุ้มกันก่อนหน้านั้นโดยผ่านกลไกต่างๆ เช่น การทำให้การหลั่งสารไซโตคายน์จากเซลล์ภูมิคุ้มกันตอบสนองเฉพาะ Th1 (TNF- α IL-2 IL-3 INF- α GM-CSF) ลดการแสดงออกของสารแอนติเจนบน MHC class II เพิ่มระยะเวลาอายุการทำงานของ B-cell และการป้องกันการกระตุ้นการทำงานของ NF- κ B JAK-STAT เป็นต้น โดยในการทดลองของสัตว์ทดลองที่ฉีดสาร IL-10 ในช่องท้องใน murine พบว่าสามารถลดการตอบสนองของสาร TNF- α ได้ ในทางคลินิกมีการศึกษาในผู้ป่วย วยที่ติดเชื้อ และชี้กพบว่าสารไซโตคายน์ IL-10 สูงสัมพันธ์ไปในทางเดียวกันกับ TNF- α และ IL-6 และความรุนแรงของการเกิดภาวะอวัยวะทำงานล้มเหลว(81)

ข. IL-13 เป็นสารที่มีขนาดโมเลกุล 17 กิโลดาลตันหลั่ง มาจาก T-helper cell โดยไปทำหน้าที่กระตุ้นให้ B-cell หลั่ง สาร IgE กระตุ้นการทำงานของ metalloproteinases (MMPs) ซึ่งจะไปกระตุ้นให้มีการแบ่งตัวของเม็ดเลือด lymphocyte และช่วยลดการอักเสบที่เกิดที่เนื้อเยื่อได้ มีการศึกษาผู้ป่วย วยในหอผู้ป่วย วยวิกฤต พบว่ามีการหลั่ง สาร IL-13 ในกลุ่มที่มีภาวะติดเชื้อสูงกว่ากลุ่มที่ไม่มีภาวะติดเชื้อ โดยพบว่าปริมาณ IL-13 มีสัดส่วนโดยตรงกับปริมาณ TNF- α และความรุนแรงของเม็ดเลือดขาวที่ต่ำ(82)

2.5 การรักษาด้วยฟอกเลือดให้บริสุทธิ์ (blood purification) ในภาวะไตวายเฉียบพลันจากการติดเชื้อในกระแสโลหิต

จากแนวคิดว่าการติดเชื้อในกระแสโลหิตเป็นกลุ่มอาการของตอบสนองของภูมิคุ้มกันธรรมชาติต่อจุลชีพก่อโรค เป็นการตอบสนองในสองลักษณะ คือ ลักษณะแรกเรียกว่า SIRS เกิดจากร่างกายสร้างสารมาต่อต้านเชื้อโรคที่ตำแหน่งที่มีการลุกล้ำเข้ามาซึ่งถ้ากระตุ้นอยู่นานและมากเกินไปทำให้สารไซโตคายน์มากจนมีผลที่ว่ร่างกายเกิด oxidative stress ออกซิเจนไปเลี้ยงเนื้อเยื่อไม่เพียงพอ และการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ จนในที่สุดหลายอวัยวะทำงานล้มเหลวตามมา อย่างไรก็ตามร่างกายเองมีระบบป้องกันการทำลายตัวเองด้วยการสร้างสารไซโตคายน์ด้านการอักเสบไปทำให้ภูมิคุ้มกันที่ถูกกระตุ้นก่อนหน้านี้ทำงานลดลงหลั่ สารไซโตคายน์ก่อนอักเสบน้อยลง การตอบสนองลักษณะที่สอง เรียกว่า CARS แต่หากโรครมีความรุนแรงรวมทั้งการควบคุมการตอบสนองของร่างกายไม่เหมาะสมก็อาจทำให้ระบบไหลเวียนโลหิตล้มเหลวและเสียชีวิตตามมาในที่สุดทราบว่าในสัตว์ทดลองหลังฉีดสาร endotoxin พบว่าเมื่อเวลาผ่านไปปริมาณการหลั่งไซโตคายน์แต่ละตัวจะค่อย ๆ เพิ่มขึ้นจนปริมาณสูงสุดแล้วจึงเริ่มลดลงต่อเนื่องที่ละตัวไปตามลำดับโดยช่วงเวลาที่เปลี่ยนแปลงของแต่ละสารอาจมีการซ้อนกันไ้ทั้งในภาวะ SIRS และ CARS เป็นที่มาของทฤษฎี peak concentration โดยความสัมพันธ์ระหว่าง SIRS และ CARS กับเวลา มีสองทฤษฎี คือ การเกิดเป็นลำดับเวล (sequential peak) การเกิดพร้อมๆ กัน (parallel peak) (แผนภูมิภาพที่ 2.4) ซึ่งแบบหลังเป็นที่ยอมรับมากกว่า อย่างไรก็ตามในตอนต้นว่าในระยะหลังของการติดเชื้อในกระแสโลหิตนั้น ร่างกายตอบสนองสร้างสารด้านการอักเสบเพื่อควบคุมไม่ให้เซลล์บาดเจ็บจากกระบวนการกำจัดเชื้อออกจากร่างกายในระยะแรก ในระยะนี้ภาวะภูมิคุ้มกันถูกกดให้ตอบสนองลดลงเราพบว่าเซลล์ monocyte มีการแสดงออกของ HLA-DR ที่ผิวเซลล์ลดลงซึ่งสัมพันธ์กับการติดเชื้อและการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้น เปรียบได้กับเซลล์เม็ดเลือดขาวเปลี่ยนโปรแกรมการทำงานตัวเองใหม่เพื่อลดการตอบสนองต่อสารจุลชีพหรือสารไซโตคายน์ก่อนการอักเสบรวมทั้งสารด้านการอักเสบด้วยผลในส่วนอื่นพบว่าเซลล์ monocyte และ dendritic ทำหน้าที่ในการนำเสนอสารแปลกปลอมให้ T cell น้อยลงจากที่พบว่ามี การแสดงออกของสารโปรตีน LPS co-receptor (CD 14) และ HLA II บนผิวเซลล์ลดลง อีกทั้งพบการตายแบบ apoptosis ของเซลล์ T-lymphocyte B-lymphocyte และ dendritic ในอวัยวะในระบบน้ำเหลืองและเนื้อเยื่อในอวัยวะทั่วร่างกาย ดังนั้นเหลือเซลล์ที่ยังพอสามารถตอบสนองได้บ้างแต่ไม่เต็มที่ในระยะนี้ คือ neutrophil และ monocyte



แผนภูมิภาพที่ 2.4 ทฤษฎี “peak concentration”

จากที่กล่าวมาทำให้เข้าใจหลักการว่าหากเราจัดสารไซโตคายน์และสารอักเสบอื่น ๆ อย่างหลากหลาย ไม่เฉพาะเจาะจงที่หลัง ออกมาขณะติดเชื้อปริมาณมากเกินกว่าที่ร่างกายควบคุมได้น่าจะได้ผลดีมากกว่าการ เฉพาะเจาะจงจำกัดเฉพาะสารไซโตคายน์เพียงชนิดใดชนิดหนึ่ง ซึ่งเป็นไปตามหลักการเนื่องจากรายงาน การศึกษาที่ผ่านมาพบว่าความพยายามในการรักษาภาวะติดเชื้อที่เน้นเป้าหมายการรักษาที่สารไซโตคายน์ อักเสบแบบเฉพาะตัวใดตัวหนึ่งนั้นไม่ประสบความสำเร็จ (83) ดังนั้นหลักการรักษาโดยการลดสารไซโตคายน์ การอักเสบให้กระบวนการของร่างกายทำงานกำจัดการติดเชื้อเกิดปฏิกิริยาต้านอักเสบเฉพาะตำแหน่งที่ติดเชื้อ ในขณะที่ไม่เกิดการอักเสบที่ไม่พึงประสงค์ที่อวัยวะอื่นจึงเป็นที่มาของแนวคิดการนำเครื่องฟอกเลือดมาใช้ในการ ขจัดสารอย่างไม่เจาะจงในช่วงเวลาต่อเนื่องโดยเชื่อในทฤษฎี peak concentration ว่าหากลดปริมาณสารไซโต คายน์ก่อนการอักเสบที่มีมากเกินไปจนทำให้เซลล์และเนื้อเยื่อได้รับบาดเจ็บจนทำให้อวัยวะต่าง ๆ ทำงาน ล้มเหลวและขณะเดียวกันก็ลดสารต้านการอักเสบซึ่งทำให้การกดตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันไม่ห้มาก เกินไป (คือการขจัด ณ เวลาที่มีปริมาณสารสูงสุด “peak”) ซึ่งสารไซโตคายน์ทั้งคู่ที่มีปริมาณมากเกินไปเป็น ผู้ร้ายสำคัญที่ทำให้เกิดความรุนแรงของโรคลุกลามจนไม่สามารถหยุดยั้งได้ก็สามารถลดสารไซโตคายน์ ต่อเนื่องในช่วงเวลาหนึ่งน่าจะช่วยทำให้ความรุนแรงของโรคน้อยลง สามารถปรับประคองให้ผ่านระยะวิกฤต และเข้าสู่ระยะฟื้นฟูต่อมาได้ (84, 85) จึงน่าจะช่วยลดภาวะแทรกซ้อนและการเสียชีวิตในภาวะไตวายเฉียบพลัน จากการติดเชื้อในกระแสโลหิตได้ ซึ่งเป็นเหตุผลของความเหมาะสมของเครื่องมือนี้ที่นำมาใช้ในการรักษา ภาวะไตวายเฉียบพลันจากการติดเชื้อในกระแสโลหิตเพื่อเสริมการรักษาปรับประคองนอกเหนือจากทำหน้าที่ แทนไตในช่วงไตวายเฉียบพลันเท่านั้น เนื่องจากในทางทฤษฎีแล้วการฟอกเลือดเป็นการขจัดสารที่ร่างกายไม่ สามารถกำจัดได้ที่เกิดในภาวะไตวายที่เป็นพิษต่อร่างกายที่สามารถละลายน้ำ ซึ่งสารไซโตคายน์อักเสบ และ

สารอีกเสบอื่นๆ ที่ต้องการจัดทั้งหมดนั้นเป็นสารโมเลกุลขนาดกลางที่ละลายในน้ำได้ตรงตามคุณสมบัติแต่มีข้อจำกัดในทางปฏิบัติคือการฟอกเลือดวิธีมาตรฐานในผู้ป่วยไตวายฉับพลันที่วไปนั้นสามารถจัดได้เพียงสารโมเลกุลขนาดเล็กเท่านั้น ดังนั้นจึงได้มีการพัฒนาเทคนิคการฟอกเลือดต่างๆ ทั้งหลักการพา การแพร่ และการดูดซับ เพื่อให้จัดสารดังกล่าวได้โดยมีหลายรูปแบบดังจะกล่าวต่อไป

2.5.1 ทฤษฎีการจัดของเสียด้วยการฟอกเลือดให้บริสุทธิ์ (blood purification) มีทฤษฎีที่ได้รับการยอมรับอยู่ 4 ทฤษฎี ดังนี้

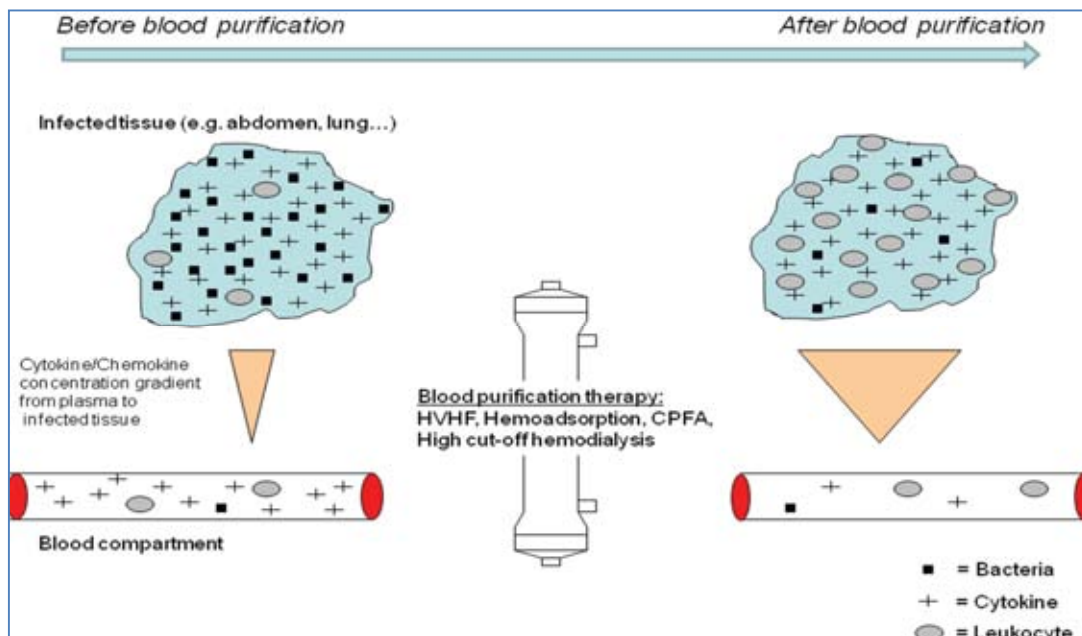
1. ทฤษฎีของ Ronco และคณะ (86) ตั้งสมมุติฐานเรื่องการขจัดสารไซโตคายน์ ณ เวลาที่มีปริมาณสารสูงสุด “peak” ซึ่งเกินกว่าความต้องการของร่างกายที่ใช้ในการตอบสนองของภูมิคุ้มกันของการติดเชื้อ กระแสโลหิตเชื่อว่า จะหยุดขบวนการต่อเนื่องของการต้านอักเสบ ช่วยลดการบาดเจ็บและการทำงานล้มเหลวของอวัยวะ

2. ทฤษฎีของ Honore' และ Matson (87) ตั้งสมมุติฐาน “threshold immunomodulation” กล่าวว่า การขจัดสารไซโตคายน์ในเลือดทำให้มีการเคลื่อนที่ของสารที่อยู่ในเนื้อเยื่อเข้าสู่เลือดเนื่องจากร่างกายปรับสมดุลย์ของสารที่กระจายอยู่ตามส่วนต่างๆ ของร่างกายให้เข้าสู่ภาวะสมดุลย์ใหม่อีกครั้ง โดยพบว่าปริมาณในเลือดไม่เปลี่ยนแปลงแต่ปริมาณทั้งหมดในร่างกายโดยเฉพาะในเซลล์หรือเนื้อเยื่อมีการลดลงแต่เนื่องจากไม่สามารถวัดในส่วนนี้ได้ ซึ่งทฤษฎีนี้สามารถอธิบายหลายการศึกษาว่าทำไมเมื่อให้การรักษาด้วยการฟอกเลือดให้บริสุทธิ์พบว่าอาการทางคลินิกบางอย่างดีขึ้นทั้งๆที่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงปริมาณของสารไซโตคายน์ในเลือด

3. ทฤษฎีของ Di Carlo และ Alexander (88) ตั้งสมมุติฐานว่า “mediator delivery” ซึ่งพบเกิดในขณะที่ให้การฟอกเลือดให้บริสุทธิ์ แบบปริมาณมากของขบวนการขจัดโดยการ high volume high filtration (HVHF) ทำให้เพิ่มอัตราการไหลของสารในทางเดินน้ำเหลืองให้สารไซโตคายน์กลับเข้าไปสู่น้ำเลือดมากขึ้น เน้นงกเรามีการให้สารน้ำ crystalloid ใส่ในร่างกายจำนวนมากในเทคนิคนี้ทำให้การกรองแยกสารน้ำซึ่งสามารถดึงเอาสารไซโตคายน์ที่ละลายน้ำอยู่ออกทิ้งไปด้วยแล้วใส่สิ่งใหม่ทดแทนเข้าไปในปริมาณที่มากยิ่งขึ้น

4. ทฤษฎีของ Peng และคณะ (89) กล่าวว่า การฟอกเลือดให้บริสุทธิ์ สามารถลดกระบวนการอักเสบโดยกลไกเกิดที่เซลล์ภูมิคุ้มกัน “cellular level” เช่น monocytes neutrophils รวมทั้ง lymphocytes ทำให้ระบบภูมิคุ้มกันกลับทำงานได้เป็นปกติเหมาะสม เป็นที่มาของเทคนิคการฟอกเลือดที่ใช้หลักการซึมซับของเสียในเลือด (hemoadsorption) ซึ่งทำหน้าที่คล้ายระบบการจัดโปรแกรมการทำงานเซลล์เม็ดเลือดขาวใหม่ (reprogramming) จากรายงานที่พบว่า การใช้เทคนิคนี้ทำให้การแสดงของ HLA-DR บนผิวเซลล์ดีขึ้นแต่ยังไม่ทราบกลไกที่แท้จริง ซึ่งถ้าทฤษฎีนี้มีการศึกษายืนยันผลทำให้ปัญหาเรื่องเวลาที่เหมาะสมในการให้รักษาด้วยการฟอกเลือดให้บริสุทธิ์ ไม่จำกัดเฉพาะต้องเริ่มในระยะแรกของการติดเชื้อเท่านั้น และองค์ความรู้ใหม่จากทฤษฎี ‘cytokinetic model’ (ภาพที่ 2.8) คือ การเคลื่อนย้ายของสารสื่ออักเสบจากน้ำเลือดช่วยลดปริมาณสาร

ที่อยู่ในเนื้อเยื่อทำให้เม็ดเลือดขาวในเนื้อเยื่อสามารถเคลื่อนย้ายมาจับกินทำลายเชื้อจุลชีพได้ ซึ่งสารก่อพิษและความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณไซโตคายน์ในเลือดกับอัตราการเสียชีวิตได้มากกว่าในทฤษฎีนี้



ภาพที่ 2.8 cytokinetic models

ในปี ปัจจุบันเทคนิคที่นำมาใช้ในแนวคิดการขจัดสารไซโตคายน์ในภาวะติดเชื้อในกระแสโลหิตที่มีข้อมูลทางสัตว์ทดลองและทางคลินิกที่ดังนี้

1. High volume hemofiltration (HVHF) เป็นการกรองน้ำเลือดออกจากเลือดในปริมาณสูงหลักการคือการแลกเปลี่ยนน้ำเลือดที่ถูกกรองจากตัวกรองที่ยอมให้สารผ่านโดยอาศัยหลักการพาที่เกิดจากการใช้แรงดันบวกจึงขจัดของเสียที่ละลายในน้ำเลือดออกไปด้วยกับน้ำเลือดและให้สารน้ำทดแทนใหม่คือน้ำกลับไปในเลือดโดยองค์ประกอบของสารน้ำทดแทนจะมีเหมือนกับที่นำออกมาแต่จะมีเฉพาะส่วนที่ร่างกายต้องการในภาวะปกติเท่านั้น หลักการนี้ถูกนำมาใช้ในการขจัดสารไซโตคายน์ได้เพราะไซโตคายน์เป็นสารที่ละลายในน้ำจึงถูกขจัดด้วยหลักการดังกล่าวข้างต้นได้ โดยอย่างที่ทราบว่าส่วนใหญ่ของสารไซโตคายน์เป็นสารโมเลกุลที่มีน้ำหนักโมเลกุลขนาดกลาง น้ำหนักตั้งแต่ 5 ถึง 60 กิโลดาลตัน จึงถูกขจัดด้วยหลักการพาได้ประสิทธิภาพมากกว่าการแพร่ อีกทั้งมีความเชื่อว่าจะมีคุณสมบัติของสารประกอบที่ใช้ในตัวกรองบางอย่างสามารถเพิ่มคุณสมบัติการซึมซับสารที่มีน้ำหนักโมเลกุลมากกว่าขนาดรูกรองที่ใช้บางตัวได้ โดยมีผู้พยายามให้คำจำกัดความของ HVHF โดย Honore' และคณะ (90) เป็นการรักษาที่ต่อเนื่องด้วยปริมาณสารน้ำขนาด 50 ถึง 70 มล./กิโลกรัม ตลอดระยะเวลา 24 ชั่วโมงและintermittent HVHF หรือ pulse HVHF ขนาด 100 ถึง 120 มล./กิโลกรัม ในระยะเวลาสั้นระหว่าง 4 ถึง 8 ชั่วโมง หลังจากนั้นให้เป็นขนาดปกติของการฟอกเลือดด้วยการกรองแบบต่อเนื่อง (CVVH) แต่อย่างไรก็ยังมีผู้เชี่ยวชาญบางท่านคัดค้านได้ให้นิยามว่าขนาดมากกว่า 35 มล./กิโลกรัมต่อชั่วโมงการนำไปใช้

ในภาวะติดเชื้อในกระแสโลหิตนั้นเริ่มจากการทดลองในสัตว์ทดลองหลายการศึกษามาก่อนจนเริ่มมีข้อมูลทางคลินิกตามมา (ตารางที่ 2.2) โดยภาพรวมของเทคนิคนี้ดูเหมือนจะทำให้สัญญาณชีพและอัตราการรอดที่ 28 วันดีขึ้น แต่ส่วนใหญ่ของข้อมูลที่มีในปัจจุบันมีขึ้นการศึกษาขนาดเล็ก ผลการศึกษาอัตราการรอดชีวิตที่ 28 วันโดยเทียบกับอัตราตายที่คาดคะเนจากคะแนนความรุนแรงของโรคเท่านั้น คงอ้งรอการศึกษา IVOIRE ซึ่งกำลังศึกษาวิจัยอยู่

ตารางที่ 2.2 ผลการศึกษาทางคลินิกของการทำการฟอกเลือดเทคนิค HVHF ต่ออัตราการรอดชีวิตในภาวะติดเชื้อในกระแสโลหิต

Study	Design	Number of patients	Clinical setting	Dose, mL/kg per hour	Improved hemodynamics with HVHF	Improved survival with HVHF	P value (survival)
Honoré, et al. [29] 2000	Prospective, cohort, uncontrolled	20	Refractory septic shock	115	Yes	Yes. 28-day survival: 21% (expected) to 45% (observed)	<0.05
Cole, et al. [26] 2001	Randomized, crossover	11	Septic shock with multi-organ failure	6,000 mL/hour	Yes	Not assessed	N/A
Ioannes-Eoyas, et al. [30] 2004	Prospective, cohort, uncontrolled	24	Septic shock	40-60	Yes	Yes. 28-day survival: 30% (expected) to 54% (observed)	<0.075
Laurent, et al. [35] 2005	RCT	61	Resuscitated cardiac arrest	200	Yes	Yes. Six-month survival: 21% to 45%	0.025
Jiang, et al. [34] 2005	RCT	37	Severe acute pancreatitis	4,000 mL/hour	Yes	Yes. 14-day survival: 68.4% to 94.4%	<0.01
Rotanaiat, et al. [33] 2005	Prospective, cohort, uncontrolled	15	Severe sepsis	85 (pulse +HVHF)	Yes	Yes. 28-day survival: 30% (expected) to 53% (observed)	N/A
Piccini, et al. [32] 2006	Retrospective, uncontrolled	80	Septic shock	45	Yes	Yes. 28-day survival: 27.5% to 55%	0.005
Comejo, et al. [28] 2006	Prospective, cohort, uncontrolled	20	Refractory septic shock	100	Yes	Yes. Hospital survival: 37% (expected) to 60% (observed)	<0.08
Boussekey, et al. [27] 2008	RCT	20	Septic shock	65	Yes	No	0.65
Zhu, et al. [7] 2009	Retrospective	63	Severe acute pancreatitis	60-80	No	Yes. 28-day survival: 65.5% to 91.2%	0.014
IVOIRE study, ongoing	RCT	Approximately 150	Septic shock	70	Not reported	Not reported	Not reported

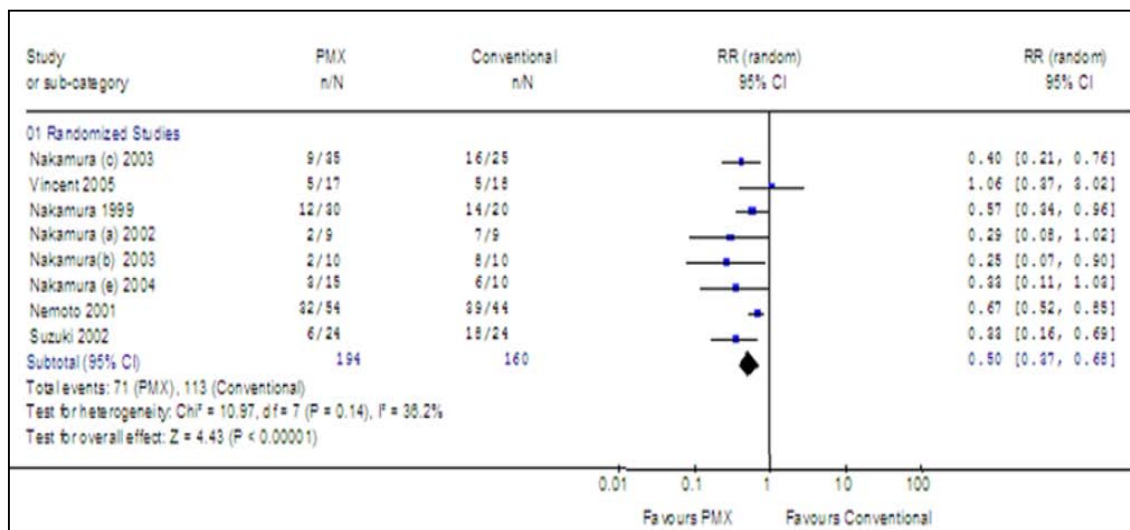
HVHF, high-volume hemofiltration; IVOIRE, High Volume in Intensive Care; N/A, not applicable; RCT, randomized controlled trial.

ข้อจำกัดของเทคนิคนี้คือ การเสียสารโมเลกุลขนาดเล็กตัวอื่นที่สำคัญ ได้แก่ สารอาหารโมเลกุลเล็ก แร่ธาตุ และยาโดยเฉพาะยาปฏิชีวนะ อีกทั้งค่าใช้จ่ายของปริมารสารน้ำทดแทนจำนวนมากรวมทั้งปริมาณงานพยาบาลก็สูงตามด้วยเช่นกัน

2. เทคนิค hemoadsorption เป็นการใส่ sorbents ในวงจรฟอกเลือดโดย sorbents สัมผัสเลือดโดยตรง ด้วยคุณสมบัติ hydrophobic จะผลักสารน้ำออกแล้วจับกับสารที่มีประจุด้วยพันธะไฮโดรเจนและแวนเดอร์วาล สามารถจับสารที่มีขนาดโมเลกุลขนาดใหญ่ได้ เทคนิคมีข้อจำกัด คือ เกิดภาวะเกร็ดเลือดและเม็ดเลือดขาวต่ำอย่างรุนแรง (90) โดยมีการพัฒนาใช้ยา polymyxin B ที่มีคุณสมบัติสามารถทำลายผนังเซลล์ของเชื้อแบคทีเรียแกรมลบได้ มาเคลือบจับกับสารประกอบในโครงสร้างของเส้นใยตัวกรอง polystyrene ทำให้สามารถจับสาร

endotoxin ในเลือดได้ขณะนี้เทคนิคนี้กำลังได้รับการพัฒนาในประเทศทางยุโรปและอเมริกา ในขณะที่ประเทศญี่ปุ่น มีการใช้แล้วอย่างแพร่หลาย โดยมีหลักฐานพหุคลินิกของเทคนิคนี้ในการศึกษาขนาดเล็กหลายการศึกษา ซึ่งต่อมา ในปี พ.ศ. 2550 Dinna และคณะได้ทำ systemic review (91) (ตารางที่ 2.3) และในปี พ.ศ. 2552 รายงานการศึกษาของ EUPHAS (Early Use of Polymyxin B Hemoperfusion in Abdominal Sepsis) (92) ที่ทำในประเทศอิตาลี ในผู้ป่วย วยติดเชื้อในกระแสโลหิตจำนวน 64 ราย พบว่ากลุ่มทดลองที่ได้รับการฟอกเลือด เทคนิค polymyxin B hemoadsorption จำนวน 2 รอบเสริมกับการฟอกเลือดต่อเนื่องมาตรฐาน มีค่าสัญญาณชีพ ค่าอัตราส่วนออกซิเจน PaO_2/FiO_2 (arterial partial pressure of oxygen/fraction of inspired oxygen) และ คะแนน SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) ดีขึ้นภายใน 72 ชั่วโมง และอัตราการเสียชีวิตที่ 28 วัน ลดลงจากร้อยละ 32 ในกลุ่มทดลอง ขณะที่กลุ่มควบคุมร้อยละ 53 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่อย่างไรผลที่ได้ไม่ใช่ผลการศึกษาหลักของการศึกษาจึงขาด power ในการแปลผลความแตกต่างที่ได้นี้ และยังพบว่าผลจากผู้ป่วย วยในรายเดียวกันให้ผลความหมายแตกต่างในแต่ละค่าผลการศึกษา นอกจาก sorbent ที่ใช้ polymyxin B แล้วมีสารอื่นที่นำมาใช้ เช่น ใน CytoSorb™ ใช้ cartridges ที่ใช้ polystyrene divinyl benzene copolymer beads เน้นการขจัดสารไซโตคายน์ หรือ CTR resin ที่ใช้ porous cellulose beads ซึ่งขจัดได้ทั้งสารที่ออกซินและไซโตคายน์ทั้งขนาดเล็กและขนาดกลาง ซึ่งมีข้อมูลในสัตว์ทดลองว่าได้ผลดี แต่อย่างไรต้องรอการศึกษาทางคลินิกต่อไป

ตารางที่ 2.3 แสดงอัตราการเสียชีวิตในการฟอกเลือดด้วยเทคนิค Hemoadsorption with Polymyxin B bound and immobilized to polystyrene fibers (PMX-F) ในผู้ป่วย วยติดเชื้อในกระแสโลหิต



3. plasmapheresis and coupled plasma filtration adsorption (CPFA)

ข้อมูลของเทคนิคนี้ในภาวะการติดเชื้อในกระแสโลหิตยังมีจำกัด แต่จากรายงานเหล่านี้พบว่า มีประโยชน์ในผู้ป่วย วยติดเชื้อกรัมลบบเมื่อทำในระยะต้นๆ ของการติดเชื้อในกระแสโลหิต เทคนิคนี้เริ่มจากเมื่อเลือดกรองผ่านตัวกรองพลาสมาตัวแรกจะแยก plasma ออกมาแล้วส่วนที่เหลือจะผ่าน sorbent ซึ่งสามารถจับสารสื่ออักเสบออกไป หลังจากนั้น plasma ส่วนนี้จะกลับคืนผสมกับส่วนของเลือดที่แยกออกมาตั้งแต่ตัวกรองแรกแล้วส่วนนี้จะผ่านตัวกรองที่สองซึ่งเป็นตัวกรองปกติที่ใช้ในการฟอกเลือดมาตรฐานสำหรับไตวายเพื่อขจัดของเสียขนาดเล็ก เทคนิคนี้จะช่วยลดการที่เลือดไปสัมผัสสาร sorbent โดยตรงจึงไม่เกิดปฏิกิริยาเกี่ยวกับการแข็งตัวของเลือด การเกาะกลุ่มของเกร็ดเลือด การแตกของเม็ดเลือดแดงและสามารถปรับให้ plasma ไหลเข้า ทำให้มีโอกาสสัมผัสตัวจับได้ยากเกิดประสิทธิภาพสูงสุด หลักฐานทางคลินิกของเทคนิคนี้ในภาวะติดเชื้อในกระแสโลหิต (93, 94) รายงานพบว่าช่วยให้สัญญาณชีพ การทำงานของปอดดีขึ้น มีการเปรียบเทียบระหว่าง HVHF กับ CPFA พบว่าสัญญาณชีพไม่แตกต่างกัน(95) แต่หลายรายงานตั้งข้อสันนิษฐานว่า CPFA น่าจะดีกว่าโดยอาจทำให้การตอบสนองของเม็ดเลือดขาวกับสาร LPS ดีขึ้น(93, 96) แต่มีการศึกษาค้นข้อสันนิษฐานนี้ด้วยเช่นกัน(97)

4. high-adsorption hemofiltration และ high cut-off hemodialysis เป็นการเพิ่มคุณสมบัติของตัวกรองเลือดให้สามารถจับสารได้ ได้แก่ ตัวกรองที่ทำจาก polyacrylonitrile หรือ การเคลือบรูตัวกรองด้วยสาร polyethylenimine ซึ่งเป็นสารโพลีเมอร์ที่มีประจุบวกจึงจับกับประจุลบของ endotoxin ได้ ตัวกรองนี้ถูกนำไปใช้ในเทคนิคผสมระหว่าง HVHF และ adsorption หรือการใช้เทคนิคตัวกรองที่มีรูกรองขนาดใหญ่พิเศษซึ่งจุดประสงค์ในครั้งแรกของการนำตัวกรองขนาดใหญ่พิเศษมาใช้ คือ การขจัดสารไซโตคายน์ ต่อมาจึงเริ่มมีหลักฐานการใช้ตัวกรองนี้มากขึ้น ดังนี้ เริ่มจากการศึกษาของ Lee และคณะ (98) แบบจำลองติดเชื้อในสัตว์ทดลองเปรียบเทียบระหว่างการใช้ตัวกรองรูใหญ่ 100 กิโลดาลตันและ 50 กิโลดาลตันในการทำฟอกเลือด กลไกการแพร่ พบว่าอัตราการรอดชีวิตเพิ่มขึ้นมากกว่า 8 เท่าในกลุ่มที่ใช้ตัวกรอง 100 กิโลดาลตันซึ่งสัมพันธ์ไปกับการพบสารโปรตีนเพิ่มในสารน้ำที่ดึงออกมา (ultrafiltrate fluid) ต่อมา Uchino และคณะ (99) แสดงให้เห็นว่าปริมาณสารน้ำที่ดึงออกมามากขึ้นทำให้การขจัดสารไซโตคายน์มากขึ้นแต่โปรตีนรั่วไม่เพิ่มขึ้น ในการศึกษาในทางคลินิกขนาดเล็กของ Morgera และคณะ (79) รายงานการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษ(ค่ารูกรองทางห้องปฏิบัติการ 100 กิโลดาลตัน กับเทคนิคการฟอกเลือดต่อเนื่องในผู้ป่วย วยติดเชื้อในกระแสโลหิตที่มีภาวะระบบไหลเวียนโลหิตล้มเหลวร่วมกับมีไตวายฉบับพล 6 ราย พบว่าสามารถลดการใช้ยากระตุ้นความดันโลหิตพร้อมกับลดสารไซโตคายน์ IL-6 ได้มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับการฟอกเลือดต่อเนื่องตามปกติ พบการเสียชีวิต 7.6 กรัมใน 12 ชั่วโมงต่อมาได้ทำการศึกษา (100) แสดงให้เห็นว่าการฟอกเลือดด้วยตัวกรองนี้ช่วยให้พื้นการทำงานและกลับมาแก่ตัวของเซลล์เม็ดเลือดขาว monocyte ได้ซึ่งเป็นผลจากการขจัดสารสื่ออักเสบที่ควบคุมการทำงานของเซลล์เม็ดเลือดขาว หลังจากนั้น Morgera และคณะ (79) ได้ศึกษาผลการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษต่อปริมาณความต้องการยากระตุ้นโลหิตเป็นผลศึกษาหลักเป็นครั้งแรก ในผู้ป่วย วยกลุ่มโรคเดียวกัน 30 ราย ที่รักษาฟอกเลือดต่อเนื่องด้วยขนาดสารน้ำที่ดึงออกมา 2.5 ลิตรต่อชั่วโมงพบว่ากลุ่มใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษ (60 กิโลดาลตัน) สามารถลดปริมาณยากระตุ้นความดันโลหิตและขจัดสารไซโตคายน์

IL-6 IL-1 ได้มากกว่ากลุ่มที่ใช้ตัวกรองขนาดใหญ่ปกติ (30 กิโลดาลตัน) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากข้อจำกัดเรื่องการเสียดสารโปรตีนนี้ต่อมา Haase และคณะ (80) จึงทำการศึกษาใช้เทคนิคการฟอกไม่ต่อเนื่องมาตรฐาน 4 ชั่วโมงแทน พบว่าตัวกรองขนาดใหญ่พิเศษสามารถขจัดสารไซโตคายน์ IL-6 IL-8 และ IL-10 มีประสิทธิภาพมากกว่าตัวกรองตัวใหญ่ปกติโดยพบว่าสาร albumin รั่วสะสม 7.7 กรัมเปรียบเทียบกับ 1 กรัมตามลำดับ จากหลักฐานที่มีในปี ปัจจุบันมีแนวโน้มว่าตัวกรองขนาดใหญ่พิเศษน่าจะเป็นทางเลือกที่ดีในการเพิ่มการขจัดสารไซโตคายน์แต่ต้องระวังเรื่องการรั่วของสารโปรตีนในประเด็นการนำไปใช้ร่วมกับเทคนิคอื่น เช่น การทำอัลตราฟิวเรตขนาดสูงในตัวกรองที่มีประสิทธิภาพสูงยังไม่มีข้อมูลในขณะนี้ ซึ่งถึงแม้ตัวกรองนี้จะมีประสิทธิภาพที่ดียังมีบางประเด็นที่ต้องคำนึงถึงด้วย ได้แก่ ขนาดที่เหมือนกันทั้งตัวกรอง (membrane homogeneity) พื้นที่ผิวของตัวกรองความแตกต่างระหว่างขนาดรูกรองในทางคลินิกกับค่าอ้างอิงตามห้องปฏิบัติการ ปัจจุบันจึงยังต้องการข้อตกลงสำหรับนิยามของตัวกรองนี้ให้ชัดเจน รวมทั้งข้อตกลงของสารที่เป็น surrogate marker เทคนิคการฟอกเลือด ให้เป็นไปในทางเดียวกันเพื่อสามารถได้ข้อสรุปในการนำไปใช้ในขนาดที่ถูกต้อง

สุดท้ายแล้วพบว่ายังมีหลายประเด็นที่เป็นเหตุผลการันความสำเร็จในการรักษาไตวายฉับพลันจากภาวะติดเชื้อในกระแสโลหิตด้วยการขจัดสารไซโตคายน์ด้วยการฟอกเลือด เช่น

1. ปริมาณของสารไซโตคายน์ที่วัดได้ในเลือดนั้นขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย ได้แก่ ความไวของเครื่องมือตรวจซึ่งใช้หลักของแอนติบอดีจับกับสารไซโตคายน์แล้วจึงแสดงผลออกมาตามแต่วิธีการตรวจนั้นๆ ต้องคำนึงถึงว่าเป็นการวัดส่วนไหนเป็นส่วนที่อยู่ในน้ำเลือดอิสระหรือจับกับสารประกอบในเลือดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนขนาดใหญ่ขึ้น นอกจากนี้การทำงานของไตส่งผลต่อปริมาณสารในเลือดที่ต้องคำนึงถึงด้วยเช่นกัน
2. สิ่งที่วัดได้ในเลือดนั้นเป็นผลสะท้อนภาพรวมของสมดุลร่างกายที่ซับซ้อนระหว่างการกระตุ้นและการยับยั้งสัญญาณไปควบคุมตั้งแต่เซลล์ที่ผลิต ขบวนการสังเคราะห์ การสลายทำให้หมดฤทธิ์ การจับที่อวัยวะเป้าหมาย การแสดงออกของตัวรับที่ผิวเซลล์ในการออกฤทธิ์ รวมทั้งปริมาณที่วัดได้อาจไม่ได้บอกระดับการออกฤทธิ์ ของสารชีวภาพตัวใดตัวหนึ่งโดยตรงเนื่องจากอาจมีปฏิกริยาต้านกันเองก่อนระหว่างสารก่อนการอักเสบและด้านการอักเสบแล้วเกิดผลทางชีวภาพที่แท้จริงตามมา และอีกหลายปัจจัยที่สันนิษฐานว่าอาจมีผลร่วมด้วย เช่น ปัจจัยด้านกรรมพันธุ์ที่ควบคุม ทำให้ระดับและการออกฤทธิ์ ทางชีวภาพของไซโตคายน์ไม่ไปด้วย (101, 102)

3. จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าการควบคุมหรือยับยั้งการทำงานของสารใดสารหนึ่งเพียงตัวเดียวอาจไม่ได้ทำให้อัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วย วยดีซี (103) และปัญหาเรื่องจุดเวลาในการรักษาซ้ำเกินหรือไม่อาจบอกได้เนื่องจากไม่ทราบจุดเวลาเริ่มที่ชัดเจน

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย(Research Design)

Prospective, Randomized controlled trial

3.2 ระเบียบวิธีวิจัย(Research Methodology)

3.2.1 ประชากรเป้าหมาย (Target population)

ผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสโลหิตที่มีภาวะไตวายฉับพลันและได้รับการฟอกเลือดฟอกในหอผู้ป่วยหนัก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

3.2.2 ประชากรที่ใช้ในการศึกษา (Study population)

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยติดเชื้อในกระแสโลหิตตามนิยามของThe Society of Critical Care Medicine 2004 (32) ซึ่งมีภาวะไตวายฉับพลันตามนิยามของ RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, End stage renal disease) ที่ระดับความรุนแรง F (16) และได้รับการฟอกเลือดฟอกประสิทธิผลต่ำต่อเนื่องในหอผู้ป่วยหนัก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

3.2.3 วิธีการสุ่มผู้ป่วยเข้ากลุ่มศึกษา

ใช้วิธีการสุ่มแบบบล็อกขนาด 4 (block of randomization)

3.2.4 เกณฑ์การคัดเลือกเข้าศึกษา

1. ผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 18 ปี
2. ผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสโลหิตตามนิยามของThe Society of Critical Care Medicine (32) ซึ่งมีภาวะไตวายฉับพลันตามนิยามของ RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, End stage renal disease) ที่ระดับความรุนแรง F (16)
3. ผู้ป่วยมีข้อบ่งชี้ซัพพลีเมนต์ข้อใดข้อหนึ่งของการรักษาด้วยเครื่องฟอกเลือดทดแทนบำบัดโดยความเห็นของแพทย์ผู้รักษา ได้แก่ refractory fluid overload, hyperkalemia > 6.5 mEq/L or hyperkalemia with electrocardiographic change, severe metabolic acidosis: pH <7.1, azotemia (blood urea nitrogen >100 mg/dL), clinical significant organ edema in setting of AK, uremia signs: pericarditis, encephalopathy, neuropathy, drugs overdose with dialyzable toxin
4. ผู้ป่วยหรือผู้แทนโดยชอบธรรมที่สามารถให้ความยินยอม

3.2.5 เกณฑ์การคัดออกจากการศึกษา

1. ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะติดเชื้อที่ได้รับการยาปฏิชีวนะหลังเริ่มมีภาวะช็อกนานกว่า 6 ชั่วโมง
2. ผู้ป่วยที่คาดว่าจะไม่สามารถทำการฟอกเลือดได้ครบ 16 ชั่วโมง
3. ผู้ป่วยมีระดับสาร albumin ในเลือดต่ำกว่า 2 กรัมเดซิลิตร

4. ผู้ป่วยตั้งครรรภ์หรือให้นมบุตร
5. ได้รับความรุนแรงของความดันโลหิตมากกว่า 20 ซนิต
6. ผู้ป่วยที่คาดว่าจะเสียชีวิตภายใน 24 ชั่วโมง

3.2.6 การคำนวณขนาดตัวอย่าง

เมื่อกำหนดให้ระดับความเชื่อมั่น α 5 %

$$Z_{\alpha} = Z_{0.05} = 1.96 \text{ (two tail)}$$

$$Z_{\beta} = Z_{0.20} = 0.84 \text{ (80% power)}$$

$$\mu_0 - \mu_1 = 6 \text{ cc/min}$$

$$\text{สูตร } n = 2 \left(\frac{\{Z_{\alpha} + Z_{\beta}\} \sigma}{\mu_0 - \mu_1} \right)^2$$

ค่าอ้างอิงจากการศึกษาของ Filippo M. (104) พบว่า $\sigma = 3.9 \text{ ml/min}$, เนื่องจากยังไม่มี การศึกษาความสัมพันธ์ปริมาณโตสของฟอกเลือดปริมาณไซโตคานย์ L 6 โดยตรงจึงอ้างอิงจากปริมาณ โตสในการศึกษาของ Claudio Ronco (105) ปริมาณโตสในการฟอกเลือดในผู้ป่วย วิกฤตหนักระหว่าง โตสสูง (34.78 cc/kg/hr) แตกต่างกันร้อยละ 43 เมื่อเปรียบเทียบกับโตสต่ำ (19.8 cc/kg/hr) มีอัตราการ รอดชีวิตสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญ ดังนั้น การศึกษาของ จาก Mariano F. (104) พบว่าค่าโตสในการขจัดไซ โตคานย์เฉลี่ย 13.6 cc/min จึงเป็นที่มาของ $\mu_0 - \mu_1 = 5.8 \text{ cc/min}$

เมื่อแทนค่าสูตร พบว่าประชากรที่ใช้ศึกษาในแต่ละกลุ่มจำนวน 7 คน

เนื่องจากในระหว่างการศึกษ ผู้ป่วยอาจเสียชีวิตจึงขอเพิ่มประชากรตัวอย่างร้อยละ 50 นั่นคือ ในการศึกษานี้ควรมีขนาดตัวอย่างที่ทำการศึกษาพร้อมอย่างน้อย 20 คน (กลุ่มละ 10 คน)

3.3 การดำเนินการวิจัย

3.3.1 วิธีวิจัย

ผู้วิจัยจะทบทวนประวัติ การตรวจร่างกายและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ การวินิจฉัย การรักษา ข้อ บังชี้ในการฟอกเลือด เมื่อเข้าเกณฑ์ที่เข้าร่วมการวิจัย ผู้วิจัยให้ข้อมูลสารชี้แจงผู้เข้าร่วมการวิจัยในขณะที่ ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยหนักวิกฤตโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เปิดโอกาสให้ผู้ร่วมการวิจัยได้ทำความเข้าใจ ชักถามข้อสงสัย และตัดสินใจโดยอิสระ เมื่อผู้เข้าร่วมวิจัยตัดสินใจให้ความยินยอมเข้าร่วมใน โครงการวิจัยจึงทำลงนามหนังสือรับรองเข้าร่วมการศึกษาลงจากนั้น ผู้ร่วมวิจัยจะถูกสุ่มแบบบล็อกรandom เพื่อแบ่งผู้ร่วมวิจัยเป็น 2 กลุ่มการศึกษา ดังนี้ กลุ่มทดลองคือกลุ่มที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยตัวกรองที่มีรู กรองขนาดใหญ่พิเศษ Sureflux 150FH ของ Nipro, Osaka, Japan (super-permeable cellulose triacetate membrane) ขนาดพื้นที่ผิว 1.5 ตารางเมตร และกลุ่มควบคุมคือ กลุ่มที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยตัวกรองที่มี

รุกรองขนาดใหญ่ปกติ ELISIO 150H ของ Nipro, Osaka, Japan ขนาดพื้นที่ผิว 1.5 ตารางเมตร โดยทั้งสองกลุ่มได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องฟอกประสิทธิภาพต่ำต่อเนื่อง Fresenius 5008S หรือ 5008

3.3.2 เครื่องมือและวิธีการศึกษา

เครื่องฟอกเลือด : Fresenius 5008S หรือ 5008®

ตัวกรอง (dialyzer) ของ Nipro รุ่น Sureflux 150FH ขนาดพื้นที่ผิว 1.5 ตารางเมตร

ตัวกรอง ของ Nipro รุ่น ELISIO 150H ขนาดพื้นที่ผิว 1.5 ตารางเมตร

อัตราการไหลของเลือด (QB) 200 มิลลิลิตรต่อนาที

อัตราการไหลของน้ำยาไดอะไลซิส (QD) 300 มิลลิลิตรต่อนาที

อัตราการไหลของน้ำทดแทนบริสุทธิ์วิธีออนไลน์หน้าตัวกรอง(predilution) 80 มิลลิลิตรต่อนาที

ระยะเวลาในการฟอกเลือด 6 ชั่วโมง

การฟอกเลือดด้วยวิธี on-line hemodiafiltration โดยเตรียมน้ำยาไดอะไลซิสด้วยวิธีออนไลน์(online) ด้วย bicarbonate proportioning system ใช้น้ำประปาผ่านกระบวนการ reverse osmosis แล้วผสมกับน้ำยาไดอะไลซิสเข้มข้น ปรับส่วนประกอบของน้ำยาไดอะไลซิสเป็นดั่งนี้ซเดียม (135-145 mEqต่อลิตร) โพแทสเซียม (3-4 mEqต่อลิตร) แคลเซียม (2.5-3.5 mEqต่อลิตร) คลอไรด์ (105-110 mEqต่อลิตร) ไบคาร์บอเนต (30-35 mEqต่อลิตร) และ แมกนีเซียม 1.2 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ระยะเวลาในการฟอกเลือด 6 ชั่วโมง ส่วนอัตราการขจัดของน้ำออกจากร่างกายผู้ป่วย (ultrafiltration rate) ปรับตามลักษณะอาการทางคลินิกของผู้ป่วย และสภาพของความดันโลหิตและชีพจรของผู้ป่วย สารต้านการแข็งตัวของเลือด พิจารณาตามความเหมาะสมในผู้ป่วย วยแต่ละราย

3.3.3 ตัวแปรในงานวิจัย

- ระดับ IL-6 ในเลือด
- ระดับ urea ในเลือด
- ระดับ albumin ในเลือด
- ระดับ phosphate ในเลือด
- ระดับ beta2microglobulin ในเลือด
- ระดับ IL-6 ในตัวอย่างน้ำที่ได้จากการฟอกเลือด(effluent)
- ระดับ albumin ในตัวอย่างน้ำที่ได้จากการฟอกเลือด(effluent)

3.3.4 การวัดผล

ในแต่ละครั้ง มีการเก็บตัวอย่างเลือดดังนี้

เก็บเลือดจากสายต่อฟอกเลือดที่สายนำเลือดแดง จำนวน 16 มิลลิลิตรเพื่อส่งตรวจวัดระดับไซโตคายน์ IL-6 beta2microglobulin phosphate urea albumin และค่าผลตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐาน ก่อนทำการฟอกเลือด

เก็บเลือดจากสายนำเลือดแดงก่อนเข้าตัวกรอง จำนวน 4 มิลลิลิตร และสายนำเลือดดำหลังจากออกจากตัวกรอง จำนวน 4 มิลลิลิตร เมื่อทำการฟอกเลือดแล้ว 30 นาที นำเลือดที่ได้ไปแยกเก็บส่วน serum เก็บไว้ในตู้เย็นอุณหภูมิ -20 องศาเซลเซียส

เก็บเลือดจากสายนำเลือดแดงก่อนเข้าตัวกรอง จำนวน 16 มิลลิลิตร หลังการฟอกเลือดครบ 6 ชั่วโมง เพื่อส่งตรวจวัดระดับไซโตไคน์ IL-6 beta2microglobulin phosphate urea และ albumin

โดยตัวอย่างเลือดก่อนฟอกเลือดและหลังฟอกเลือดเมื่อครบ 6 ชั่วโมงจะถูกแบ่งไปตรวจ beta2microglobulin phosphate urea และ albumin จำนวน 8 มิลลิลิตร และอีก 8 มิลลิลิตร จะนำไปปั่นแยกเก็บส่วน serum เก็บไว้ในตู้เย็นอุณหภูมิ -20 องศาเซลเซียส ทำการรวบรวมสารตัวอย่างจำนวนอย่างน้อย 80 ตัวอย่างแล้วจึงตรวจสอบไซโตไคน์ รวมทั้งการเก็บตัวอย่างน้ำยาฟอกเลือดที่ท่อน้ำที่ใช้วิธี fractional dialysate collection method เก็บ 60 มิลลิลิตรต่อชั่วโมงโดยน้ำยาไดอะไลซิสที่แบ่งเก็บวิธีดังกล่าวบรรจุในภาชนะบรรจุแยก โดยที่หลังฟอกเลือดครึ่งชั่วโมงแบ่งเก็บน้ำยาจำนวน 0 มิลลิลิตรก่อนส่วนแรกส่งตรวจ IL-6 และเก็บน้ำยาไดอะไลซิส ต่อในภาชนะเดิมรวมกับน้ำยาไดอะไลซิสที่เหลือเก็บในช่วงแรก เมื่อฟอกเลือดครบ 6 ชั่วโมง ทำการคนน้ำยาไดอะไลซิสที่เก็บได้ทั้งหมดให้ทั่วแล้วนำไปตรวจ IL-6 albumin จำนวน 10 มิลลิลิตร

บันทึกระดับความดันโลหิตก่อนเริ่มฟอกเลือด และทุก 30 นาทีจนถึงสิ้นสุดการฟอกเลือด ติดตามที่ 12 24 และ 48 ชั่วโมง ภายหลังการฟอกเลือดซึ่งวัดด้วยเครื่องวัดความดันโลหิตอัตโนมัติ (automatic oscillometric BP measuring device) วัดที่ต้นแขน โดยวัดสองครั้งห่างกัน นาทีแล้วนำมาหาค่าเฉลี่ยของการวัดสองครั้ง

บันทึกปริมาณไตสยากระดับความดันโลหิตโดยปรับตามความดันโลหิตเฉลี่ยโดยเป้าคือ ระดับค่าความดันโลหิตเฉลี่ยที่มากกว่าหรือเท่ากับ 65 มิลลิเมตรปรอท ตาม GOAL guideline โดยปรับโดยแพทย์ผู้รักษาทุก 30 นาทีหรือเปลี่ยนแปลงความถี่ได้ตามอาการผู้ป่วย

3.4 การรวบรวมข้อมูล (Data Collection)

เก็บข้อมูลจากหอผู้ป่วย วนหนัก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยการเก็บข้อมูลพื้นฐานบันทึกลงในแบบเก็บข้อมูลโดยผู้วิจัย: ประวัติ การตรวจร่างกาย การวินิจฉัย ผลการตรวจเลือดต่างๆ ก่อนการฟอกเลือด ดั่งนี้อายุ เพศ โรคประจำตัว คำวินิจฉัย ตำแหน่งติดเชื้อ เชื้อจุลชีพสาเหตุ ผลการเพาะเชื้อในเลือดและในสิ่งคัดหลั่งที่ตำแหน่งติดเชื้อ ค่าการทำงานของไตเดิม ข้อบ่งชี้ในการฟอกเลือด ระยะเวลาอนโรพยาบาลจนถึงก่อนเข้าร่วมการศึกษา และระยะเวลาตั้งแต่วินิจฉัยภาวะไตวายฉับพลันถึงเวลาที่ได้รับการ SLED-f

ในวันที่ทำ SLED-f จะเก็บข้อมูล ปริมาณปัสสาวะ การใช้เครื่องช่วยหายใจ ปริมาณยากระดับความดันโลหิต ระดับสัญญาณชีพ คะแนน APACHE คะแนน SOFA การทำงานของไต ผลตรวจเลือดทางห้องปฏิบัติการพื้นฐาน

การเก็บข้อมูลระหว่างกษฟอกเลือด ที่ 0.5 และที่ 6 ชั่วโมงหลังฟอกเลือด ดั่งนี้ระดับสัญญาณชีพ ปริมาณยากระดับความดันโลหิต urea phosphate albumin beta2microglobulin และ IL-6 ผลการตรวจระดับสารต่างๆ ในน้ำยาฟอกเลือด ได้แก่ urea phosphate albumin beta2microglobulin และ IL-6

การเก็บข้อมูลหลังการฟอกเลือดที่ 12 24 และ 48 ชั่วโมงหลังการฟอกเลือดระดับสัญญาณชีพ ปริมาณยากระตุ้นความดันโลหิต

หลังจากนั้นติดตามไปจนกว่าจะเกิดอาการทางคลินิกจำหน่ายจากโรงพยาบาลหรือเสียชีวิต ข้อมูลทั้งหมดจะบันทึกลงในแบบเก็บข้อมูลดังกล่าวโดยผู้วิจัยเป็นผู้รวบรวมมีการควบคุมและตรวจสอบคุณภาพของข้อมูลโดย double checking data

3.4.1 เครื่องมือและวิธีการวัดค่าระดับความเข้มข้นIL-6

3.4.1.1 เครื่องมือ

ตัวทดสอบ : MILLIPLEX® MAP IL-6

เครื่องอ่านผลทดสอบ : Luminex® XMAP® Technology (Mullipore Corporation, Billerica, MA U.S.A.) และ Luminex 100™ IS v. 2.3.

3.4.1.2 การเตรียมสาร reagents

1. การเตรียมสาร Antibody-Immobilized Beads

ผสม/ เขย่าสาร beads ในแต่ละ vial ให้เข้ากัน 30 วินาที และวางบน vortex เป็นเวลา 1 นาที จากนั้นดูดน้ำยาในแต่ละ vial bead ปริมาตร 60 ไมโครลิตรลงในขวดเปล่าที่เตรียมไว้สำหรับผสม (mixing bottle) เติมน้ำยา bead diluents ปริมาตร 2.7 มิลลิลิตรให้ได้ปริมาตรรวม 3 มิลลิลิตรและผสมให้เข้ากันด้วย vortex

2. การเตรียมสารละลายควบคุม (quality controls) เจือจางสาร quality control 1 และ 2 ด้วยน้ำกลั่น ปริมาตร 250 ไมโครลิตร ผสม/เขย่าให้เป็นเนื้อเดียวกันด้วย vortex จากนั้นตั้งทิ้งไว้เป็นเวลา 5-10 นาที

3. การเตรียมสารละลาย wash buffer เจือจางสารละลายเข้มข้น 10X wash buffer 30 มิลลิลิตรในน้ำกลั่น 270 มิลลิลิตรเพื่อให้ได้น้ำยา wash buffer 300 มิลลิลิตร

4. การเตรียมสารละลาย serum matrix เจือจางสาร lyophilized serum matrix ในน้ำกลั่น 1 มิลลิลิตร ผสม/เขย่าสารให้ละลายเป็นเนื้อเดียวกัน

5. การเตรียมสารละลาย human cytokine standard ผสมสาร human cytokine standard ในน้ำกลั่น ปริมาตร 250 มิลลิลิตรเพื่อให้ได้ความเข้มข้น 10,000 พิโคกรัม/มิลลิลิตร ผสม/เขย่าสารให้รวมเป็นเนื้อเดียวกันด้วย vortex ใช้สารละลาย human cytokine standard นี้เป็นสารละลายตั้งต้นความเข้มข้น 10,000 พิโคกรัม/มิลลิลิตร

6. การเตรียมสารละลาย working standard เขี่ยหลอดทดลอง polypropylene microfuge tube กำหนดความเข้มข้นเป็น 2,000 400 80 16 และ 3.2 พิโคกรัม/มิลลิลิตร เติมน้ำยา assay buffer ปริมาตร 200 ไมโครลิตรในแต่ละหลอด ใช้ปิเปตดูดสารละลาย human cytokine standard ความเข้มข้น 10,000 พิโคกรัม/มิลลิลิตรที่เตรียมไว้ ปริมาตร 50 ไมโครลิตร ผสมลงในหลอดทดลองที่มีความเข้มข้น 2,000 พิโคกรัม/มิลลิลิตร จากนั้นทำซ้ำที่ความเข้มข้น 400 80 16 และ 3.2 พิโคกรัม

มิลลิลิตร เพื่อให้ได้สารละลายเจือจางในอัตราส่วนลดตามลำดับ ทั้งนี้จะได้สารละลายที่มีความเข้มข้นสูงสุด (high standard) เป็น 10,000 พิโคกรัมมิลลิลิตร และสารละลายที่มีความเข้มข้นต่ำสุด เป็น 3.2 พิโคกรัมมิลลิลิตร อย่างไรก็ตาม ต้องกำหนดให้มีสารละลาย 0 พิโคกรัมมิลลิลิตรเป็น background หรือ zero standard ด้วย

3.3.6.3 การทดสอบ

1. เตรียมสารละลาย assay buffer ปริมาตร 200 ไมโครลิตร ลงในแต่ละหลุม เขย่า 10 นาที ที่อุณหภูมิห้อง แล้วดูดเอาสารละลายออกด้วย vacuum
2. เติมสารละลาย standard หรือ control ปริมาตร 25 ไมโครลิตร ลงในแต่ละหลุม
3. เติมสารละลาย assay buffer ปริมาตร 25 ไมโครลิตร ลงในหลุม background และ sample
4. เติม sample ปริมาตร 25 ไมโครลิตร ลงในหลุม sample แต่ละหลุม
5. เติมสารละลาย matrix ปริมาตร 25 ไมโครลิตร ลงในหลุม background, standard และ control
6. เติมสาร beads ลงในแต่ละหลุม เขย่า incubate overnight ที่อุณหภูมิห้อง 4 องศาเซลเซียส หลังจากนั้นดูดเอาสารละลายออกด้วย vacuum และล้างด้วยสารละลาย wash buffer ปริมาตร 200 ไมโครลิตร จำนวน 2 ครั้ง
7. เติมสารละลาย detection antibody ปริมาตร 25 ไมโครลิตร ลงในแต่ละหลุม เขย่า incubate เป็นเวลา 1 ชั่วโมงที่อุณหภูมิห้อง
8. เติมสารละลาย streptavidin-phycoerythrin ปริมาตร 25 ไมโครลิตร ลงในแต่ละหลุม เขย่า incubate เป็นเวลา 30 นาที ที่อุณหภูมิห้อง หลังจากนั้นดูดเอาสารละลายออกด้วย vacuum และล้างด้วยสารละลาย wash buffer ปริมาตร 200 ไมโครลิตร จำนวน 2 ครั้ง
9. เติมสารละลาย sheath fluid ปริมาตร 150 ไมโครลิตร ลงในแต่ละหลุม เขย่า incubate เป็นเวลา 5 นาที ที่อุณหภูมิห้อง
10. นำ plate เข้าเครื่อง Luminex® เพื่ออ่านผล (ตั้งค่าการอ่านผลที่ปริมาตร 100 ไมโครลิตร และ 50 beads ต่อ bead set) นำค่าระดับ median fluorescent intensity (MFI) ที่ได้เข้าโปรแกรมวิเคราะห์ข้อมูล โดยใช้ weighted 5-parameter logistic หรือ spline curve-fitting method ในการคำนวณความเข้มข้นของสารตัวอย่าง

3.4.1.3 ค่าอ้างอิงระดับความเข้มข้นของ MILLIPLEX® MAP IL-6

- ค่าความน่าเชื่อถือภายนอกของ MILLIPLEX® MAP IL-6 = 8.1%
- ค่าความน่าเชื่อถือภายในของ MILLIPLEX® MAP IL-6 = 11.6%

3.4.1.4 การคำนวณ

- คำนวณค่า clearance rates ของสาร IL-6 ในกระแสเลือดจากสมการ

$$\text{อัตราการขจัดสาร IL-6} = Q_b (C_a - C_v) / C_a \text{ (มิลลิลิตรต่อนาที)}$$

กำหนดให้ C_a = ความเข้มข้นของสารที่วัดได้ที่ตำแหน่ง arterial line (afferent) (พิโคกรัมมิลลิลิตร)

Q_B = อัตราเร็วของสารที่ตำแหน่ง arterial line (มิลลิลิตร/นาที) = blood flow rate (QB)
เมื่อ UF เท่ากับศูนย์

C_v = ความเข้มข้นของสารที่วัดได้ที่ตำแหน่ง venous line (efferent) (พิโคกรัม/มิลลิลิตร)

-คำนวณค่าปริมาณร้อยละการลดลงของสารจากสมการ

$$\text{ปริมาณร้อยละการลดลงของสาร (\%)} = ((C_0 - C_{\text{post}}) / C_0) \times 100$$

กำหนดให้ C_0 = ความเข้มข้นของสารในเลือดก่อนการรักษา (พิโคกรัม/มิลลิลิตร)

C_{post} = ความเข้มข้นของสารในเลือดหลังการรักษา (พิโคกรัม/มิลลิลิตร)

-คำนวณค่าปริมาณ albumin ที่เสียในน้ำ effluent

$$\text{ปริมาณ albumin ที่เสียในน้ำ effluent (กรัม)} = C_{\text{Alb}} (Q_D + Q_{\text{UF}}) \times t$$

กำหนดให้ C_{Alb} = ความเข้มข้นของ albumin ที่วัดได้ในน้ำ effluent (พิโคกรัม/มิลลิลิตร)

Q_D = อัตราการไหลของน้ำยาไดอะไลซิส

Q_{UF} = อัตราการไหลของ ultrafiltrate fluid (มิลลิลิตร/นาที)

$Q_D + Q_{\text{UF}}$ = อัตราการไหลของน้ำ effluent

t = ระยะเวลาในการฟอกเลือด (นาที)

3.5 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data Analysis)

การสรุปข้อมูลที่ ทั่วไป ข้อมูลเชิงปริมาณ นำเสนอรูปสัดส่วน ร้อยละ ค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัย)

การตรวจสอบค่าความผิดปกติของข้อมูลโดยใช้ box graph ดูการแจกแจงของข้อมูลพบว่า มีค่าของสารไซโตไคน์ IL-6 ก่อนฟอกเลือดหนึ่งค่าในกลุ่มการฟอกเลือด HF-SLED-f สูงมากผิดปกติไม่อยู่ในกลุ่มซึ่งในทางสถิติเราเรียกว่า unusual and Influence data ส่งผลต่อผลวิเคราะห์โดยรวม (แผนภูมิภาพที่ 1 ในส่วนภาคผนวก ข) จึงทำการวิเคราะห์ข้อมูลใหม่ภายหลังตัดค่าผิดปกตินี้ออก

การเปรียบเทียบผลการศึกษาลักษณะอัตราการกำจัดสารไซโตไคน์ IL-6 และผลการศึกษารอง ได้แก่ ร้อยละการลดลงของสารในเลือด beta2microglobulin phosphate urea albumin ปริมาณ albumin ที่รั่วในน้ำยา effluent และการเปลี่ยนแปลงของระดับความดันโลหิต การเปลี่ยนแปลงของปริมาณยากระตุ้นความดันโลหิต ระหว่างกลุ่มที่ทำการฟอกด้วยตัวกรองขนาดใหญ่และกลุ่มที่ทำการฟอกด้วยวิธีใช้ตัวกรองขนาดใหญ่พิเศษ นำมาวิเคราะห์โดยใช้ Wilcoxon-Signed Ranks test กำหนดค่านัยสำคัญทางสถิติที่ 0.05

และค่า cumulative survival rate rates ใช้วิธี Kaplan-Meier

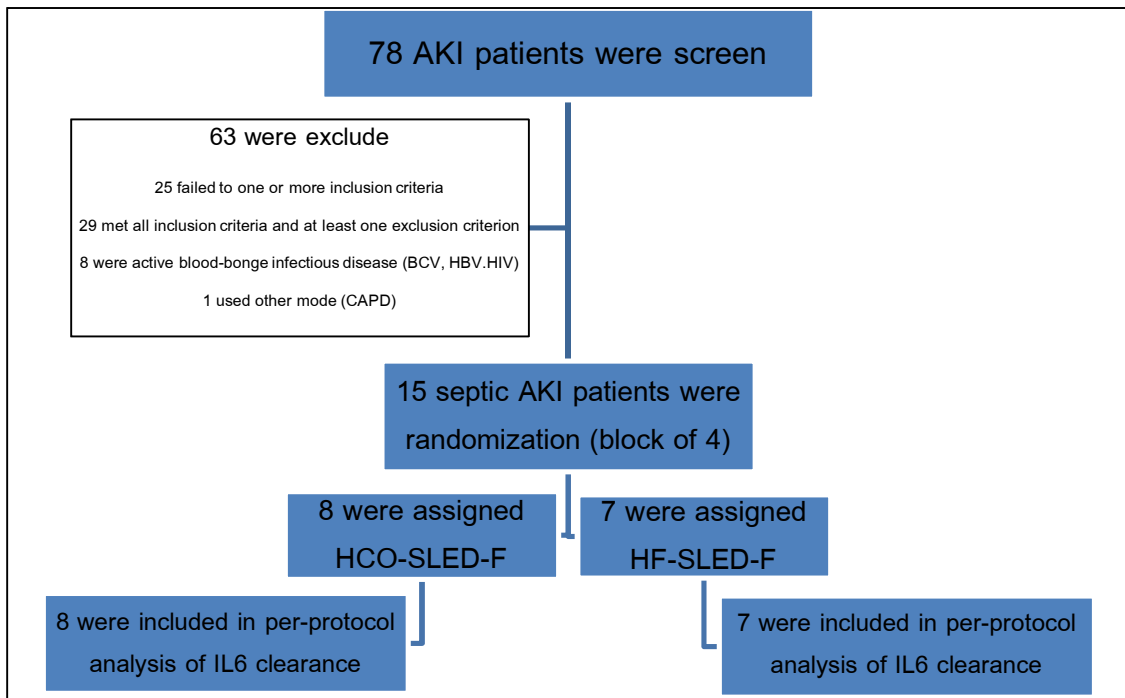
บทที่ 4

ผลการวิจัย

4.1 การคัดเลือกผู้ร่วมการศึกษา

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะไตวายฉับพลันที่มีข้อบ่งชี้การฟอกเลือดจำนวน 78 ราย ระหว่างวันที่ 1 กันยายน พ.ศ. 2554 ถึง 29 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2555 คัดกรองเลือกผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยติดเชื้อในกระแสโลหิต ตามนิยามของ The Society of Critical Care Medicine ร่วมกับภาวะไตวายฉับพลันตามนิยามของ RIFLE ระดับความรุนแรง F (failure) และเลือกตามคุณสมบัติตามเกณฑ์คัดเข้าและคัดออกของการศึกษา ผู้ที่ถูกคัดกรองจำนวน 63 ราย ดังนี้ ถูกคัดออกเนื่องจากไม่ผ่านเกณฑ์คัดเข้าจำนวน 25 ราย มีเกณฑ์คัดออกอย่างน้อย 1 ข้อ จำนวน 29 ราย มีโรคติดเชื้อที่ถ่ายทอดทางเลือดจำนวน 8 รายและใช้การรักษาด้วยวิธีการฟอกเลือดทางหน้าท้อง 1 ราย เหลือผู้ผ่านเกณฑ์เข้าร่วมการศึกษาจำนวน 15 ราย ซึ่งแบ่งกลุ่มด้วยวิธีการสุ่มแบบ block of 4 แบ่งผู้ร่วมการศึกษาเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยsustained low efficiency diafiltration with high cut-off dialyzer (HCO-SLED-f) จำนวน 8 ราย และกลุ่มที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยsustained low efficiency diafiltration with high flux dialyzer (HF-SLED-f) จำนวน 7 ราย (แผนภูมิภาพที่ 4.1)

แผนภูมิภาพที่ 4.1 ขั้นตอนการคัดเลือกแบ่งกลุ่มการศึกษา และติดตามผลการรักษาของผู้ร่วมการศึกษา



4.2 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ร่วมการศึกษา

ข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งสองกลุ่ม(ตารางที่ 4.1) พบว่าในกลุ่ม HCO-SLED-f มีอายุของอายุ 70 ปี (พิสัย 46.5-75.3) ซึ่งน้อยกว่ากลุ่ม HF-SLED-f 85 ปี (พิสัย 65.0-88.0) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.042$) ผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งสองกลุ่มมีโรคประจำตัว ดังนี้โรคเบาหวานร้อยละ 46 โรคหัวใจและหลอดเลือดร้อยละ 13.3 ภาวะไตวายเรื้อรังตั้งแต่ระยะที่ 3 ขึ้นไปร้อยละ 40 ซึ่งสัดส่วนของโรคประจำตัวแต่ละโรคไม่มีความแตกต่างระหว่างสองกลุ่มการศึกษา โดยการทำงานของไตพื้นฐาน 64.9 มล/นาที/1.73 เมตร² (พิสัย 40.6-88.1) ในกลุ่ม HCO-SLED-f กับ 101.9 มล/นาที/1.73 เมตร² (พิสัย 46.9-120.3) ในกลุ่ม HF-SLED-f ซึ่งไม่แตกต่างกันระหว่างสองกลุ่ม ในกลุ่มที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยHCO-SLED-f พบภาวะติดเชื้อมีความรุนแรงร่วมกับพบภาวะทำงานล้มเหลวร่วมด้วย 3 ภาวะ (พิสัย 2-4) ซึ่งน้อยกว่าในกลุ่ม HF-SLED-f พบถึง 4 ภาวะ (พิสัย 3-5) ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ($p=0.042$) พบว่าภาวะที่ทำงานล้มเหลวมากที่สุดในผู้ป่วยในกลุ่มHF-SLED-f คือ การหายใจ ต้องได้รับการรักษาด้วยเครื่องช่วยหายใจร้อยละ 71.4 ซึ่งไปด้วยกันกับสาเหตุของการติดเชื้อเนื่องจากพบว่าส่วนใหญ่ของผู้ป่วยในกลุ่มนี้เกิดจากการติดเชื้อที่ทางเดินหายใจร้อยละ 71.4 ขณะที่ในกลุ่ม HCO-SLED-f พบเพียงร้อยละ 25 เท่านั้น ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีหลักฐานการติดเชื้อยกเว้น 1 รายไม่พบแหล่งติดเชื้อโดยพบว่าผู้ร่วมวิจัยรายนี้มีประวัติ อาการและอาการแสดงอาการ SIRS รวมทั้งมีอาการตอบสนองต่อการให้ยาปฏิชีวนะ โดยไม่สาเหตุอื่นที่อธิบายภาวะนี้ได้จึงสรุปสาเหตุว่าเกิดจากสาเหตุการติดเชื้อ ข้อมูลเกี่ยวกับการติดเชื้อไม่พบความแตกต่างกันระหว่างสองกลุ่มการศึกษา ได้แก่ สัดส่วนผลเพาะเชื้อที่รายงานพบเชื้อจุลชีพก่อโรคจากเลือดและสิ่งคัดหลั่ง ที่ตรวจจากตำแหน่งติดเชื้อชนิดของเชื้อจุลชีพทั้งแกรมบวกและลบเป็นต้น ข้อมูลวันที่ทำการฟอกเลือดSLED-f เช่น เครื่องช่วยหายใจและปริมาณออกซิเจน ปริมาณยากระตุ้นความดันโลหิต ระดับความดันโลหิต คะแนนAPACHE II คะแนน SOFA รวมทั้งผลการตรวจเลือดทางห้องปฏิบัติการไม่พบความแตกต่างระหว่างสองกลุ่มการศึกษา ยกเว้นพบค่าครีตินินสูงกว่าในกลุ่ม HCO-SLED-f อย่างมีนัยสำคัญโดยลักษณะความรุนแรงของโรคของผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งสองกลุ่มแสดงให้เห็นจากคะแนนความรุนแรง APACHE และ SOFA ก่อนทำการฟอกเลือด คือ 22.3 คะแนน (พิสัย 20.1-29.4) และ 9 คะแนน (พิสัย 6-13.8) ในกลุ่ม HCO-SLED-f กับ 27.5 คะแนน (พิสัย 23-30.5) และ 13 คะแนน (พิสัย 12-16) ในกลุ่ม HF-SLED-f ตามลำดับ

ตารางที่ 4.1 ลักษณะข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัยแบ่งตามกลุ่มการศึกษา

Demographic	HCO (n=8)	HF (n=7)	p-value
Age-years	70 (46.5-75.3)	85 (65.0-88.0)	0.042
Sex -no. (%)			
Male	3 (37.5)	6 (85.7)	NS
Female	5 (62.5)	1 (14.3)	NS
Primary treating service -no.(%)			
Medical	6 (75)	5 (71.4)	NS
Surgical	2 (25)	2 (28.6)	NS
Co morbid disease -no.(%)			
DM	4 (50)	3 (42.9)	NS
CKD stage \geq III	3 (37.5)	3 (42.9)	NS
Coronary artery disease	1 (12.5)	1 (14.3)	NS
Liver disease	0	1 (14.3)	NS
Hypertension	4 (50)	7 (100)	NS
Source infection -no. (%)			
Catheter	1 (12.5)	2 (28.6)	NS
Gastrointestinal tract	4 (50)	2 (28.6)	NS
Respiratory tract	2 (25)	5 (71.4)	NS
Unknown source	1 (12.5)	0	NS
Positive hemoculture -no. (%)	5 (62.5)	4 (57.1)	NS
Indication dialysis-no. (%)			
Azothemia	4(50)	3(42.9)	NS
Volume overload	3(37.5)	4(57.1)	NS
Hyperkalemia	2(25)	0(0)	NS
Metabolic acidosis	2(25)	0(0)	NS
Renal function before onset AKI			
Serum creatinine -mg/dl	1.19 (0.69-1.36)	0.77 (0.70-1.5)	NS
eGFR by MDRD -ml/min/1.73 m ²	64 (40.6-88.1)	101.9 (46.9-120.3)	NS
Length of stay before randomization -days	6 (2.25-9)	27 (25-36)	0.011
More than one session of IHD or >24 hr of CRRT before randomization -no. (%)	3 (37.5)	5 (71.4)	NS

ตารางที่ 4.1 (ต่อ) ลักษณะข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัยแบ่งตามกลุ่มการศึกษา

Demographic	HCO (n=8)	HF (n=7)	p-value
Characteristic on the study day			
APACHE II score	22.3 (20.1-29.4)	27.5 (23-30.5)	NS
SOFA score	9 (6-13.8)	13 (12-16)	NS
Number organ failure –no.	3 (2-4)	4 (3-5)	0.042
Mechanical ventilation –no. (%)	3 (37.5)	7 (100)	0.026
PaO ₂ /FiO ₂ ratio –mmHg	264.5 (171.5-428.3)	256.3 (164.0-375.6)	NS
On norepinepine No.(%)	2 (25)	2(28.6)	NS
Urine output –cc/day	450 (8-1837)	600 (110-1000)	NS
Mean arterial blood pressure –mmHg	91(77.0-102.3)	96 (69.0-101.0)	NS
Systolic blood pressure –mmHg	140 (118.8-161.3)	135 (127.0-151.0)	NS
Diastolic blood pressure–mmHg	70 (60-81.5)	67 (47.0-85.0)	NS
Laboratory			
BUN –mmol/L	87.5 (63.3-93.8)	79.0 (68.0-111.0)	NS
Creatinine –mg/dl	6.8 (4.5-9.2)	3.9 (3.3-4.6)	0.015
Albumin –g/dl	2.8 (2.4-3.0)	2.9 (2.8-3.3)	NS
Total bilirubin–mg/dl	0.5 (0.4-9.6)	3.1 (2.6-5.8)	NS
Arterial pH–mmHg	7.43 (7.30-7.46)	7.45 (7.36-7.47)	NS

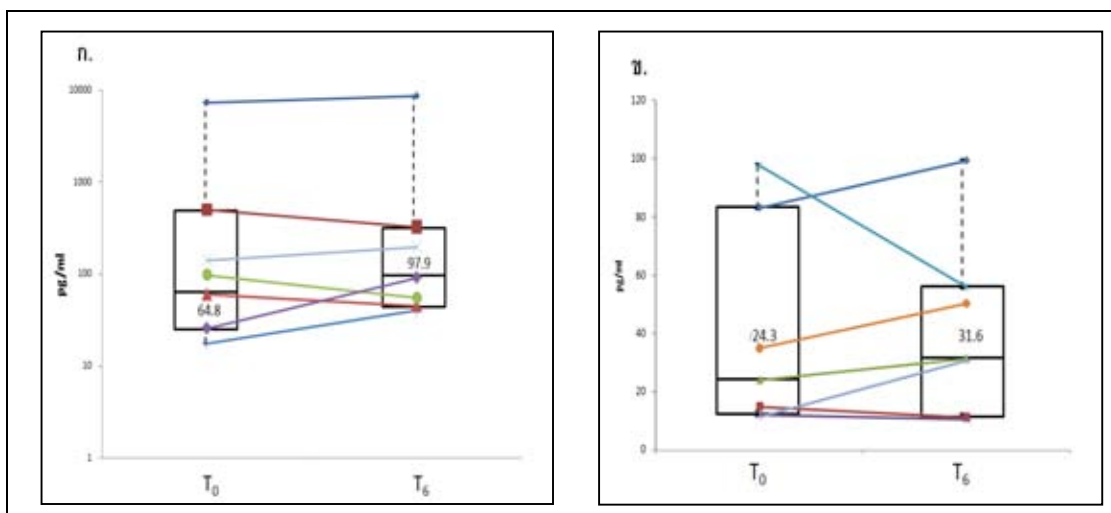
APACHE II, Acute Physiology And Chronic Health Evaluation version II; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment; MDRD, Modification of Diet in Renal Disease; NS, Non significant statistic

4.3 ผลการศึกษา

4.3.1 การขจัดสารไซโตคัยน์ interleukin-6 (IL-6)

จากข้อมูลทั้งหมดที่นำมาวิเคราะห์ พบว่าระดับสารไซโตคัยน์ IL-6 ที่เวลาก่อนการฟอกเลือด (T₀) ในกลุ่ม HCO-SLED-f 24.3 พิโคกรัม/มิลลิลิตร (พิสัย 12.3-83.4) เมื่อเปรียบเทียบกับ HF- SLED-f 64.8 พิโคกรัม/มิลลิลิตร (พิสัย 23.9-233.0) และระดับสารไซโตคัยน์ IL-6 หลังการฟอกเลือดที่ 6 ชั่วโมง (T₆) ในกลุ่ม HCO-SLED-f 31.6 พิโคกรัม/มิลลิลิตร (พิสัย 11.4-56.1) เมื่อเปรียบเทียบกับ HF- SLED-f 97.9 พิโคกรัม/มิลลิลิตร (พิสัย 44.0-229.3) พบว่าระดับสารไซโตคัยน์ IL-6 ทั้งสองเวลาไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (T₀; p=0.153, T₆; p=0.063) (แผนภูมิกราฟที่ 4.1) ภายหลังจากฟอกเลือดพบว่าอัตราการ

ขจัดสารไซโตคายน IL-6 ในเลือด (plasma clearance) ไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่ม HCO-SLED-f 71.5 มิลลิตรต่อนาที (พิสัย 13.5-106.8) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่ม HF-SLED-f 4.3 มิลลิตรต่อนาที (พิสัย (-37.2)-46.4)($p=0.064$) แต่พบว่าการตรวจวัดระดับสารไซโตคายน IL-6 ในน้ำยาไดอะไลซิส (dialysate clearance) ทั้งหมดมีเพียง 3 รายเท่านั้นที่ตรวจวัดขึ้น จึงไม่ได้ทำการวิเคราะห์ในส่วนนี้



แผนภูมิกราฟที่ 4.1 ปริมาณสารไซโตคายน IL-6 ในเลือดตามระยะเวลาการฟอกเลือด HCO-SLED-f (ภาพ ก) ปริมาณสารไซโตคายน IL-6 ในเลือดตามระยะเวลาการฟอกเลือด HF-SLED-f (ภาพ ข)

	Plasma clearance (cc/min)		
	HCO-SLED-f	HF-SLED-f	<i>p-value</i>
IL-6	71.5 (range, 3.7-106.7)	-3.0 (range, (-43.5)-46.4)	0.064

ตารางที่ 4.2 อัตราการขจัดของสารไซโตคายน IL-6 ในเลือด แบ่งตามกลุ่มการศึกษา

Outcome	HCO-SLED-f	HF-SLED-f	<i>p-value</i>
Absolute change of plasma IL-6 (pg/ml)	-7.2 (range, (-16.3)-3.6)	-33.1 (range, (-66.1)-15.6)	0.142
Percentage of IL-6 reduction (%)	-19.6 (range, (-44.2)-23.8)	-38.5 (range, (-129.6)-25.6)	0.565

ตารางที่ 4.3 การเปลี่ยนแปลงของสารไซโตคายน IL-6 ในเลือดภายหลังการฟอกเลือด SLED-f แบ่งตามกลุ่มการศึกษา

เช่นกันการเปลี่ยนแปลงของระดับสารไซโตคายน์ IL-6 ในเลือดที่จกาคำนวณจากผลต่างระหว่างก่อนและหลังฟอกเลือด (absolute change of plasma IL-6) ในกลุ่ม HCO-SLED-f -7.2 พิโคกรัมมิลลิลิตร (พิสัย(-16.3)-3.6) และในกลุ่ม HF-SLED-f -33.1 พิโคกรัมมิลลิลิตร (พิสัย(-66.1)-15.6) และปริมาณร้อยละการลดลงของสารไซโตคายน์ IL-6 ในเลือดเมื่อเทียบกับระดับสารตั้งต้น (percentage of IL-6 reduction) ในกลุ่ม HCO-SLED-f ร้อยละ -19.6 (พิสัย(-44.2)-23.8) และในกลุ่ม HF-SLED-f ร้อยละ -38.5 (พิสัย(-129.6)-25.6) ซึ่งพบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างสองกลุ่มนี้ (ตารางที่ 4.3)

ภายหลังตรวจสอบความน่าเชื่อถือของข้อมูลโดย Cronbach's Alpha. พบว่ามี unusual and Influence data ของค่า IL-6 ก่อนการฟอกเลือด (แผนภูมิภาพที่ 1 ในส่วนภาคผนวก ข) หลังการตัดค่านี้แล้วทำการวิเคราะห์ผลใหม่ พบว่าการขจัดสารไซโตคายน์ IL-6 ระหว่างสองกลุ่มการศึกษาเป็นดังนี้คือ การฟอกเลือดในกลุ่ม HCO-SLED-f มีอัตราการขจัดสารไซโตคายน์ IL-6 ในเลือด (plasma clearance) 71.5 มิลลิลิตรต่อนาที (พิสัย 3.7-106.7) มากกว่ากลุ่ม HF-SLED-f -14.3 มิลลิลิตรต่อนาที (พิสัย(-52)-14.8) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.046$) (ตารางที่ 4.4) แต่อย่างไรก็ตามกลับไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของการเปลี่ยนแปลงของระดับสารไซโตคายน์ IL-6 ในเลือดไม่ว่าจะโดยวิธีคำนวณจากผลต่างระหว่างก่อนและหลังฟอกเลือด (absolute change of plasma IL-6) คือ ในกลุ่ม HCO-SLED-f -7.2 พิโคกรัมมิลลิลิตร (พิสัย(-16.3)-3.6) และในกลุ่ม HF-SLED-f -28.0 พิโคกรัมมิลลิลิตร (พิสัย(-57.8)-56.7) ($p=0.253$) หรือปริมาณร้อยละการลดลงของสาร IL-6 ในเลือดเมื่อเทียบกับระดับสารตั้งต้น (percentage of IL-6 reduction) คือ ในกลุ่ม HCO-SLED-f ร้อยละ -19.6 (พิสัย(-44.2)-23.8) และ ในกลุ่ม HF-SLED-f ร้อยละ -44.8 (พิสัย(-161.0)-28.2) ($p=0.475$)

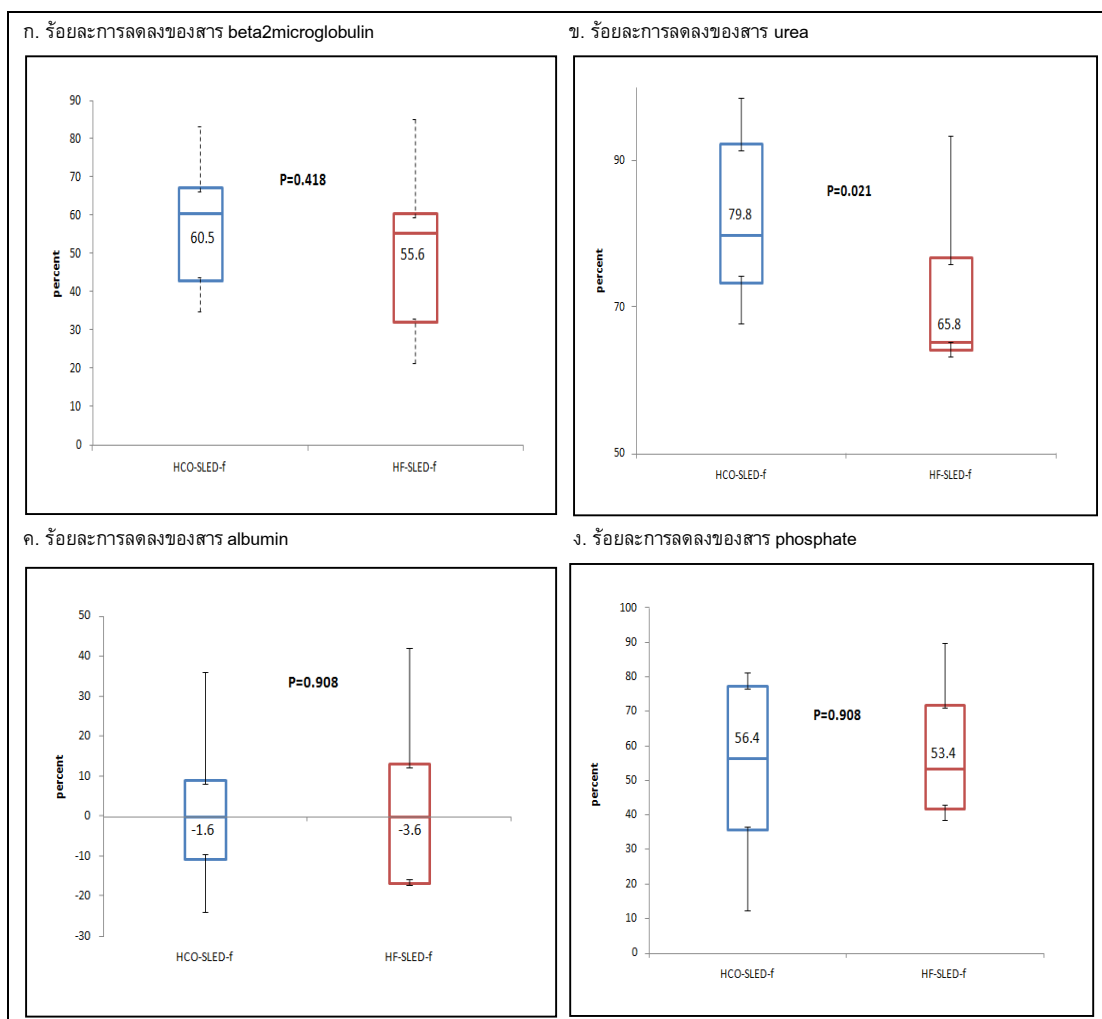
	plasma clearance (cc/min)		
	HCO-SLED-f	HF-SLED-f	<i>p-value</i>
IL-6	71.5 (range, 3.7-106.7)	-14.3 (range, (-52)-14.8)	0.046

ตารางที่ 4.4 อัตราการขจัดของสารไซโตคายน์ IL-6 ในเลือดภายหลังตัดค่าผิดปกติออกแบ่งตามกลุ่มการศึกษา

4.3.2 การเปลี่ยนแปลงของ beta2microglobulin phosphate urea และ albumin ในเลือด

ในกลุ่ม HCO-SLED-f พบว่าปริมาณร้อยละการลดลงของสาร beta2microglobulin และ phosphate ไม่แตกต่างกับกลุ่ม HF-SLED-f มีเพียงสาร urea เท่านั้นที่พบว่าเป็นในกลุ่ม HCO-SLED-f ค่าร้อยละการลดลง 79.8 (พิสัย 73.3-92.3) สูงกว่าในกลุ่ม HF-SLED-f 65.2 (พิสัย 64.2-76.8) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.021$) (แผนภูมิกราฟที่ 4.2) ในขณะที่มีการเสีย albumin ในน้ำยาไดอะไลซิสในกลุ่ม HCO-SLED-f 4.72

กรัม (พิสัย 3.5-5.8) ซึ่งมากกว่ากลุ่ม HF-SLED-f ที่เสีย albumin น้อยมากจำนวน 0 กรัม (พิสัย 0-0.11) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ($p=0.01$) แต่อย่างไรเมื่อติดตามวัดระดับสารอัลบูมินในเลือดพบว่าร้อยละการลดลงของ albumin ภายหลังการฟอกเลือด SLED-f ระหว่างสองกลุ่มไม่แตกต่างกันในกลุ่ม HCO-SLED-f ร้อยละ -1.6 (พิสัย (-10.6)-11.4) และ ในกลุ่ม HF-SLED-f ร้อยละ -3.6 (พิสัย (-16.7)-15.8)

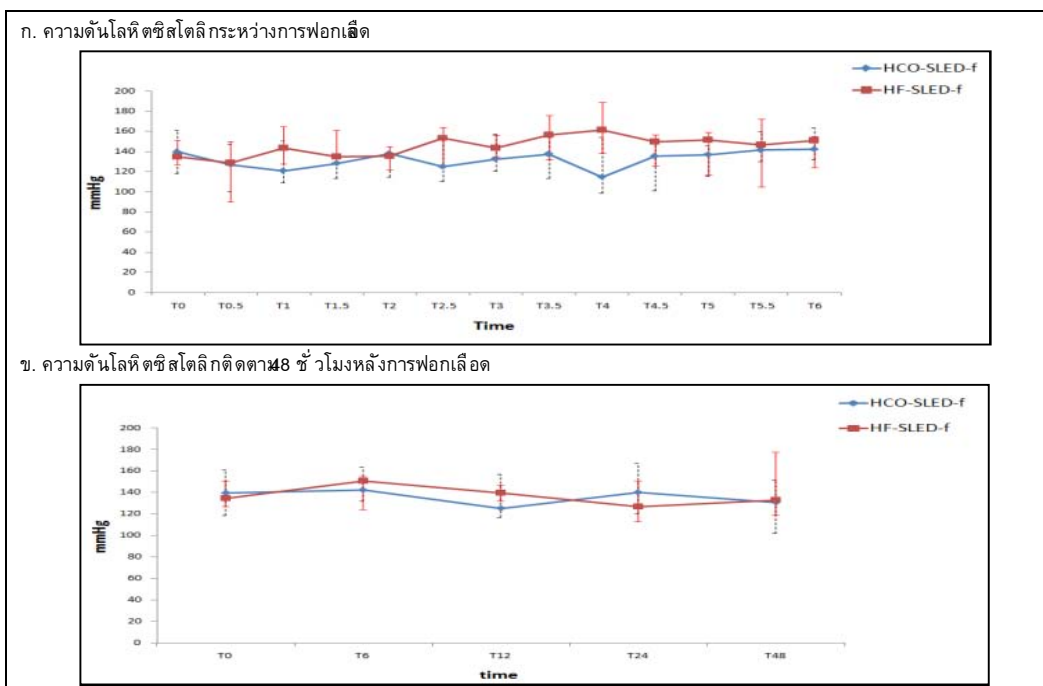


แผนภูมิกราฟที่ 4.2 การเปลี่ยนแปลงของสาร beta2microglobulin (ก), urea (ข), albumin (ค) และ phosphate (ง) ในเลือดภายหลังการฟอกเลือด SLED-f แบ่งตามกลุ่มการศึกษา

4.2.3 การเปลี่ยนแปลงของระดับความดันโลหิตระหว่างการฟอกเลือดและติดตาม 48 ชั่วโมงหลังการฟอกเลือด

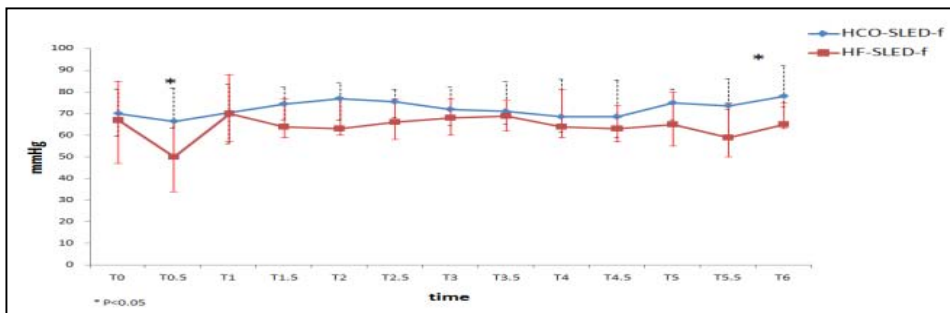
ก่อนการฟอกเลือด SLED-f พบว่า ความดันโลหิตซิสโตลิก(systolic blood pressure, sBP) 140 มิลลิเมตรปรอท (พิสัย 118.8- 161.3) และ 135 มิลลิเมตรปรอท (พิสัย 127- 151) ความดันไดแอสโตลิก

(diastolic blood pressure, dBp) 70 มิลลิเมตรปรอท (พิสัย 59.5-81.5) และ 67 มิลลิเมตรปรอท (47-85), ความดันโลหิตเฉลี่ย (mean arterial blood pressure, mABP) 91 มิลลิเมตรปรอท (พิสัย 77-102.3) และ 96 มิลลิเมตรปรอท (พิสัย 69-101) ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มฟอกเลือด HCO-SLED-f และ HF-SLED-f ตามลำดับ โดยพบว่าที่หลังการฟอกเลือด 6 ชั่วโมง ในกลุ่ม HCO-SLED-f ความดันโลหิตไดแอสโตลิก 78 (พิสัย 73-92.3) สูงกว่ากลุ่ม HF-SLED-f 65 (พิสัย 63-75) มิลลิเมตรปรอท ($p=0.032$) และเช่นกันติดตามไปที่ 24 ชั่วโมง กลุ่ม HCO-SLED-f ความดันไดแอสโตลิก 74 (พิสัย 68.5-83.5) สูงกว่า HF-SLED-f 59 (พิสัย 53-69) มิลลิเมตรปรอท ($p=0.036$) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งสองเวลาดังกล่าวส่วนความดันโลหิตซิสโตลิกและความดันเฉลี่ยที่ภายหลังการฟอกเลือด 6 ชั่วโมง รวมทั้งที่ติดตามไปถึง 48 ชั่วโมงพบว่าทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ **แผนภูมิกราฟที่ 4.3-4.5** โดยพบอุบัติการณ์ของความดันโลหิตต่ำขณะฟอกเลือด HCO-SLED-f ร้อยละ 50 และ HF-SLED-f ร้อยละ 42.3 ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างสองกลุ่ม ถึงแม้ว่าจะมีอัตราการดิ่งน้ำขณะฟอกเลือดแตกต่างกัน คือ ในกลุ่ม HCO-SLED-f 200 มิลลิลิตร (พิสัย 0-2,025) ในกลุ่ม HF-SLED-f 2,400 มิลลิลิตร (พิสัย 1,900-3,400) ($p=0.048$)

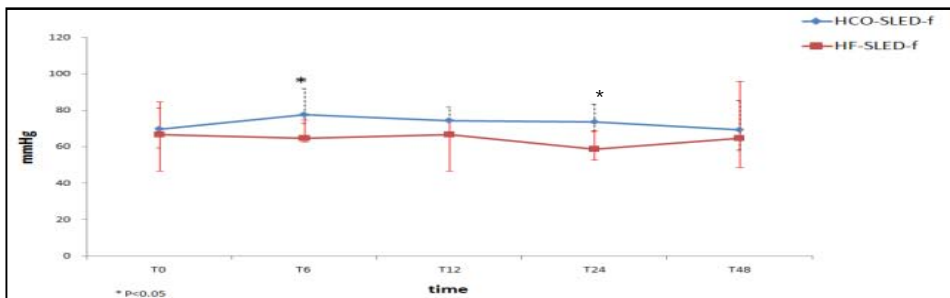


แผนภูมิกราฟที่ 4.3 การเปลี่ยนแปลงของระดับความดันโลหิตซิสโตลิกระหว่างการฟอกเลือดและติดตาม 48 ชั่วโมงหลังการฟอกเลือด SLED-f แบ่งตามกลุ่มการศึกษา

ก. ความดันโลหิตไดแอสโตลิกระหว่างการฟอกเลือด

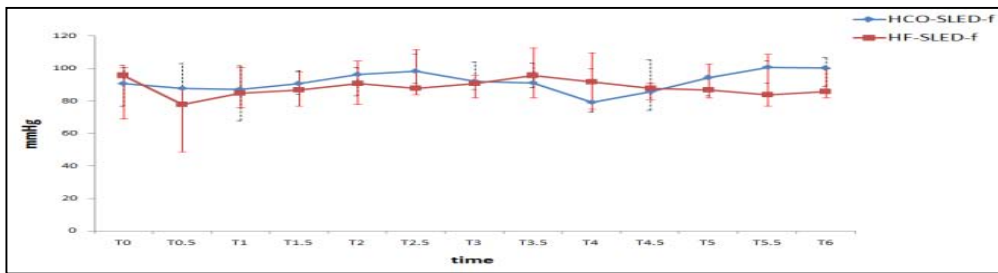


ง. ความดันโลหิตไดแอสโตลิกติดตาม 48 ชั่วโมงหลังการฟอกเลือด

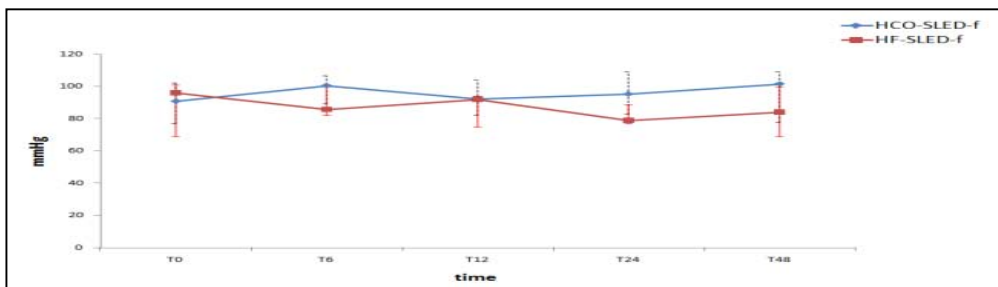


แผนภูมิกราฟที่ 4.4 การเปลี่ยนแปลงของระดับความดันโลหิตไดแอสโตลิกระหว่างการฟอกเลือดและติดตาม 48 ชั่วโมงหลังการฟอกเลือด SLED-f แบ่งตามกลุ่มการศึกษา

จ. ความดันโลหิตเฉลี่ยระหว่างการฟอกเลือด



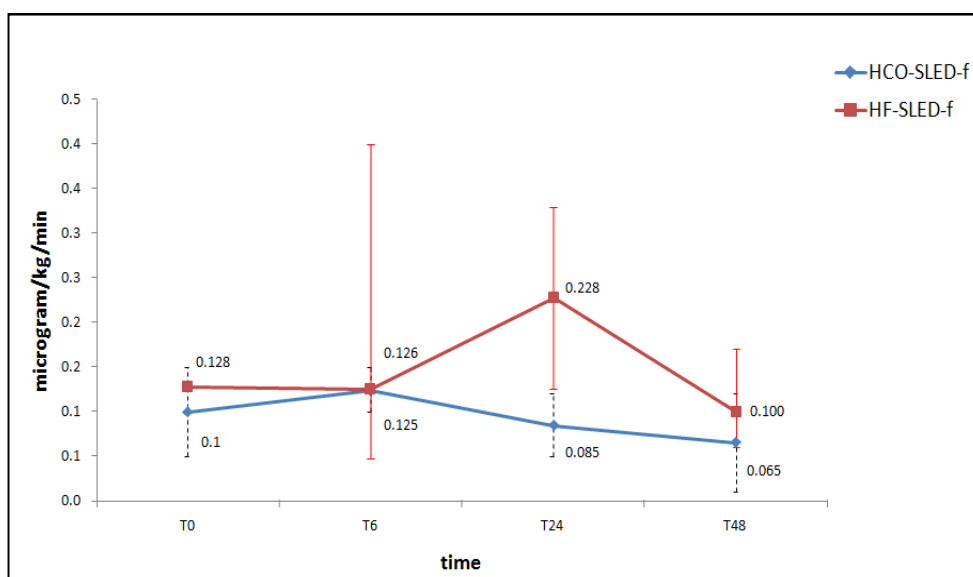
ฉ. ความดันโลหิตเฉลี่ยติดตาม 48 ชั่วโมงหลังการฟอกเลือด



แผนภูมิกราฟที่ 4.5 การเปลี่ยนแปลงของระดับความดันโลหิตเฉลี่ยระหว่างการฟอกเลือดและติดตาม 48 ชั่วโมงหลังการฟอกเลือด SLED-f แบ่งตามกลุ่มการศึกษา

4.2.4 การเปลี่ยนแปลงของปริมาณยากระตุ้นความดันโลหิต

จากผู้ป่วยที่ร่วมการศึกษาทั้งหมดพบว่าในแต่ละกลุ่มการศึกษา มีกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยากระตุ้นความดันโลหิต (levophed) ก่อนทำการฟอกเลือดโดยปริมาณยาที่ได้รับไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างสองกลุ่ม ทั้งที่เวลาก่อนฟอกที่ 6 ชั่วโมง และ ที่ติดตามจนถึง 48 ชั่วโมงหลังการฟอกเลือด (แผนภูมิกราฟที่ 4.6)

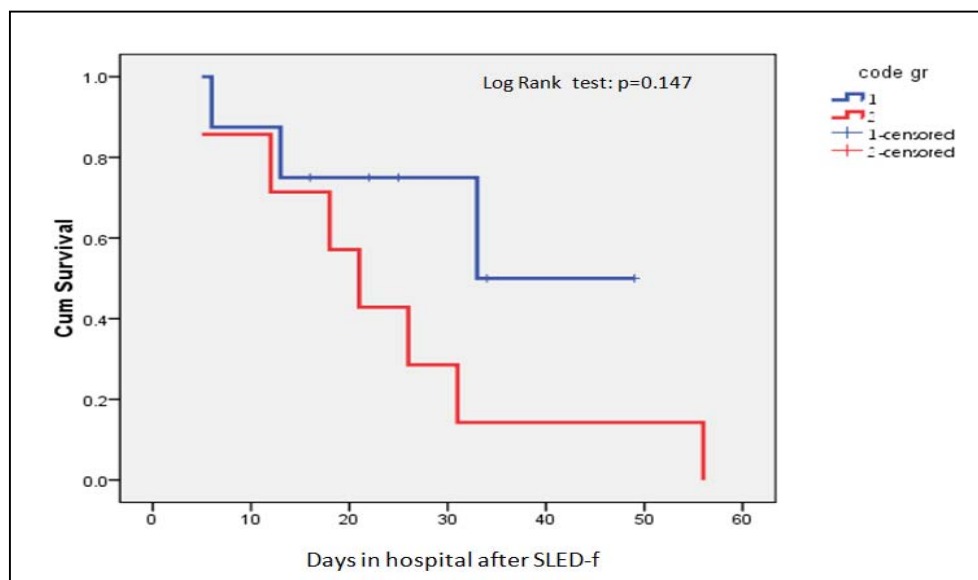


แผนภูมิกราฟที่ 4.6 การเปลี่ยนแปลงของปริมาณยากระตุ้นความดันโลหิตระหว่างการฟอกเลือดและติดตาม 48 ชั่วโมงหลังการฟอกเลือด SLED-f แบ่งตามกลุ่มการศึกษา

4.2.5 การฟื้นตัวของการทำงานของไต (recovery of renal function), อัตราการรอดชีวิตที่ 28 วัน (28 day survival rate), อัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาล (the hospital mortality rate)

ผู้ป่วยที่รอดชีวิตที่ 28 วัน หลังเข้าร่วมการศึกษามีจำนวนร้อยละ 75 ในกลุ่มที่ได้รับการฟอกเลือด HCO-SLED-f และ จำนวนร้อยละ 28.6 ในกลุ่ม HF-SLED-f แต่หากพิจารณาอัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาลพบว่า ในกลุ่ม HF-SLED-f จำนวนร้อยละ 100 โดยระยะเวลาการรอดชีวิตนับจากวันที่เข้าร่วมการศึกษายู่ระหว่าง 6-49 วัน แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับกลุ่ม HCO-SLED-f ซึ่งพบร้อยละ 37.5 ระยะเวลาระหว่าง 5-56 วัน (กราฟภาพที่ 4.7) ผู้ป่วยติดเชื้อมีในกระแสโลหิตร่วมกับภาวะไตวายที่รอดชีวิตในการศึกษานี้มีเพียง 5 ราย ซึ่งพบเฉพาะในกลุ่ม HCO-SLED-f โดยพบว่า 4 รายมีการฟื้นตัวของการทำงานของไตไม่สมบูรณ์ดำเนินเข้าสู่ภาวะไตวายเรื้อรังระยะที่ 4-5 และ 1 รายไม่พบการฟื้นตัวของการทำงานของไตดำเนินเข้าสู่ไตวายเรื้อรังระยะ

พอกเลือด (ค่าการทำงานของไตพื้นฐาน 64 มล./นาที/ 1.73 เมตร²) แต่ไม่พบผู้ป่วย วยรายใดที่การทำงานของไต กลับสู่ระดับพื้นฐานเดิมของผู้ป่วย



แผนภูมิกราฟที่ 4.7 จำนวนร้อยละสะสมของการรอดชีวิตในโรงพยาบาลตั้งแต่ได้รับการรักษาด้วยไตทดแทน บำบัด SLED-f ของผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสโลหิตร่วมกับภาวะไตวายฉับพลัน แบ่งตามกลุ่มการศึกษา

บทที่ 5

อภิปรายผล และข้อเสนอนี้

5.1 สรุปผลการวิจัย

การฟอกเลือดแบบ sustained low efficiency diafiltration ด้วยตัวกรองที่มีรูใหญ่พิเศษ (high cut-off dialyzer) ในภาวะติดเชื้อในกระแสโลหิตร่วมกับภาวะไตวายฉับพลันจะลดการอักเสบของ interleukin 6 ไม่แตกต่างกับตัวกรองรูใหญ่ปกติ (high flux dialyzer) เนื่องจากการศึกษาขนาดเล็กเราจึงแสดงให้เห็นเพียงแนวโน้ม HCO-SLED-f อาจจะสามารถขจัดสารไซโตไคน์ interleukin 6 ได้มากกว่าเท่านั้น ในขณะที่ไม่พบความแตกต่างในการเสีย albumin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยปริมาณการเสีย albumin ในน้ำยาไดอะไลซิสในกลุ่ม HCO-SLED-f 4.72 กรัม (พิสัย 3.5-5.8) ต่อหนึ่งรอบของการฟอกเลือดนาน 6 ชั่วโมง ซึ่งมากกว่ากลุ่ม HF-SLED-f ที่เสีย albumin น้อยมากจำนวน 0 กรัม (พิสัย 0-0.11) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.01$) แต่อย่างไรก็ตามวัดระดับสารอัลบูมินในเลือดพบว่าร้อยละการลดลงของ albumin ภายหลังการฟอกเลือด SLED-f ระหว่างสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน ในกลุ่ม HCO-SLED-f ร้อยละ 3.6 (พิสัย (-15.8)-16.7) และในกลุ่ม HF-SLED-f ร้อยละ 1.6 (พิสัย (-11.4)-10.6)

5.2 อภิปรายผลการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาวิจัยเปรียบเทียบทางคลินิกติดตามไปข้างหน้าที่ทำการศึกษาเปรียบเทียบการขจัดสารไซโตไคน์ IL-6 ในผู้ป่วย ติดเชื้อในกระแสโลหิตร่วมกับภาวะไตวายฉับพลันด้วยการใช้เทคนิคการฟอกเลือด sustained low efficiency diafiltration ร่วมกับการใช้ตัวกรองที่มีรูกรองขนาดใหญ่พิเศษ high cut-off dialyzer เป็นรายงานแรก ตัวกรองรูใหญ่พิเศษนี้เชื่อว่าสามารถเพิ่มการขจัดสารโมเลกุลที่มีขนาดใหญ่จนถึงประมาณถึง 50-60 กิโลดาลตัน โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อมีการใช้ร่วมกับการฟอกเลือดเทคนิคการแพร่ที่อาศัยหลักของความแตกต่างของความเข้มข้นของเลือดและน้ำยาไดอะไลซิสระหว่างเยื่อตัวกรองทำให้เกิดการแพร่ไปและแพร่กลับได้ โดยหลักการการนำตัวกรองประสิทธิภาพสูงมาใช้ นั้นควรมีการปรับความเร็วของการไหลของเลือดและน้ำยาไดอะไลซิสให้สูงขึ้นกว่าการฟอกเลือดปกติมาตรฐานแต่เนื่องจากจุดประสงค์การฟอกเลือดต้องการขจัดสารไซโตไคน์ IL-6 ซึ่งมีขนาดโมเลกุลขนาดใหญ่กว่าของเสียปกติที่เกิดในภาวะไตวายที่ ทั่วไป คุณสมบัติของสารที่ใหญ่นี้ การเคลื่อนตัวของสารจะช้ากว่านั้นคือการเคลื่อนที่ของโมเลกุลใดๆ แปรผกผันกับขนาดและน้ำหนักของโมเลกุลของโมเลกุลนั้นๆ จึงเป็นเหตุผลที่ตั้งอัตราการไหลของเลือด (BFR) 200 มล/นาที และอัตราการไหลของน้ำยาไดอะไลซิส (DFR) 300 มล/นาที ในการฟอกเลือด SLED-f ของการศึกษานี้ ผลการศึกษาเราพบว่า IL-6 ในเลือดก่อนการฟอกเลือดไม่แตกต่างระหว่างสองกลุ่มการศึกษา ระดับ IL-6 ในเลือดของผู้ป่วยในการศึกษานี้ติดตามเฉพาะช่วงเวลาฟอกเลือดเท่านั้น ไม่ได้เก็บติดตามก่อนและหลังการฟอกเลือด

ซึ่งอาจไม่ใช่เวลาที่มีระดับไซโตคัยน์สูงที่สุดจึงทำให้มีความแตกต่างกับการศึกษาอื่นก่อนหน้านี้นี้ ดังการศึกษาของ Kullum และคณะ (78) ที่ศึกษาเภสัชจลศาสตร์ของสารไซโตคัยน์ IL-6 และความรุนแรงของภาวะติดเชื้อโดยเชื้อดื้อยาปริมาณสารไซโตคัยน์ IL-6 มีความสัมพันธ์ไปในทางเดียวกันกับความรุนแรงของภาวะติดเชื้อโดยพบปริมาณสารไซโตคัยน์ IL-6 ในวันแรกที่มาโรงพยาบาลในกลุ่มที่มีภาวะติดเชื้อรุนแรงเปรียบเทียบกับกลุ่มติดเชื้อไม่รุนแรงหลังจากนั้นปริมาณสารไซโตคัยน์ IL-6 จะลดลงมาในวันต่อมาแต่ยังคงพบสูงในสัปดาห์แรกของการติดเชื้อ นอกจากนี้ยังแสดงให้เห็นว่าปริมาณสารไซโตคัยน์ IL-6 ที่ตอบสนองต่อการติดเชื้อมีความหลากหลายมากพบว่ามีค่าเหลื่อมซ้อนกันระหว่างกลุ่มที่ติดเชื้อรุนแรงและไม่รุนแรงด้วย

จากผลระดับไซโตคัยน์ IL-6 ก่อนการฟอกเลือดเมื่อนำมาตรวจสอบค่าผิดปกติของข้อมูลด้วยวิธีการทางสถิติพบว่าผลของ ระดับไซโตคัยน์ IL-6 ก่อนการฟอกเลือดจากผู้ร่วมการวิจัย 1 ราย (HF 01) มีค่าที่สูงผิดปกติและอยู่ไม่อยู่ในค่าการกระจายของกลุ่มผู้ป่วย ในแต่ละการทดลอง เราเรียกค่าที่ผิดปกตินี้ว่า *unusual* และ *influence data* ซึ่งมีผลให้การวิเคราะห์ทั้งหมดผิดปกติไปด้วย เมื่อทบทวนค่าความผิดปกตินี้พบว่าที่ค่าไซโตคัยน์ของผู้ร่วมการวิจัยรายนี้สูงผิดปกติอาจเป็นเพราะผู้ป่วย รายนี้นอนโรงพยาบาลอยู่นานก่อนถูกคัดเข้าร่วมการศึกษานานที่สุดถึง 3 เดือน ในขณะที่ผู้ร่วมวิจัยที่เหลือมีระยะเวลาระหว่าง 0 ถึง 25 วัน ในระหว่างนี้มีการติดเชื้อแทรกซ้อนในโรงพยาบาลมาตลอดไม่เคยมีระยะเวลาที่หายหรือสามารถหยุดยาปฏิชีวนะได้นานเกินกว่า 48 ชั่วโมง ค่าผิดปกตินี้เองเมื่อเราวิเคราะห์ข้อมูลทั้งหมดทำให้ผลการศึกษาหลัก คือ อัตราการขจัดสารไซโตคัยน์ IL-6 ของระหว่างตัวกรองสองชนิดไม่มีความแตกต่างกัน แต่เมื่อหลังจากที่เราตัดค่าผิดปกตินี้และทำการวิเคราะห์อีกครั้ง พบว่าการฟอกเลือดเทคนิค HCO-SLED-f ระยะเวลา 6 ชั่วโมงมีประสิทธิภาพในการขจัดสารไซโตคัยน์ IL-6 ในเลือดด้วยอัตรา 71.5 มิลลิกรัมต่อนาฬิกา (พิสัย 3.7-106.7) มากกว่าอย่างนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับเทคนิค HF-SLED-f ที่อัตราการขจัดสารไซโตคัยน์ IL-6 -14.3 มิลลิกรัมต่อนาฬิกา (พิสัย 52-14.8) ($p=0.046$) คล้ายกับการศึกษาที่ทำมาก่อนหน้านี้ ซึ่งผู้วิจัยคาดว่าปริมาณสารไซโตคัยน์ IL-6 ที่ขจัดได้มากกว่าจะช่วยให้ร่างกายเกิดปฏิกิริยาการอักเสบลดลง ระดับภูมิคุ้มกันตอบสนองได้ดีขึ้นสามารถกำจัดเชื้อโรคโดยไม่เป็นอันตรายต่อร่างกาย ทำให้มีโอกาสรอดชีวิตสูงขึ้น (100) เนื่องจากยังไม่เคยมีการศึกษาการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษกับเทคนิคการฟอกเลือด SLED-f มาก่อน แต่มีการศึกษาใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษกับเทคนิคที่ต่างกัน ซึ่งทุกเทคนิคพบว่าสามารถเพิ่มการขจัดสารไซโตคัยน์ IL-6 ได้มากขึ้นเหมือนกันแต่อัตราการขจัดแตกต่างกันไป คือ ในการฟอกเลือดแบบต่อเนื่อง 24 ชั่วโมงต่อรอบมีอัตราการขจัดสารไซโตคัยน์ IL-6 36 มล./นาฬิกา (79) ในขณะที่การฟอกเลือดมาตรฐานแบบไม่ต่อเนื่องระยะเวลา 4 ชั่วโมงต่อรอบมีอัตราการขจัดสารไซโตคัยน์ IL-6 14.1 มล./นาฬิกา (80)

ในเทคนิค SLED-f เป็นเทคนิคที่เพิ่มกลไกพาในการขจัดสารโมเลกุลขนาดใหญ่ขึ้นโดยอิงปริมาณโดสที่ทำยิ่งมากขึ้นทำให้การขจัดสารมากขึ้นในการศึกษานี้กำหนดอัตราการไหลของสารนำทดแทนที่ส่วนก่อนตัวกรอง (substitute fluid rates) 4.8 ลิตรต่อชั่วโมงและ อาจมีบางส่วนจาก *internal filtration* ตามคุณสมบัติของ *high permeability* และจากคุณสมบัติของขนาดรูกรองที่แตกต่างกันของทั้งสองตัวกรองที่ใช้ในการศึกษานี้ทำให้มีผลต่อการขจัดของสารต่างกันตามน้ำหนักโมเลกุลไม่ว่าจะเทคนิคใดก็ตาม เราพบว่าความสามารถกรองสาร

ขนาดโมเลกุลระหว่าง 0 ถึง น้อยกว่า 30 กิโลดาลตัน และสารที่ขนาดโมเลกุลใหญ่มากกว่า 60 กิโลดาลตันไม่แตกต่างกัน แต่ถ้าสารที่มีโมเลกุลระหว่าง 30 ถึง 60 กิโลดาลตันการกรองในรูกรองใหญ่พิเศษควรมากกว่าแต่ในทางปฏิบัติเองอาจกรองสารขนาดโมเลกุลได้น้อยกว่านั้น เนื่องจากรูกรองอาจมีการอุดตันระหว่างทำการฟอกเลือดจากก้อนเลือดหรือจากสารโปรตีนในเลือด นอกจากนี้ผลลัพธ์ของขนาดรูกรองที่ใหญ่ขึ้นมีผลต่อการปริมาณการขจัดของสารโมเลกุลเดียวกันเพิ่มขึ้นไม่ว่าจะโดยกลไกการแพร่หรือการพาเมื่อเปรียบเทียบกับรูกรองที่เล็กกว่า โดยพบว่ามีผลต่อกลไกการแพร่มากกว่าการพา (106) จากผลรวมของทั้งการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษร่วมกับการฟอกเลือดเทคนิค SLED-f ทำให้อัตราการขจัดสารไซโตคายน์ IL-6 ในกลุ่ม HCO-SLED-f ได้มากกว่ากลุ่ม HF-SLED-f อย่างมีนัยสำคัญ แต่อย่างไรก็ตามกลับไม่พบความแตกต่างของการเปลี่ยนแปลงของสารไซโตคายน์ IL-6 ในเลือดทั้งสองกลุ่มการศึกษาทั้งร้อยละการเปลี่ยนแปลงและความแตกต่างระหว่างก่อนและหลังฟอกเลือดเทคนิค SLED-f เหมือนอัตราการขจัดสารไซโตคายน์ IL-6 ในเลือดและภายหลังการฟอกเลือดระดับสารไซโตคายน์ IL-6 ในเลือดไม่ต่ำกว่าก่อนฟอกเลือดผู้วิจัยสันนิษฐานว่าในขณะที่ทำการฟอกเลือดนั้นมีการสร้างสารไซโตคายน์ IL-6 อยู่โดยมีอัตราการสร้างมากกว่าอัตราการขจัดคาดว่าอาจสัมพันธ์กับปัจจัยจากโรคติดเชื้อและผู้ป่วย วัย เช่น ระดับยาปฏิชีวนะในเลือดต่ำเพียงพอในการกำจัดเชื้อโรค การตอบสนองของภูมิคุ้มกันทำงานน้อย ยังไม่สามารถควบคุมแหล่งติดเชื้อหรือสัมพันธ์กับกระบวนการฟอกเลือด เช่น เกิด bioincompatibility หรือ back infiltration อย่างไรก็ตามผู้วิจัยไม่สามารถสรุปได้เนื่องจากไม่ได้มีการติดตามระดับการเพิ่มของสารไซโตคายน์ IL-6 ก่อนและหลังการฟอกเลือดเปรียบเทียบกับระหว่างการฟอกเลือด แต่เชื่อว่าน่าจะเป็นปัจจัยแรกมากกว่าเพราะผู้ป่วย วัยในการศึกษาของเราทั้งสองกลุ่มมีอายุค่อนข้างสูงกว่าการศึกษาตัวกรองรูใหญ่พิเศษก่อนหน้า อายุที่มากทำให้การตอบสนองของภูมิคุ้มกันทำงานได้ไม่ดี ปริมาณการสร้างสารไซโตคายน์จึงน่าจะมากกว่าเช่นกัน อีกทั้งในการศึกษาเราเองก็พบว่าผู้ร่วมวิจัยในกลุ่ม HF-SLED-f ซึ่งมีอายุมากกว่าพบปริมาณสารไซโตคายน์ที่ก่อนฟอกเลือดแนวโน้มสูงกว่าในกลุ่ม HCO-SLED-f

ส่วนปริมาณร้อยละการลดลงของสาร beta2microglobulin (ขนาดโมเลกุล 11.8 กิโลดาลตัน) และ albumin (ขนาดโมเลกุล 68 กิโลดาลตัน) ซึ่งทั้งคู่ถูกขจัดด้วยการพานั้น ไม่มีความแตกต่างระหว่างตัวกรองสองชนิดนี้เป็นไปตามคุณสมบัติของขนาดรูกรองที่กล่าวข้างต้น แต่เราพบเพียงสาร urea ซึ่งเป็นสารขนาดเล็กที่ไม่มีประจุที่ละลายน้ำได้ดีมากจะถูกขจัดได้ดีที่สุดด้วยกลไกการแพร่ โดยที่รูกรองที่ใหญ่ขึ้นมีผลต่อการขจัดด้วยกลไกการแพร่มากกว่าการพา (106) ทำให้ urea ถูกขจัดออกได้มากกว่าด้วยเทคนิค HCO-SLED-f แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับ HF-SLED-f ในขณะที่สาร phosphate ซึ่งเป็นสารขนาดเล็กเช่นเดียวกับ urea แต่ด้วยมีความสามารถในการจับตัวกับโปรตีนในเลือดได้ดี อีกทั้งเป็นสารที่พบในเซลล์มากกว่านอกเซลล์ขจัดสารได้เพิ่มขึ้นเป็นเวลานานมากกว่าเทคนิคหรือขนาดรูกรอง ทำให้อัตราการลดลงของสาร phosphate ระหว่างตัวกรองสองชนิดนี้ไม่แตกต่างกัน ก่อนหน้าในการศึกษาของ Haase และคณะ (80) ทำการศึกษาการฟอกเลือดด้วยตัวกรอง HCO กับเทคนิคการฟอกเลือดมาตรฐานแบบไม่ต่อเนื่องนาน 4 ชั่วโมงพบว่ามีการเสียสาร albumin ในน้ำยาฟอกเลือด 7.7 กรัม ส่วนในเทคนิค SLED-f นาน 6 ชั่วโมง ซึ่งเป็นเทคนิคผสมพบการเสียสาร albumin ในน้ำยาฟอกเลือด 4.72 กรัมแสดงให้เห็นว่าเทคนิคนี้น่าจะมีการเสีย

albumin ในขนาดที่ยอมรับได้โดยอาจให้การทดแทนสารalbumin ด้วย 20% albumin ขนาด 25 มิลลิลิตรก็เพียงพอ

การศึกษานี้ไม่สามารถแสดงความสัมพันธ์ของเทคนิคการฟอกเลือดกับการเปลี่ยนแปลงของความดันโลหิตไดแอสโตลิกที่ดีขึ้นที่ 6 และ 24 ชั่วโมงหลังฟอกเลือดเนื่องจากผู้ร่วมวิจัยในกลุ่มHF-SLED-f อายุมากกว่า HCO-SLED-f อย่างมีนัยสำคัญซึ่งอายุที่มากสัมพันธ์กับการตีบตันและความยืดหยุ่นของหลอดเลือดที่แย่ลง (107, 108) ซึ่งน่าจะเป็นเหตุผลอธิบายความดันไดแอสโตลิกที่ต่ำกว่าที่ 6 ชั่วโมงหลังฟอกเลือดได้ นอกจากนี้ยังแสดงให้เห็นว่าการฟอกเลือดSLED-f เป็นเทคนิคที่สามารถทำได้ผู้ป่วยกลุ่มที่มีภาวะช็อกที่ความรุนแรงไม่มากที่ใช้ยากระตุ้นความดันโลหิตไม่เกิน 1 ชนิด ถึงแม้เกิดความดันโลหิตต่ำขณะฟอกเลือดร้อยละ 42.5-50 โดยส่วนใหญ่เกิดช่วงแรกของการฟอกเลือดเท่านั้น สามารถแก้ไขด้วยการปิด UF ให้สารน้ำ crystalloid และ colloid โดยไม่ต้องหยุดการรักษาก่อนครบกำหนดเวลา

เนื่องจากการรักษาด้วย SLED-f ทำเพียงครั้งเดียวและส่วนใหญ่ไม่ใช้การรักษาครั้งแรก อีกทั้งข้อมูลพื้นฐานของทั้งสองกลุ่มไม่เท่ากันผู้ร่วมวิจัยให้ทั้งสองกลุ่มมีอายุค่อนข้างสูงซึ่งพบว่าสูงกว่าการศึกษาอื่นๆ ก่อนหน้านี้ โดยเฉพาะในกลุ่ม HF-SLED-f ที่สูงกว่ากลุ่ม HCO-SLED-f อย่างมีนัยสำคัญความรุนแรงของการติดเชื้อในกระแสโลหิตร่วมกับภาวะไตวายฉับพลันทั้งสองกลุ่มค่อนข้างสูงดังแสดงให้เห็นจากระคะแนน APACHE และ SOFA ไปด้วยกันกับอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มโดยในกลุ่ม HF-SLED-f ร้อยละ 100 ซึ่งสูงกว่าอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 55 จากค่าคาดคะเนของคะแนน APACHE หรือร้อยละ 80 จากค่าคาดคะเนของคะแนนทำนายสูงสุดของ SOFA มากกว่า 11 (109) และกลุ่ม HCO-SLED-f 37.5 ที่อัตราการเสียชีวิตร้อยละ 40 จากค่าคาดคะเนของคะแนน APACHE หรือร้อยละ 60 จากค่าคาดคะเนของคะแนนทำนายสูงสุดของ SOFA ระหว่าง 8-11 (109) เมื่อวิเคราะห์ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตไม่ได้แสดงในผลการศึกษานี้พบว่า อายุ จำนวนอวัยวะที่ล้มเหลว คะแนน APACHE และ SOFA ก่อนฟอกเลือด SLED-f สัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิต ดังนั้นการศึกษาของเราจึงไม่อาจแสดงผลของการขจัดสารไซโตคายน์จากการฟอกเลือดต่ออัตราการเสียชีวิตได้

สุดท้ายผู้วิจัยเชื่อว่าเทคนิคHCO-SLED-f นี้ยังสามารถขจัดสารไซโตคายน์อื่นนอกเหนือจาก IL-6 ได้แก่ IL-8 (ขนาดโมเลกุล 8 กิโลดาลตัน), TNF- α (ขนาดโมเลกุล 17 กิโลดาลตัน), IL-18 (ขนาดโมเลกุล 18 กิโลดาลตัน), TGF- β (ขนาดโมเลกุล 25 กิโลดาลตัน), INF- γ (ขนาดโมเลกุล 25 กิโลดาลตัน) และ IL-10 (ขนาดโมเลกุล 36 กิโลดาลตัน) หากอิงตามทฤษฎีของ Ronco "peak concentration" แล้วแสดงให้เห็นว่าเทคนิคนี้เป็นการรักษาที่น่าจะตรงกับกลไกการเกิดโรคด้วยกาลดปริมาณสารไซโตคายน์อย่างไม่เจาะจงในช่วงเวลาต่อเนื่อง ซึ่งเชื่อว่าช่วยลดสารสื่อที่สำคัญในกลไกการติดเชื้อในกระแสโลหิต ณ เวลาที่มีปริมาณสารสูงสุด "peak" ที่ร่างกายไม่สามารถควบคุมสมดุลย์ได้ และช่วยประคับประคองภาวะไตวายฉับพลันให้ผ่านระยะวิกฤตและเข้าสู่ระยะฟื้นฟูต่อมา(84, 85) ช่วยลดภาวะแทรกซ้อนและการเสียชีวิตได้ จึงน่าจะเป็นเทคนิคที่ปลอดภัยและมีประสิทธิภาพเหมาะสมในการนำมาใช้ในการรักษาภาวะไตวายฉับพลันจากติดเชื้อในกระแสโลหิตมากไปกว่าแค่บทบาทของไตทดแทนบำบัดในช่วงไตวายฉับพลันอย่างเดียว

5.3 ข้อจำกัดของงานวิจัย

ในการศึกษานี้เป็นเพียงการศึกษาขนาดเล็ก เนื่องจากเป็นโรงพยาบาลในสังกัดโรงเรียนแพทย์ทำให้ผู้ป่วยส่วนหนึ่งอาการหนักมากมีระบบการไหลเวียนโลหิตล้มเหลวรุนแรงต้องใช้ยากระตุ้นความดันโลหิตมากกว่า 1 ชนิดทำให้ถูกคัดออก เป็นเหตุผลให้จำนวนผู้ร่วมวิจัยน้อยทำให้ไม่กระบวนารสู่มในการแบ่งกลุ่มการศึกษาได้ไม่เท่ากันแต่อย่างไรก็ตามสามารถวิเคราะห์ผลการศึกษาลึกได้ เพราะผลการศึกษาลึกคือการเปรียบเทียบการจัดสรรระหว่างเทคนิคฟอกเลือดที่มีปริมาณสารตั้งต้นในทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน แต่จำกัดการวิเคราะห์เปรียบเทียบผลของเทคนิคการฟอกเลือดกับอาการทางคลินิกซึ่งเป็นเพียงผลการศึกษารองเท่านั้น อีกทั้งการฟอกเลือดด้วยวิธีนี้ทำเพียงครั้งเดียวเพราะมีตัวกรองจำกัดไม่สามารถนำมา reused ได้ (ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่สามารถให้สารต้านการแข็งตัวของเลือดได้เพราะมีข้อห้ามและเครื่องฟอกเลือดที่ใช้เทคนิคนี้ได้มีน้อยระยะเวลาของการนำเข้ามาใช้ในโรงพยาบาลมีเพียง 2 เครื่อง)

5.4 ข้อเสนอแนะ

5.4.1 การนำไปใช้ในเชิงปฏิบัติ(Implication for practice)

การศึกษานี้เป็นเพียงหนึ่งการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่าเทคนิคฟอกเลือดSLED-f ในผู้ป่วยไตวายในผู้ป่วยวิกฤตหนักได้อย่างปลอดภัย เนื่องจากในหอผู้ป่วยหนักวิกฤตโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ส่วนใหญ่รักษาภาวะไตวายด้วยเทคนิคการฟอกเลือดต่อเนื่องซึ่งพบว่า มีปัญหาหลายประการ ได้แก่ ปริมาณงานของพยาบาลไอซียูเพิ่มขึ้นตลอด 24 ชั่วโมงในกาผสมและเปลี่ยนน้ำยาทดแทนเฉลี่ย 36 ลิตรต่อวัน หากให้ยาละลายลิ่มเลือดหรือสารป้องกันเลือดแข็งตัวซีเตรทต้องเจาะเลือดติดตามระดับการแข็งตัวของเลือดถี่ การบันทึกปริมาณสารน้ำเข้า-ออกด้วยบุคลากรอาจมีความคลาดเคลื่อนของข้อมูลสูง ซึ่งต้องทำโดยพยาบาลที่ได้รับการฝึกฝนจากปัญหาดังกล่าวทำให้การรักษาผู้ป่วยด้วยการฟอกเลือดต่อเนื่องในแต่ละหอผู้ป่วยจำกัดไม่เกิน 2 รายเป็นเหตุให้ผู้ป่วยบางรายได้รับการรักษาไม่เหมาะสมหรือซ้ำไป ดังนั้นเทคนิคการฟอกเลือดSLED-f เป็นทางเลือกทดแทนที่จะช่วยลดปัญหาดังกล่าวข้างต้นได้ โดยที่รขจัดของเสียและการควบคุมสมดุลนี้ได้ประสิทธิภาพเทียบเท่าไม่แตกต่างกัน ดังแสดงในการศึกษานี้และของMarshall และคณะ (13) โดยพิจารณาใช้ร่วมกับตัวกรองรูใหญ่พิเศษแทนตัวกรองมาตรฐานในกรณีที่มีการติดเชื้อในกระแสโลหิตร่วมกับภาวะไตวายฉับพลันซึ่งจะได้ประโยชน์สูงสุดที่มีความปลอดภัยเป็นการใช้ทรัพยากรอย่างคุ้มค่า แต่อย่างไรก็ตามควรปรับระยะเวลาการฟอกเลือดนานขึ้นเป็น 8-12 ชั่วโมงซึ่งจะช่วยลดการเกิดภาวะความผิดปกติต่ำขณะฟอกเลือดได้เนื่องจากอัตราการดึงปริมาณน้ำออกจากร่างกายช้าลง โดยเริ่มใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษตั้งแต่ครั้งแรกของการฟอกเลือดที่การติดเชื้อยังอยู่ในระยะแรกทำติดต่อกันอย่างน้อย 2-4 ครั้ง ติดต่อกันทุกวันแต่สิ่งที่ต้องระวังคือระบบน้ำควรได้ ultrapure water มีการตรวจเช็คระดับแบคทีเรียและendotoxinอย่างสม่ำเสมอ ถึงแม้จากการศึกษาของเราแสดงให้เห็นว่ามีการเสีย albumin ไม่มากแต่ก็ควรมีการทดแทนสารอัลบูมินอย่างน้อยให้เป็น 20 %albumin 25-

50 มิลลิลิตร ภายหลังจากฟอกเลือด และอาจต้องให้สารฟอสเฟสทดแทนรวมทั้งเกลือแร่บางตัว เช่น zinc ให้แก่ผู้ป่วย วยด้วยโดยเฉพาผู้ป่วย วยที่ต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ

ผู้วิจัยมีความเห็นว่าหากนำเทคนิคการฟอกเลือดHCO-SLED-f ใช้ในทางปฏิบัติได้จริงจะเป็นอีกหนึ่งการรักษาที่จะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพการดูแลผู้ป่วย วยติดเชื้อในกระแสโลหิตที่มีภาวะไตวายฉับพลันระดับได้ดีขึ้น แต่อย่างไรก็ตามยังต้องกาข้อมูลจากการศึกษาที่ใหญ่กว่านี้มาช่วยยืนยันประสิทธิภาพของเทคนิคซึ่งจะเพิ่มความมั่นใจในการนำไปใช้มากขึ้น อีกประเด็นที่ผู้วิจัยแนะนำศึกษาเพิ่มก่อนนำไปใช้จริงคือ เกสัจจุลศาสตร์ของยาปฏิชีวนะขณะฟอกเลือดด้วยHCO-SLED-f เพื่อนำมาปรับยาให้เหมาะสมให้สามารถรักษาระดับยาในเลือดให้ได้ ประสิทธิภาพในการทำลายเชื้อจุลชีพได้ตลอดเวลาเพื่อประโยชน์สูงสุดในการรักษาผู้ป่วย วย

5.4.2 การนำไปใช้ในเชิงงานวิจัยในอนาคต(Implication for further research)

ผลที่ได้จากการศึกษาวิจัยนี้ แสดงให้เห็นว่าการฟอกเลือดด้วยHCO-SLED-f ขจัดสารไซโตคายน์ได้ ซึ่งผู้วิจัยเชื่อว่าจะเป็น surrogate marker บอกรพยากรณ์ของภาวะการติดเชื้อในกระแสโลหิตที่มีภาวะไตวายฉับพลันร่วมด้วย ในการศึกษาไม่ได้ศึกษายืนยันความสัมพันธ์ของไซโตคายน์ในแง่ time-dose exposed ตามทฤษฎี “peak concentration” กับการทำงานของเซลล์เม็ดเลือดขาว และที่สำคัญไม่สามารถแสดงให้เห็นถึงผลการรักษาต่ออัตราการรอดชีวิต หรือลดอัตราการตายในทาลินิก ดังนั้นผู้วิจัยเสนอว่าควรมีการศึกษาเพิ่ม เพื่อให้สามารถตอบคำถามดังกล่าวได้

รายการอ้างอิง

- (1) Bellomo R, Cass A, Cole L, Finfer S, Gallagher M, Lo S, *et al.* Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. **N Engl J Med.** 2009 Oct 22;361(17):1627-38.
- (2) Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ, Chertow GM, Crowley ST, Choudhury D, *et al.* Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. **N Engl J Med.** 2008 Jul 3;359(1):7-20.
- (3) Abosaif NY, Tolba YA, Heap M, Russell J, El Nahas AM. The outcome of acute renal failure in the intensive care unit according to RIFLE: model application, sensitivity, and predictability. **Am J Kidney Dis.** 2005 Dec;46(6):1038-48.
- (4) Neveu H, Kleinknecht D, Brivet F, Loirat P, Landais P. Prognostic factors in acute renal failure due to sepsis. Results of a prospective multicentre study. The French Study Group on Acute Renal Failure. **Nephrol Dial Transplant.** 1996 Feb;11(2):293-9.
- (5) Hoste EA, Schurgers M. Epidemiology of acute kidney injury: how big is the problem? **Crit Care Med.** 2008 Apr;36(4 Suppl):S146-51.
- (6) Morgera S, Klonower D, Rocktaschel J, Haase M, Priem F, Ziemer S, *et al.* TNF-alpha elimination with high cut-off haemofilters: a feasible clinical modality for septic patients? **Nephrol Dial Transplant.** 2003 Jul;18(7):1361-9.
- (7) Casey LC, Balk RA, Bone RC. Plasma cytokine and endotoxin levels correlate with survival in patients with the sepsis syndrome. **Ann Intern Med.** 1993 Oct 15;119(8):771-8.
- (8) Osuchowski MF, Welch K, Siddiqui J, Remick DG. Circulating cytokine/inhibitor profiles reshape the understanding of the SIRS/CARS continuum in sepsis and predict mortality. **J Immunol.** 2006 Aug 1;177(3):1967-74.
- (9) Simmons EM, Himmelfarb J, Sezer MT, Chertow GM, Mehta RL, Paganini EP, *et al.* Plasma cytokine levels predict mortality in patients with acute renal failure. **Kidney Int.** 2004 Apr;65(4):1357-65.
- (10) Dougnac A, Riquelme A, Calvo M, Andresen M, Magedzo A, Eugenin E, *et al.* [Study of cytokines kinetics in severe sepsis and its relationship with mortality and score of organic dysfunction]. **Rev Med Chil.** 2001 Apr;129(4):347-58.
- (11) Haase M, Bellomo R, Baldwin I, Haase-Fielitz A, Fealy N, Davenport P, *et al.* Hemodialysis membrane with a high-molecular-weight cutoff and cytokine levels in sepsis complicated by acute renal failure: a phase 1 randomized trial. **Am J Kidney Dis.** 2007 Aug;50(2):296-304.
- (12) Kumar VA, Craig M, Depner TA, Yeun JY. Extended daily dialysis: A new approach to renal replacement for acute renal failure in the intensive care unit. **Am J Kidney Dis.** 2000 Aug;36(2):294-300.

- (13) Marshall MR, Ma T, Galler D, Rankin AP, Williams AB. Sustained low-efficiency daily diafiltration (SLEDD-f) for critically ill patients requiring renal replacement therapy: towards an adequate therapy. **Nephrol Dial Transplant.** 2004 Apr;19(4):877-84.
- (14) Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Goldsmith D, Davenport P, Cole L, *et al.* Cytokine dialysis: an ex vivo study. **ASAIO J.** 2002 Nov-Dec;48(6):650-3.
- (15) Morgera S, Slowinski T, Melzer C, Sobottke V, Vargas-Hein O, Volk T, *et al.* Renal replacement therapy with high-cutoff hemofilters: Impact of convection and diffusion on cytokine clearances and protein status. **Am J Kidney Dis.** 2004 Mar;43(3):444-53.
- (16) Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, *et al.* Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. **Crit Care.** 2007;11(2):R31.
- (17) Zuk A, Bonventre JV, Brown D, Matlin KS. Polarity, integrin, and extracellular matrix dynamics in the postischemic rat kidney. **Am J Physiol.** 1998 Sep;275(3 Pt 1):C711-31.
- (18) Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV. Acute renal failure. *N Engl J Med.* 1996 May 30;334(22):1448-60.
- (19) Conger J. Hemodynamic factors in acute renal failure. **Adv Ren Replace Ther.** 1997 Apr;4(2 Suppl 1):25-37.
- (20) Kwon O, Hong SM, Ramesh G. Diminished NO generation by injured endothelium and loss of macula densa nNOS may contribute to sustained acute kidney injury after ischemia-reperfusion. **Am J Physiol Renal Physiol.** 2009 Jan;296(1):F25-33.
- (21) Park KM, Chen A, Bonventre JV. Prevention of kidney ischemia/reperfusion-induced functional injury and JNK, p38, and MAPK kinase activation by remote ischemic pretreatment. **J Biol Chem.** 2001 Apr 13;276(15):11870-6.
- (22) Basile DP, Fredrich K, Chelladurai B, Leonard EC, Parrish AR. Renal ischemia reperfusion inhibits VEGF expression and induces ADAMTS-1, a novel VEGF inhibitor. **Am J Physiol Renal Physiol.** 2008 Apr;294(4):F928-36.
- (23) Leemans JC, Stokman G, Claessen N, Rouschop KM, Teske GJ, Kirschning CJ, *et al.* Renal-associated TLR2 mediates ischemia/reperfusion injury in the kidney. **J Clin Invest.** 2005 Oct;115(10):2894-903.
- (24) Pulskens WP, Teske GJ, Butter LM, Roelofs JJ, van der Poll T, Florquin S, *et al.* Toll-like receptor-4 coordinates the innate immune response of the kidney to renal ischemia/reperfusion injury. **PLoS One.** 2008;3(10):e3596.
- (25) Kelly KJ, Williams WW, Jr., Colvin RB, Bonventre JV. Antibody to intercellular adhesion molecule 1 protects the kidney against ischemic injury. **Proc Natl Acad Sci U S A.** 1994 Jan 18;91(2):812-6.

- (26) Kelly KJ, Williams WW, Jr., Colvin RB, Meehan SM, Springer TA, Gutierrez-Ramos JC, *et al.* Intercellular adhesion molecule-1-deficient mice are protected against ischemic renal injury. **J Clin Invest.** 1996 Feb 15;97(4):1056-63.
- (27) Gandolfo MT, Jang HR, Bagnasco SM, Ko GJ, Agreda P, Satpute SR, *et al.* Foxp3+ regulatory T cells participate in repair of ischemic acute kidney injury. **Kidney Int.** 2009 Oct;76(7):717-29.
- (28) Homeister JW, Lucchesi BR. Complement activation and inhibition in myocardial ischemia and reperfusion injury. **Annu Rev Pharmacol Toxicol.** 1994;34:17-40.
- (29) Humphreys BD, Valerius MT, Kobayashi A, Mugford JW, Soeung S, Duffield JS, *et al.* Intrinsic epithelial cells repair the kidney after injury. **Cell Stem Cell.** 2008 Mar 6;2(3):284-91.
- (30) Forbes JM, Hewitson TD, Becker GJ, Jones CL. Ischemic acute renal failure: long-term histology of cell and matrix changes in the rat. **Kidney Int.** 2000 Jun;57(6):2375-85.
- (31) Humphreys BD, Lin SL, Kobayashi A, Hudson TE, Nowlin BT, Bonventre JV, *et al.* Fate tracing reveals the pericyte and not epithelial origin of myofibroblasts in kidney fibrosis. **Am J Pathol.** 2010 Jan;176(1):85-97.
- (32) Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, *et al.* 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. **Crit Care Med.** 2003 Apr;31(4):1250-6.
- (33) Anders HJ. Toll-like receptors and danger signaling in kidney injury. **J Am Soc Nephrol.** 2010 Aug;21(8):1270-4.
- (34) Russell JA. Management of sepsis. **N Engl J Med.** 2006 Oct 19;355(16):1699-713.
- (35) Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. **N Engl J Med.** 2003 Jan 9;348(2):138-50.
- (36) Ertel W, Kremer JP, Kenney J, Steckholzer U, Jarrar D, Trentz O, *et al.* Downregulation of proinflammatory cytokine release in whole blood from septic patients. **Blood.** 1995 Mar 1;85(5):1341-7.
- (37) Hotchkiss RS, Tinsley KW, Swanson PE, Schmiege RE, Jr., Hui JJ, Chang KC, *et al.* Sepsis-induced apoptosis causes progressive profound depletion of B and CD4+ T lymphocytes in humans. **J Immunol.** 2001 Jun 1;166(11):6952-63.
- (38) Meakins JL, Pietsch JB, Bubenick O, Kelly R, Rode H, Gordon J, *et al.* Delayed hypersensitivity: indicator of acquired failure of host defenses in sepsis and trauma. **Ann Surg.** 1977 Sep;186(3):241-50.
- (39) Walker FJ, Sexton PW, Esmon CT. The inhibition of blood coagulation by activated Protein C through the selective inactivation of activated Factor V. **Biochim Biophys Acta.** 1979 Dec 7;571(2):333-42.
- (40) Esmon CT. The protein C pathway. **Chest.** 2003 Sep;124(3 Suppl):26S-32S.

- (41) Joyce DE, Gelbert L, Ciaccia A, DeHoff B, Grinnell BW. Gene expression profile of antithrombotic protein c defines new mechanisms modulating inflammation and apoptosis. **J Biol Chem.** 2001 Apr 6;276(14):11199-203.
- (42) Murakami K, Okajima K, Uchiba M, Johno M, Nakagaki T, Okabe H, *et al.* Activated protein C prevents LPS-induced pulmonary vascular injury by inhibiting cytokine production. **Am J Physiol.** 1997 Feb;272(2 Pt 1):L197-202.
- (43) Esmon CT. Possible involvement of cytokines in diffuse intravascular coagulation and thrombosis. **Baillieres Best Pract Res Clin Haematol.** 1999 Sep;12(3):343-59.
- (44) Lawson CA, Yan SD, Yan SF, Liao H, Zhou YS, Sobel J, *et al.* Monocytes and tissue factor promote thrombosis in a murine model of oxygen deprivation. **J Clin Invest.** 1997 Apr 1;99(7):1729-38.
- (45) Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, Yang H, Botchkina GI, Watkins LR, *et al.* Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. **Nature.** 2000 May 25;405(6785):458-62.
- (46) Altavilla D, Guarini S, Bitto A, Mioni C, Giuliani D, Bigiani A, *et al.* Activation of the cholinergic anti-inflammatory pathway reduces NF-kappaB activation, blunts TNF-alpha production, and protects against splanchnic artery occlusion shock. **Shock.** 2006 May;25(5):500-6.
- (47) Wang H, Yu M, Ochani M, Amella CA, Tanovic M, Susarla S, *et al.* Nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subunit is an essential regulator of inflammation. **Nature.** 2003 Jan 23;421(6921):384-8.
- (48) Wang H, Liao H, Ochani M, Justiniani M, Lin X, Yang L, *et al.* Cholinergic agonists inhibit HMGB1 release and improve survival in experimental sepsis. **Nat Med.** 2004 Nov;10(11):1216-21.
- (49) Tracey KJ. Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway. **J Clin Invest.** 2007 Feb;117(2):289-96.
- (50) Shapiro NI, Schuetz P, Yano K, Sorasaki M, Parikh SM, Jones AE, *et al.* The association of endothelial cell signaling, severity of illness, and organ dysfunction in sepsis. **Crit Care.** 2010;14(5):R182.
- (51) Ricci Z, Ronco C. Pathogenesis of acute kidney injury during sepsis. **Curr Drug Targets.** 2009 Dec;10(12):1179-83.
- (52) Zarjou A, Agarwal A. Sepsis and acute kidney injury. **J Am Soc Nephrol.** 2011 Jun;22(6):999-1006.
- (53) Langenberg C, Bellomo R, May C, Wan L, Egi M, Morgera S. Renal blood flow in sepsis. **Crit Care.** 2005 Aug;9(4):R363-74.
- (54) Bagshaw SM, Langenberg C, Wan L, May CN, Bellomo R. A systematic review of urinary findings in experimental septic acute renal failure. **Crit Care Med.** 2007 Jun;35(6):1592-8.

- (55) Brenner M, Schaer GL, Mallory DL, Suffredini AF, Parrillo JE. Detection of renal blood flow abnormalities in septic and critically ill patients using a newly designed indwelling thermodilution renal vein catheter. **Chest**. 1990 Jul;98(1):170-9.
- (56) Lucas CE, Rector FE, Werner M, Rosenberg IK. Altered renal homeostasis with acute sepsis. Clinical significance. **Arch Surg**. 1973 Apr;106(4):444-9.
- (57) Langenberg C, Wan L, Egi M, May CN, Bellomo R. Renal blood flow in experimental septic acute renal failure. **Kidney Int**. 2006 Jun;69(11):1996-2002.
- (58) Langenberg C, Wan L, Egi M, May CN, Bellomo R. Renal blood flow and function during recovery from experimental septic acute kidney injury. **Intensive Care Med**. 2007 Sep;33(9):1614-8.
- (59) Hotchkiss RS, Swanson PE, Freeman BD, Tinsley KW, Cobb JP, Matuschak GM, *et al*. Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction. **Crit Care Med**. 1999 Jul;27(7):1230-51.
- (60) Langenberg C, Bagshaw SM, May CN, Bellomo R. The histopathology of septic acute kidney injury: a systematic review. **Crit Care**. 2008;12(2):R38.
- (61) Lerolle N, Nochy D, Guerot E, Bruneval P, Fagon JY, Diehl JL, *et al*. Histopathology of septic shock induced acute kidney injury: apoptosis and leukocytic infiltration. **Intensive Care Med**. 2010 Mar;36(3):471-8.
- (62) Jo SK, Cha DR, Cho WY, Kim HK, Chang KH, Yun SY, *et al*. Inflammatory cytokines and lipopolysaccharide induce Fas-mediated apoptosis in renal tubular cells. **Nephron**. 2002 Jul;91(3):406-15.
- (63) Mariano F, Cantalupi V, Stella M, Romanazzi GM, Assenzio B, Cairo M, *et al*. Circulating plasma factors induce tubular and glomerular alterations in septic burns patients. **Crit Care**. 2008;12(2):R42.
- (64) Yasuhara S, Asai A, Sahani ND, Martyn JA. Mitochondria, endoplasmic reticulum, and alternative pathways of cell death in critical illness. **Crit Care Med**. 2007 Sep;35(9 Suppl):S488-95.
- (65) Rana A, Sathyanarayana P, Lieberthal W. Role of apoptosis of renal tubular cells in acute renal failure: therapeutic implications. **Apoptosis**. 2001 Feb-Apr;6(1-2):83-102.
- (66) Andersen SR, Lambrecht LJ, Swan SK, Cutler DL, Radwanski E, Affrime MB, *et al*. Disposition of recombinant human interleukin-10 in subjects with various degrees of renal function. **J Clin Pharmacol**. 1999 Oct;39(10):1015-20.
- (67) Leelahavanichkul A, Huang Y, Hu X, Zhou H, Tsuji T, Chen R, *et al*. Chronic kidney disease worsens sepsis and sepsis-induced acute kidney injury by releasing High Mobility Group Box Protein-1. **Kidney Int**. 2011 Dec;80(11):1198-211.

- (68) Barreto DV, Barreto FC, Liabeuf S, Temmar M, Lemke HD, Tribouilloy C, *et al.* Plasma interleukin-6 is independently associated with mortality in both hemodialysis and pre-dialysis patients with chronic kidney disease. **Kidney Int.** 2010 Mar;77(6):550-6.
- (69) Dinarello CA. Interleukin-1 and interleukin-1 antagonism. **Blood.** 1991 Apr 15;77(8):1627-52.
- (70) Okusawa S, Gelfand JA, Ikejima T, Connolly RJ, Dinarello CA. Interleukin 1 induces a shock-like state in rabbits. Synergism with tumor necrosis factor and the effect of cyclooxygenase inhibition. **J Clin Invest.** 1988 Apr;81(4):1162-72.
- (71) Tracey KJ, Beutler B, Lowry SF, Merryweather J, Wolpe S, Milsark IW, *et al.* Shock and tissue injury induced by recombinant human cachectin. **Science.** 1986 Oct 24;234(4775):470-4.
- (72) De Vriese AS, Bourgeois M. Pharmacologic treatment of acute renal failure in sepsis. *Curr Opin Crit Care.* 2003 Dec;9(6):474-80.
- (73) Reinhart K, Menges T, Gardlund B, Harm Zwaveling J, Smithes M, Vincent JL, *et al.* Randomized, placebo-controlled trial of the anti-tumor necrosis factor antibody fragment afelimomab in hyperinflammatory response during severe sepsis: The RAMSES Study. **Crit Care Med.** 2001 Apr;29(4):765-9.
- (74) Kadiroglu AK, Sit D, Atay AE, Kayabasi H, Altintas A, Yilmaz ME. The evaluation of effects of demographic features, biochemical parameters, and cytokines on clinical outcomes in patients with acute renal failure. **Ren Fail.** 2007;29(4):503-8.
- (75) Harris TB, Ferrucci L, Tracy RP, Corti MC, Wacholder S, Ettinger WH, Jr., *et al.* Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. **Am J Med.** 1999 May;106(5):506-12.
- (76) Giannoudis PV, Harwood PJ, Loughenbury P, Van Griensven M, Krettek C, Pape HC. Correlation between IL-6 levels and the systemic inflammatory response score: can an IL-6 cutoff predict a SIRS state? **J Trauma.** 2008 Sep;65(3):646-52.
- (77) Reinhart K, Wiegand-Lohnert C, Grimminger F, Kaul M, Withington S, Treacher D, *et al.* Assessment of the safety and efficacy of the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody-fragment, MAK 195F, in patients with sepsis and septic shock: a multicenter, randomized, placebo-controlled, dose-ranging study. **Crit Care Med.** 1996 May;24(5):733-42.
- (78) Kellum JA, Kong L, Fink MP, Weissfeld LA, Yealy DM, Pinsky MR, *et al.* Understanding the inflammatory cytokine response in pneumonia and sepsis: results of the Genetic and Inflammatory Markers of Sepsis (GenIMS) Study. **Arch Intern Med.** 2007 Aug 13-27;167(15):1655-63.
- (79) Morgera S, Haase M, Kuss T, Vargas-Hein O, Zuckermann-Becker H, Melzer C, *et al.* Pilot study on the effects of high cutoff hemofiltration on the need for norepinephrine in septic patients with acute renal failure. **Crit Care Med.** 2006 Aug;34(8):2099-104.

- (80) Haase M, Bellomo R, Morgera S, Baldwin I, Boyce N. High cut-off point membranes in septic acute renal failure: a systematic review. **Int J Artif Organs**. 2007 Dec;30(12):1031-41.
- (81) Friedman G, Jankowski S, Marchant A, Goldman M, Kahn RJ, Vincent JL. Blood interleukin 10 levels parallel the severity of septic shock. **J Crit Care**. 1997 Dec;12(4):183-7.
- (82) Socha LA, Gowardman J, Silva D, Correcha M, Petrosky N. Elevation in interleukin 13 levels in patients diagnosed with systemic inflammatory response syndrome. **Intensive Care Med**. 2006 Feb;32(2):244-50.
- (83) Deans KJ, Haley M, Natanson C, Eichacker PQ, Minneci PC. Novel therapies for sepsis: a review. **J Trauma**. 2005 Apr;58(4):867-74.
- (84) Ronco C, Ricci Z, Bellomo R. Importance of increased ultrafiltration volume and impact on mortality: sepsis and cytokine story and the role of continuous veno-venous haemofiltration. **Curr Opin Nephrol Hypertens**. 2001 Nov;10(6):755-61.
- (85) Brendolan A, Bellomo R, Tetta C, Piccinni P, Digito A, Wratten ML, *et al*. Coupled plasma filtration adsorption in the treatment of septic shock. **Contrib Nephrol**. 2001(132):383-90.
- (86) Ronco C, Tetta C, Mariano F, Wratten ML, Bonello M, Bordoni V, *et al*. Interpreting the mechanisms of continuous renal replacement therapy in sepsis: the peak concentration hypothesis. **Artif Organs**. 2003 Sep;27(9):792-801.
- (87) Honore PM, Matson JR. Extracorporeal removal for sepsis: Acting at the tissue level--the beginning of a new era for this treatment modality in septic shock. **Crit Care Med**. 2004 Mar;32(3):896-7.
- (88) Di Carlo JV, Alexander SR. Hemofiltration for cytokine-driven illnesses: the mediator delivery hypothesis. **Int J Artif Organs**. 2005 Aug;28(8):777-86.
- (89) Peng Z, Singbartl K, Simon P, Rimmel T, Bishop J, Clermont G, *et al*. Blood purification in sepsis: a new paradigm. **Contrib Nephrol**. 2010;165:322-8.
- (90) Winchester JF, Kellum JA, Ronco C, Brady JA, Quartararo PJ, Salsberg JA, *et al*. Sorbents in acute renal failure and the systemic inflammatory response syndrome. **Blood Purif**. 2003;21(1):79-84.
- (91) Cruz DN, Perazella MA, Bellomo R, de Cal M, Polanco N, Corradi V, *et al*. Effectiveness of polymyxin B-immobilized fiber column in sepsis: a systematic review. **Crit Care**. 2007;11(2):R47.
- (92) Cruz DN, Antonelli M, Fumagalli R, Foltran F, Brienza N, Donati A, *et al*. Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. **JAMA**. 2009 Jun 17;301(23):2445-52.
- (93) Ronco C, Brendolan A, Lonnemann G, Bellomo R, Piccinni P, Digito A, *et al*. A pilot study of coupled plasma filtration with adsorption in septic shock. **Crit Care Med**. 2002 Jun;30(6):1250-5.

- (94) Formica M, Olivieri C, Livigni S, Cesano G, Vallero A, Maio M, *et al.* Hemodynamic response to coupled plasmfiltration-adsorption in human septic shock. **Intensive Care Med.** 2003 May;29(5):703-8.
- (95) Lentini P, Cruz D, Nalesso F, de Cal M, Bobek I, Garzotto F, *et al.* [A pilot study comparing pulse high volume hemofiltration (pHVHF) and coupled plasma filtration adsorption (CPFA) in septic shock patients]. **G Ital Nefrol.** 2009 Nov-Dec;26(6):695-703.
- (96) Mao HJ, Yu S, Yu XB, Zhang B, Zhang L, Xu XR, *et al.* Effects of coupled plasma filtration adsorption on immune function of patients with multiple organ dysfunction syndrome. **Int J Artif Organs.** 2009 Jan;32(1):31-8.
- (97) Stengl M, Sykora R, Chvojka J, Krouzecky A, Novak I, Varnerova V, *et al.* Differential effects of hemofiltration and of coupled plasma filtration adsorption on cardiac repolarization in pigs with hyperdynamic septic shock. **Shock.** 2010 Jan;33(1):101-5.
- (98) Lee PA, Weger GW, Pryor RW, Matson JR. Effects of filter pore size on efficacy of continuous arteriovenous hemofiltration therapy for Staphylococcus aureus-induced septicemia in immature swine. **Crit Care Med.** 1998 Apr;26(4):730-7.
- (99) Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, Davenport P, Cole L, Baldwin I, *et al.* Super high flux hemofiltration: a new technique for cytokine removal. **Intensive Care Med.** 2002 May;28(5):651-5.
- (100) Morgera S, Haase M, Rocktaschel J, Bohler T, von Heymann C, Vargas-Hein O, *et al.* High permeability haemofiltration improves peripheral blood mononuclear cell proliferation in septic patients with acute renal failure. **Nephrol Dial Transplant.** 2003 Dec;18(12):2570-6.
- (101) Cavaillon JM, Munoz C, Fitting C, Misset B, Carlet J. Circulating cytokines: the tip of the iceberg? **Circ Shock.** 1992 Oct;38(2):145-52.
- (102) Westendorp RG, Langermans JA, Huizinga TW, Elouali AH, Verweij CL, Boomsma DI, *et al.* Genetic influence on cytokine production and fatal meningococcal disease. **Lancet.** 1997 Jan 18;349(9046):170-3.
- (103) Zeni F, Freeman B, Natanson C. Anti-inflammatory therapies to treat sepsis and septic shock: a reassessment. **Crit Care Med.** 1997 Jul;25(7):1095-100.
- (104) Mariano F, Fonsato V, Lanfranco G, Pohlmeier R, Ronco C, Triolo G, *et al.* Tailoring high-cut-off membranes and feasible application in sepsis-associated acute renal failure: in vitro studies. **Nephrol Dial Transplant.** 2005 Jun;20(6):1116-26.
- (105) Ronco C, Bellomo R, Homel P, Brendolan A, Dan M, Piccinni P, *et al.* Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. **Lancet.** 2000 Jul 1;356(9223):26-30.
- (106) Clark WR, Hamburger RJ, Lysaght MJ. Effect of membrane composition and structure on solute removal and biocompatibility in hemodialysis. **Kidney Int.** 1999 Dec;56(6):2005-15.

- (107) Bots ML, Witteman JC, Hofman A, de Jong PT, Grobbee DE. Low diastolic blood pressure and atherosclerosis in elderly subjects. The Rotterdam study. **Arch Intern Med.** 1996 Apr 22;156(8):843-8.
- (108) Foley RN, Herzog CA, Collins AJ. Blood pressure and long-term mortality in United States hemodialysis patients: USRDS Waves 3 and 4 Study. **Kidney Int.** 2002 Nov;62(5):1784-90.
- (109) Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent JL. Serial Evaluation of the SOFA Score to Predict Outcome in Critically Ill Patients. **JAMA.** 2001 Oct 10;286(14):1754-8.

ภาคผนวก ก

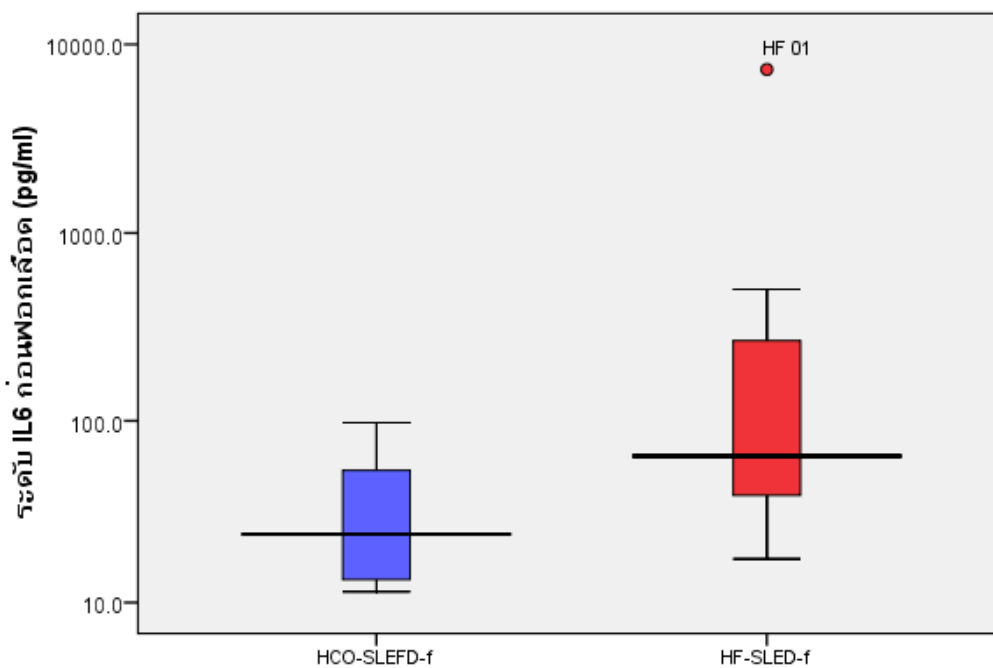
ตารางที่ 6.1 ข้อมูลพื้นฐานที่สำคัญระดับไฮโดคายน์ IL-6 ก่อนและหลังฟอกเลือด SLED-f และผลการรักษาของผู้ร่วมวิจัยทุกรายเป็นแจกแจงรายบุคคล

Case	Age	eGFR	duration of admit before randomization	Duration between sepsis and AKI	Duration between AKI and initiated RRT	Number of organ failure	APACHE II score	SOFA score	IL-6 before SLED-f	IL-6 after SLED-f	Duration between initiated RRT to outcome	Outcome
HCO 01	68	64	56	14	3	3	24.5	7	83.4	99.7	49	survive
HCO 02	76	88.1	9	7	2	4	31	17	15	11.4	13	death
HCO 03	43	137.6	9	same	same	4	33	13	24.3	31.6	6	death
HCO 04	72	29.4	0	same	same	2	23.5	6	12.3	10.7	25	survive
HCO 11	73	40.6	3	3	same	4	20.5	14	97.9	56.1	33	death
HCO 13	44	unknown	5	same	2	2	18.5	6	11.6	30.9	22	survive
HCO 15	77	47	2	same	2	3	21	11	35.2	50.7	34	survive
HCO 9	54	80	7	same	3	1	20	5	<0.4	<0.4	16	survive
HF 01	65	120.3	107	21	6	5	37	18	7362	8709	18	death
HF 02	77	109	26	6	same	5	30	16	503	323	56	death
HF 07	88	46.9	32	10	3	5	30.5	13	17.7	40.7	12	death
HF 08	88	101.9	17	9	4	3	23	8	60.7	45.1	26	death
HF 10	85	56.3	36	same	2	3	26	12	143	198	5	death
HF 12	61	122.5	27	20	11	4	18	13	64.8	97.9	21	death
HF 14	91	35.2	25	4	same	4	27.5	14	25.9	92.0	31	death

ภาคผนวก ข

การตรวจสอบข้อมูลที่ผิดปกติ (Unusual and Influence Data)

ภาพแผน box plot แสดงระดับไซโตไคน์ IL-6 ก่อนฟอกเลือดแยกตามกลุ่มการฟอกเลือด พบว่า HF 01 นั้นเป็นจุดที่ไม่ได้อยู่ในค่าพิสัยของกลุ่มตั้งนั้น ค่าระดับไซโตไคน์ IL-6 ของ HF 01 ที่ผิดปกตินี้จึงมีอิทธิพลต่อตัวแปรตาม clearance ผิดปกติไปด้วย(ภาพแผนภูมิกราฟที่ 6.1)



ภาพแผนภูมิกราฟที่ 6.1 กราฟ box-plot ของค่าไซโตไคน์ IL-6 ก่อนฟอกเลือดแยกตามกลุ่มการทดลอง

ภาคผนวก ค

CRP (data sheet)

The comparison of the Efficacy of IL-6 Removal between Sustained Low Efficiency Diafiltration (SLED-f) with High cut-off Dialyzer and High-flux Dialyzer in Septic Acute Kidney Injury Patients

DAY 1,T0: Patient Code.....		
1	Date of recruit	(DD-Mon-YYYY)
DEMOGRAPHICS		
1	Ageyears.....months
2	Gender	<input type="radio"/> Female <input type="radio"/> Male

CRITERIA FOR INCLUSION

CRITERIA FOR INCLUSION	Yes	No
Patient age is more than 18 years		
Subject had been clinically diagnosed sepsis and/or septic shock as defined by American College of Chest Physicians/ society of Critical Care Medicine Consensus Conference and acute kidney injury based on clinical , laboratory ,in accordance with recommendation made by the Acute Dialysis Quality Initiative criterion F.		
Subject fulfils one of following clinical criteria for initiating for acute dialysis - Refractory fluid overload, oliguria unresponsive to fluid resuscitation measures -Hyperkalemia > 6.5 mEq/L, or hyperkalemia with electrocardiographic change -Severe metabolic acidosis: pH <7.1 -Azotemia -Clinical significant organ edema in setting of AKI -Uremia signs: pericarditis, encephalopathy, neuropathy -Drugs overdose with dialyzable toxin		
Subject or legal responsibility agrees to participate in the study by giving written informed consent		

CRITERIA FOR EXCLUSION

CRITERIA FOR EXCLUSION	Yes	No
Subject had been clinically diagnosed sepsis and/or septic shock, that delay initiation proper empiric antibiotic more than 6 hours.		
There is a strong likelihood that the study treatment would not be continued in accordance with study protocol.		
Subject has been serum albumin below 2 mg/dl.		
Subject is pregnant or is breastfeeding.		
Subject received more than 1 inotropic drug.		
Subject was not expected to survive 24 hours.		

Pre-Dialysis (DD-Mon-YYYY)

1. อายุ.....ปี

2. เพศ 1.ชาย 2.หญิง

3. วันที่ admit.....

4. วันที่เข้า ICU.....

5. วันที่เริ่มฟอกเลือด.....

6. โรคประจำตัว 1.เบาหวาน 2.โรคหัวใจ 3.โรคมะเร็ง 4.โรคอโตอิมมูน 5.โรคภูมิคุ้มกันบกพร่องเอชไอวี 6.โรคไตวายเรื้อรังระยะที่ 3-4 7.โรคไตวายเรื้อรังที่ได้รับการบำบัดฟอกเลือดมาแล้ว 8.อื่น ๆระบุ.....

7. APACHE score.....

Physiologic Variable	High Abnormal Range					Low Abnormal Range					Points
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4		
Temperature - rectal (°C)	≥41°	39 to 40.9°		38.5 to 38.9°	36 to 38.4°	34 to 35.9°	32 to 33.9°	30 to 31.9°	≤29.9°		
Mean Arterial Pressure - mm Hg	≥160	130 to 159	110 to 129		70 to 109		50 to 69		≤49		
Heart Rate (ventricular response)	≥180	140 to 179	110 to 139		70 to 109		55 to 69	40 to 54	≤39		
Respiratory Rate (non-ventilated or ventilated)	≥50	35 to 49		25 to 34	12 to 24	10 to 11	6 to 9		≤5		
Oxygenation: A-aDO ₂ or PaO ₂ (mm Hg) a. FIO ₂ ≥0.5 record A-aDO ₂ b. FIO ₂ <0.5 record PaO ₂	≥500	350 to 499	200 to 349		<200 PO ₂ >70						
Arterial pH (preferred)	≥7.7	7.6 to 7.69		7.5 to 7.59	7.33 to 7.49		7.25 to 7.32	7.15 to 7.24	<7.15		
Serum HCO ₃ (venous mEq/l) (not preferred, but may use if no ABGs)	≥52	41 to 51.9		32 to 40.9	22 to 31.9		18 to 21.9	15 to 17.9	<15		
Serum Sodium (mEq/l)	≥180	160 to 179	155 to 159	150 to 154	130 to 149		120 to 129	111 to 119	≤110		
Serum Potassium (mEq/l)	≥7	6 to 6.9		5.5 to 5.9	3.5 to 5.4	3 to 3.4	2.5 to 2.9		<2.5		
Serum Creatinine (mg/dl) Double point score for acute renal failure	≥3.5	2 to 3.4	1.5 to 1.9		0.6 to 1.4		<0.6				
Hematocrit (%)	≥60		50 to 59.9	46 to 49.9	30 to 45.9		20 to 29.9		<20		
White Blood Count (total/mm ³) (in 1000s)	≥40		20 to 39.9	15 to 19.9	3 to 14.9		1 to 2.9		<1		
Glasgow Coma Score (GCS) Score = 15 minus actual GCS											
A. Total Acute Physiology Score (sum of 12 above points)											
B. Age points (years) <44=0; 45 to 54=2; 55 to 64=3; 65 to 74=5; ≥75=6											
C. Chronic Health Points (see below)											
Total APACHE II Score (add together the points from A+B+C)											

8. SOFA (Sepsis organ failure assessment) score.....

Category	1	2	3	4
Cardiovascular	MAP <70	Dopamine ≤5 or dobutamine any dosage	Dopamine >5 or epinephrine ≤0.1 or norepinephrine ≤0.1	Dopamine >15 or epinephrine >0.1 or norepinephrine >0.1
Respiration (Pao ₂ , Fio ₂)	<400	<300	<200 and mechanical ventilation	<100 and mechanical ventilation
Coagulation (platelets [10 ³ /μl])	<150	<100	<50	<20
Liver (bilirubin [mg/dl])	1.2 to 1.9	2.0 to 5.9	6.0 to 11.9	>12.0
CNS (Glasgow Coma Scale)	13 to 14	10 to 12	6 to 9	<6
Renal (creatinine [mg/dl])	1.2 to 1.9	2.0 to 3.4	3.5 to 4.9 or urine output <500 ml/d	>5 or urine output <200 ml/d

9. วินิจฉัยภาวะติดเชื้อ **Diagnosis date (DD-Mon-YYYY)**

	Criteria	Yes	No	ระบุรายละเอียด
9.1 Sepsis (if ≥ 2 condition)	temperature >38 °C or <36°C			
	heart rate >90 beats per minute			
	respiratory rate >20 breaths per minute or PaCO ₂ <32 mm Hg			
	white blood cell count >12,000/cu mm, <4,000/cu mm, or >10% immature (band) forms			
9.2 Infection	9.2.1 Source of infection			
	<input type="radio"/> Respiratory tract..... <input type="radio"/> Urinary tract..... <input type="radio"/> Gastrointestinal tract..... <input type="radio"/> Skin and soft tissue..... <input type="radio"/> Blood-stream..... <input type="radio"/> CNS..... <input type="radio"/> Other.....			
	9.2.2 Organism by gram stain			
	<input type="radio"/> GNB <input type="radio"/> GPC..... <input type="radio"/> Anaerobe..... <input type="radio"/> Mixed organism.....			
	9.2.3 Laboratory confirm			
	<input type="radio"/> positive culture (not blood)..... <input type="radio"/> positive blood culture.....			

10. Baseline creatinine (DD-Mon-YYYY).....(.....)

11. At Day of diagnosis septic AKI: creatinine (DD Mon YYYY).....(.....)

12. ปริมาณปัสสาวะต่อชั่วโมงต่อน้ำหนักตัว 6 ชั่วโมงก่อนเริ่มการฟอกเลือด.....

13. วิจัยไตวายฉับพลันและระดับความรุนแรง

Level	GFR Criteria		Urine Output Criteria	
	Yes	No	Yes	No
Risk <ul style="list-style-type: none"> ● ↑ Serum Cr x1.5..... ● UO < 0.5 mL/kg/hr x6 hr..... 				
Injury <ul style="list-style-type: none"> ● ↑ Serum Cr x 2..... ● UO < 0.5 mL/kg/hr x12 hr..... 				
Failure <ul style="list-style-type: none"> ● ↑ Serum Cr x 3 or ↑ Serum Cr to >4 mg/dL... ● UO < 0.3 mL/kg/hr x12 hr or Anuria x12 hr..... 				

14. ข้อบ่งชี้การฟอกเลือด

Indication	Yes	No
14.1 Refractory fluid overload, oliguria unresponsive to fluid resuscitation measures 14.2 Hyperkalemia > 6.5 mEq/L, or hyperkalemia with electrocardiographic chang 14.3 Severe metabolic acidosis: pH <7.1 14.4 Azotemia 14.5 Clinical significant organ edema in setting of AKI 14.6 Uremia signs: pericarditis, encephalopathy, neuropathy 14.7 Drugs overdose with dialyzable toxin		

15. Duration between ICU admit and start SLEDday.....hours

16. CBC: (Pre-Dialysis)

14.1 WBC.....cu /mm (PMN.....%Lymphocyte.....%) 14.2 Hct.....%

14.3 Ptt cu /mm 14.4 INR.....

17. LFT : TP/Alb.....TB/DB.....SGOT/SGPT.....ALP.....

24. แบบบันทึกความดันโลหิต ความดันโลหิตเฉลี่ย ซีพจร และปริมาณยากระตุ้นความดันโลหิตระหว่างการฟอกเลือด วันที่.....ครั้งที่.....

variables	At 0	At 1st hr after	At 6 th hr after	At 24 th hr after	At 48 th hr after	At hr after	At hr after
Systolic BP							
Diastolic BP							
Mean arterial blood pressure							
pulse rate							
dose/min/kg of Inotropic drug							

variables	Absolute change		Relative change	
	T0.5- T6	T0.5- T24	T0.5- T6	T0.5- T24
Systolic BP				
Diastolic BP				
Mean arterial blood pressure				
pulse rate				
dose/min/kg of Inotropic drug				

25 .แบบบันทึกระดับสารต่าง ๆ ในเลือดและในน้ำยาฟอกเลือดระหว่างการฟอกเลือดวันที่.....
ครั้งที่.....

Variables (serum)	At 0	At 1st hr after	At 6 th hr after	At 24 th hr after	At 48 th hr after	At hr after	At hr after
IL-6							
beta2microglobulin							
PO ₄ ²							
Urea							
Albumin							

Variables (dialysate)	At 0	At 1st hr after	At 6 th hr after	At 24 th hr after	At 48 th hr after	At hr after	At hr after
IL-6							
beta2microglobulin							
PO ₄ ²							
Urea							
Albumin							

Variables (dialysate)	Level		Absolute change	Relative change	Clearance		Difference clearance
	predialysis	postdiagnosis			T0.5	T6	
IL-6							
beta2microglobulin							
phosphate							
Urea							
Albumin							

ชื่อโครงการวิจัย “การศึกษาการเปรียบเทียบประสิทธิภาพการขจัดสารไซโตคายน์อินเตอร์ลิวคิน 6 ด้วยการฟอกเลือดด้วยตัวกรองที่มีรูกรองขนาดใหญ่พิเศษเปรียบเทียบกับการฟอกด้วยตัวกรองที่มีรูขนาดใหญ่ปกติในเครื่องฟอกไตอะฟิลเตรชั่นประสิทธิภาพผลต่ำต่อเนื่องในผู้ป่วยติดเชื้ อในกระแสโลหิตที่มีภาวะไตวายฉับพลัน”

ผู้สนับสนุนการวิจัย มูลนิธิโรคไต

แพทย์ผู้ทำวิจัย

ชื่อ พญ. จีราลักษณ์ ตันทรัพย์ชัย

ที่อยู่ หน่วยโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

1873 ถ.พระราม 4 แขวงปทุมวัน เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330

เบอร์โทรศัพท์ 02-2564251 ต่อ 101 หรือ 081-8992938 (24 ชั่วโมง) (ที่ทำงานและมือถือ)

อาจารย์ที่ปรึกษาโครงการวิจัย

ชื่อ อาจารย์ นายแพทย์ขจร ตีรณธนากุล

ที่อยู่ หน่วยโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

1873 ถ.พระราม 4 แขวงปทุมวัน เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330

เบอร์โทรศัพท์ 02-2564251 ต่อ 10 (ที่ทำงานและมือถือ)

เรียน ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกท่าน

ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมในการศึกษาวิจัยทางคลินิกการฟอกเลือดด้วยตัวกรองที่มีรูกรองขนาดใหญ่ พิเศษเปรียบเทียบกับฟอกด้วยตัวกรองที่มีรูขนาดใหญ่ปกติในเครื่องฟอกไตอะฟิลเตรชั่นประสิทธิภาพต่ำต่อเนื่อง เพราะท่านเป็นผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยติดเชื้อ เอชไอวีที่มีภาวะไตวายขับปัสสาวะและข้อบ่งชี้ ในกาฟอกเลือด ขณะเข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤตหนักโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โครงการวิจัยนี้เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของตัวกรองที่มีขนาดรูกรองแตกต่างกันในการขจัดสารไซโตคายน์ที่มีผลเสียต่อระบบการไหลเวียนโลหิตซึ่งเกิดขึ้นในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ เอชไอวีที่มีภาวะไตวายมีวัตถุประสงค์เพื่อให้ทราบว่าตัวกรองที่มีรูกรองขนาดใหญ่พิเศษสามารถขจัดสารไซโตคายน์ได้มากกว่ารูกรองขนาดใหญ่ปกติหรือไม่ ก่อนที่ท่านจะตัดสินใจเข้าร่วมในการศึกษาวิจัยดังกล่าว ขอให้ท่านอ่านเอกสารฉบับนี้ อย่างถี่ถ้วน เพื่อให้ท่านได้ทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้นี้ หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เพิ่มเติม กรุณาซักถามจากทีมงานของแพทย์ผู้ทำวิจัย หรือแพทย์ผู้ร่วมทำวิจัยซึ่งเป็นผู้สามารถตอบคำถามและให้ความกระจ่างแก่ท่านได้

ท่านสามารถขอคำแนะนำในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ จากครอบครัว เพื่อน หรือแพทย์ประจำตัวของท่านได้ ท่านมีเวลาอย่างเพียงพอในการตัดสินใจโดยอิสระ ถ้าท่านตัดสินใจแล้วว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ขอให้ท่านลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมของโครงการวิจัยนี้

การเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ ของท่านเป็นไปโดยความสมัครใจทั้งสิ้น การตัดสินใจของท่านในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ หรือไม่จะไม่ก่อให้เกิดผลเสียต่อท่านหรือการดูแลทางการแพทย์ของท่าน หากท่านตัดสินใจเข้าร่วมโครงการแล้ว ท่านมีสิทธิที่จะถอนตัวออกจากกรวิจัยได้ทุกเมื่อโดยไม่มีผลต่อการดูแลทางการแพทย์ของท่าน

เหตุผลความเป็นมา

จากการศึกษาพบภาวะภาวะไตวายขับปัสสาวะที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อ เอชไอวีในกระแสโลหิต 9-51 % ปัจจุบันแม้ว่าจะรักษาด้วยไตทดแทนบำบัดแล้วยังพบว่าอัตราการตายสูงมากถึง 50-60 % จากความรู้พื้นฐานพยาธิสรีรวิทยาพบว่าภาวะติดเชื้อ เอชไอวีในกระแสโลหิตมีการกระตุ้นกระบวนการอักเสบที่ซับซ้อนและเป็นวงจรต่อเนื่อง เกิดสารไซโตคายน์ ได้แก่ สารไซโตคายน์ก่อนภาวะการอักเสบ ซึ่งเชื่อว่ามียาที่สาคัญเป็นตัวส่งต่อและขยายสัญญาณเกิดกระบวนการอักเสบต่อเนื่องแบบโดนามิกที่ซับซ้อน รุนแรงมากขึ้น นำให้ระบบไหลเวียนโลหิตผิดปกติเกิดความล้มเหลวของอวัยวะต่างๆ ตามมา และเสียชีวิตในที่สุด

การศึกษาปีคาร์ด (PICARD study) พบหลักฐานการอักเสบในผู้ป่วยวิกฤตที่มีภาวะไตวายขับปัสสาวะมีระดับไซโตคายน์สูงกว่าในกลุ่มผู้เสียชีวิตในโรงพยาบาลเปรียบเทียบกับกลุ่มที่รอดชีวิตเนื่องจากสารไซโตคายน์

เป็นสารโมเลกุลใหญ่ไม่สามารถกำจัดด้วยการฟอกเลือดด้วยวิธีมาตรฐาน จึงมีการพัฒนาขนาดรูกรองให้ใหญ่ขึ้น เพื่อให้สามารถกำจัดสารไซโตคายน์ได้ เนื่องจากในปัจจุบันในผู้ป่วยวิกฤตหนักที่มีภาวะไตวายฉับพลันเครื่องฟอก ทั้งไดอะลิซิสและไดอะไลซิสประสิทธิภาพต่ำต่อเนื่องทุกวัน ได้ถูกนำมาใช้แทนเครื่องฟอกเลือดต่อเนื่องมากขึ้น โดยมีการศึกษาพบว่าประสิทธิภาพไม่แตกต่างกับการฟอกเลือดต่อเนื่อง และการฟอกเลือดมาตรฐานแบบไม่ต่อเนื่อง ดังนั้นจึงเป็นที่มาของการศึกษานี้ เพื่อให้ทราบว่าตัวกรองที่มีรูกรองขนาดใหญ่พิเศษสามารถกำจัดสารไซโตคายน์ได้มากกว่ารูกรองขนาดใหญ่ปกติหรือไม่ ในเครื่องฟอกไดอะลิซิสประสิทธิภาพต่ำต่อเนื่องในผู้ป่วยติดเชื อในกระแสโลหิตที่มีภาวะไตวายฉับพลัน

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

- เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพการกำจัดสารไซโตคายน์ในเคสโรคไต 6 ด้วยการฟอกเลือดด้วยตัวกรองที่มีรูกรองขนาดใหญ่พิเศษกับตัวกรองที่มีรูกรองใหญ่ปกติในเครื่องฟอกไดอะลิซิสประสิทธิภาพต่ำต่อเนื่องในผู้ป่วยติดเชื อในกระแสโลหิตที่มีภาวะไตวายฉับพลัน
- เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพการกำจัดสาร beta2microglobulin, phosphate, และ urea ด้วยการฟอกเลือดด้วยตัวกรองที่มีรูกรองขนาดใหญ่พิเศษกับการฟอกด้วยตัวกรองที่มีรูกรองใหญ่ปกติในเครื่องฟอกไดอะลิซิสประสิทธิภาพต่ำต่อเนื่องในผู้ป่วยติดเชื อในกระแสโลหิตที่มีภาวะไตวายฉับพลัน
- เพื่อเปรียบเทียบการสูญเสียalbumin ในผู้ป่วยติดเชื อในกระแสโลหิตที่มีภาวะไตวายฉับพลัน ด้วยการฟอกเลือดด้วยตัวกรองที่มีรูกรองขนาดใหญ่พิเศษและการฟอกเลือดด้วยตัวกรองที่มีรูกรองใหญ่ปกติในเครื่องฟอกไดอะลิซิสประสิทธิภาพต่ำ
- เพื่อเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของระดับความดันโลหิต ปริมาณยากระตุ้นความดันโลหิต ภายหลังฟอกเลือดด้วยตัวกรองที่มีรูกรองขนาดใหญ่พิเศษกับการฟอกด้วยตัวกรองที่มีรูกรองใหญ่ปกติในเครื่องฟอกไดอะลิซิสประสิทธิภาพต่ำต่อเนื่องในผู้ป่วยติดเชื อในกระแสโลหิตที่มีภาวะไตวายฉับพลัน

โครงการศึกษาวิจัยนี้ ต้องการอาสาสมัครเข้าร่วมในโครงการวิจัยจำนวน 20 ราย

วิธีการที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

ผู้วิจัยจะทบทวนประวัติ การตรวจร่างกายและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ การวินิจฉัย การรักษา ข้อบ่งชี้ ในการฟอกเลือด เมื่อเข้าเกณฑ์ที่เข้าร่วมการวิจัย ผู้วิจัยให้ข้อมูลและเอกสารชี้แจงผู้เข้าร่วมการวิจัย หลังจากนั้นหลังจากที่ท่านให้ความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ จึงทำการเซ็นหนังสือรับรองเข้าร่วมการศึกษาท่าน

จะได้รับการคัดเข้ากลุ่มการศึกษาใดกลุ่มหนึ่งใน 2 กลุ่มการศึกษา กลุ่มแรก ฟอกเลือดด้วยตัวกรองขนาดใหญ่ ธรรมดา และ กลุ่มที่สอง ฟอกเลือดด้วยตัวกรองขนาดใหญ่พิเศษ โดยใช้เครื่องฟอกเลือดไดอะลิซิส ประสิทธิภาพต่ำต่อเนื่องทั้งสองกลุ่มเหมือนกัน

ในครั้งแรกของการฟอกเลือดเมื่อเข้าโครงการวิจัยผู้วิจัยจะขอคูดเลือดของท่านจากสายต่อวงจรการฟอกเลือดเพื่อประเมินผลทางห้องปฏิบัติการจำนวน 3 ครั้งจำนวนรวม 40 มิลลิลิตร (8 ซ้อนชา) (จำนวน 3 ครั้งคือ ก่อนฟอกเลือดจำนวน 12 มิลลิลิตร, หลังจากนั้น เริ่มกระบวนการฟอกเลือดที่ชั่วโมงที่ 0.5 จำนวน 16 ลูกบาศก์เซนติเมตร, หลังฟอกเลือดเสร็จที่ชั่วโมงที่ 6 จำนวน 12 ลูกบาศก์เซนติเมตร) และหลังจากนั้นถ้าผู้ป่วยยังมีข้อบ่งชี้ที่ต้องได้รับการฟอกเลือดขณะรักษาตัวในหอผู้ป่วยวิกฤตหนัก ผู้ป่วยจะได้รับการฟอกเลือดด้วยตัวกรองและเครื่องฟอกวิธีเดิมโดยผู้วิจัยจะขอคูดเลือดที่ชั่วโมงที่ 0.5 จำนวน 10 มิลลิลิตร (2 ซ้อนชา) ในแต่ละรอบของการฟอกเลือด

จนกว่าผู้ป่วยจะได้รับการจำหน่ายจากหอผู้ป่วยวิกฤตหนักหรือไม่มีข้อบ่งชี้ ของการฟอกเลือดข้อใดข้อหนึ่ง (อาจมากกว่าหนึ่งครั้งครั้ง ละ 10 มิลลิลิตร) ซึ่งตัวอย่างเลือดที่เก็บนี้ จะถูกทำลายทิ้ง เมื่อโครงการวิจัยนี้ สิ้นสุด

มีการให้ ทดแทน (10 กรัม) เมื่อฟอกเลือดเสร็จในกลุ่มที่ฟอกเลือดด้วยตัวกรองใหญ่พิเศษต่อรอบการฟอกเลือด

ท่านจะสิ้นสุดโครงการวิจัยเมื่อได้รับการจำหน่ายจากหอผู้ป่วยวิกฤตหนักหรือไม่มีข้อบ่งชี้ ของการฟอกเลือดข้อใดข้อหนึ่ง รวมระยะเวลาที่ท่านต้องร่วมอยู่ในโครงการวิจัย คือ ตั้งแต่ท่านเริ่มฟอกเลือดจนกว่าท่านจะได้รับการจำหน่ายจากหอผู้ป่วยวิกฤตหนักหรือไม่มีข้อบ่งชี้ ของการฟอกเลือดข้อใดข้อหนึ่ง ทางโครงการจะบันทึกข้อมูลของท่านตลอดระยะเวลาที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัย

ความรับผิดชอบของอาสาสมัครผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

เพื่อให้งานวิจัยนี้ ประสบความสำเร็จ ผู้ทำวิจัยขอความร่วมมือจากท่าน โดยจะขอให้ท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัยอย่างเคร่งครัด รวมทั้งแจ้งอาการผิดปกติต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นกับท่านระหว่งที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัยให้ผู้ทำวิจัยได้รับทราบ

ความเสี่ยงที่ได้รับจากการฟอกเลือดด้วยตัวกรองใหญ่พิเศษ

การสูญเสีย albumin ซึ่งเป็นโปรตีนไข่ขาวในกระแสโลหิตที่ช่วยให้รักษาระดับการคงอยู่ของสารน้ำ ในหลอดเลือด แก้ไขด้วยการให้ albumin ทดแทนตามปริมาณที่คาดว่าจะมีการสูญเสีย ระหว่างที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัยจะมีการติดตามดูแลสุขภาพของท่านอย่างใกล้ชิด

ความเสี่ยงที่ได้รับจากกระบวนการฟอกเลือดเช่นเดียวกับกระบวนการฟอกเลือดวิธีมาตรฐาน

ท่านอาจเกิดอาการข้างเคียงเช่นเดียวกับผู้ป่วยหนักวิกฤตอื่นที่ไม่ได้เกิดจากภาวะการติดเชื้อ ที่มีไตวาย
 ฉบับล้นที่ต้องได้รับการฟอกเลือดมาตรฐานทั่วไป ได้แก่ ภาวะความดันโลหิตต่ำ ภาวะหัวใจเต้นผิดปกติ ภาวะเกลือ
 แร่ผิดปกติ ภาวะเลือดออก ภาวะสายฟอกเลือดอุดตัน ซึ่งผู้วิจัยได้ทำการติดอุปกรณ์เฝ้าติดตามและเฝ้าติดตาม
 ต่อเนื่อง หากมีอาการผิดปกติสามารถวินิจฉัยและแก้ไขก่อนเกิดภาวะอันตราย หรือหากไม่สามารถแก้ไขได้จึงหยุด
 การรักษา

ความเสี่ยงที่ได้รับจากการดูแลเลือด

การดูแลเลือดจากวงจรการฟอกเลือด อาจทำให้เกิดการปนเปื้อนเชื้อ อโรคเชื้อวงจรการฟอกเลือดซึ่งแก้ไขด้วย
 การเจาะจุดด้วยวิธีสะอาดปราศจากเชื้อ อย่างเคร่งครัด

ความเสี่ยงที่ไม่ทราบแน่นอน

ท่านอาจเกิดอาการข้างเคียง หรือความไม่สบาย นอกเหนือจากที่ได้แสดงในเอกสารฉบับนี้ ซึ่งอาการ
 ข้างเคียงเหล่านี้ เป็นอาการที่ไม่เคยพบมาก่อน เพื่อความปลอดภัยของท่าน ควรแจ้งผู้ ทำวิจัยให้ทราบทันทีเมื่อเกิด
 ความผิดปกติใดๆ เกิดขึ้น

หากมีการค้นพบข้อมูลใหม่ ๆ ที่อาจมีผลต่อความปลอดภัยของท่านในระหว่างที่ท่านเข้าร่วมใน
 โครงการวิจัย ผู้ ทำวิจัยจะแจ้งให้ท่านทราบทันที เพื่อให้ท่านตัดสินใจว่าจะอยู่ในโครงการวิจัยต่อไปหรือจะขอลถอน
 ตัวออกจากการวิจัย

หากท่านมีข้อสงสัยใด ๆ เกี่ยวกับความเสี่ยงที่อาจได้รับการเข้าร่วมโครงการวิจัย ท่านสามารถสอบถาม
 จากแพทย์ผู้ ทำการวิจัยได้ตลอดเวลา

ประโยชน์ที่อาจได้รับ

“ท่านจะไม่ได้รับประโยชน์ใดๆจากการเข้าร่วมในการวิจัยครั้งนี้ แต่ผลการศึกษาที่ได้เป็นข้อมูลสำหรับ
 แพทย์เพื่อนำมาใช้เป็นแนวทางในการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อ อที่มีภาวะไตวายฉบับล้นทำเช่นๆ ต่อไปในอนาคตนี้
 อย่างไรก็ตามการเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้อาจช่วยทำให้การดูแลรักษาท่านมีประสิทธิภาพสูงกว่าการฟอกเลือด
 ด้วยตัวกรองปกติมาตรฐานได้ อาจลดความรุนแรงของโรคได้ แต่ไม่ได้รับรองว่าสุขภาพของท่านจะต้องดีขึ้นหรือ
 ความรุนแรงของโรคจะลดลงอย่างแน่นอน

วิธีการและรูปแบบการรักษาอื่น ๆ ซึ่งมีอยู่สำหรับอาสาสมัคร

ท่านไม่จำเป็นต้องเข้าร่วมการวิจัยนี้ เพื่อประโยชน์ในการรักษาที่ท่านเป็นอยู่หากท่านไม่เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านก็จะได้รับการตรวจเพื่อการวินิจฉัยและรักษาโรคของท่านตามวิธีการที่เป็นมาตรฐานคือ รักษาด้วยการการฟอกเลือดวิธีและตัวกรองมาตรฐานตามความเห็นของอายุรแพทย์โรคไตตามข้อบ่งชี้ ดังนั้น จึงควรปรึกษากับแพทย์ผู้ให้การรักษาท่านก่อนตัดสินใจ

ข้อปฏิบัติของท่านขณะที่ร่วมในโครงการวิจัย

ขอให้ท่านปฏิบัติดังนี้

1. ขอให้ท่านให้ข้อมูลทางการแพทย์ของท่านทั้งในอดีต และปัจจุบัน แก่ผู้ทำวิจัยด้วยความสัตย์จริง
2. ขอให้ท่านแจ้งให้ผู้ทำวิจัยทราบความผิดปกติที่เกิดขึ้น ระหว่างที่ท่านร่วมในโครงการวิจัย

อันตรายที่อาจเกิดขึ้น จากการเข้าร่วมในโครงการวิจัยและความรับผิดชอบของผู้ทำวิจัยผู้สนับสนุนการวิจัย

หากเกิดอาการแทรกซ้อนอันเกิดจากตัวกรองที่ใช้ในการศึกษา แพทย์จะได้ประเมินอาการแทรกซ้อนของท่าน และให้การรักษาที่เหมาะสมทันที หากอาการดังกล่าวเป็นผลจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ผู้ทำวิจัยผู้สนับสนุนการวิจัยยินดีจะรับผิดชอบค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลของท่าน และการลงนามในเอกสารให้ความยินยอม ไม่ได้หมายความว่าท่านได้สละสิทธิ์ ทางกฎหมายตามปกติที่ท่านมี

ในกรณีที่ท่านได้รับอันตรายใด ๆ หรือต้องการข้อมูลเพิ่มเติมที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ท่านสามารถติดต่อกับผู้ทำวิจัยคือ **พญ. จิราลักษณ์ ตันท์พรชัย** ได้ที่ หน่วยโรคไต ตึกกสิกรไทย ร.พ.จุฬาลงกรณ์ โทรศัพท์ 02-2564251 ต่อ 101 หรือ 081-8992938 (ตลอด 24 ชั่วโมง)

ค่าใช้จ่ายของท่านในการเข้าร่วมการวิจัย

ท่านจะได้รับการฟอกเลือดด้วยตัวกรองรูใหญ่พิเศษและรูใหญ่ปกติ รวมถึงการทดสอบต่างๆที่ต้องใช้ในการวิจัยโดย “พญ. จิราลักษณ์ ตันท์พรชัย (ผู้วิจัยหลัก)” จะเป็นผู้รับผิดชอบค่าใช้จ่ายทั้งหมดค่าตอบแทนสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัย

ท่านจะไม่ได้รับเงินค่าตอบแทนจากการเข้าร่วมในการวิจัย แต่ท่านจะได้รับค่าเดินทางและเงินชดเชยการสูญเสียรายได้ หรือความไม่สะดวก ไม่สบาย ในการเข้าร่วมโครงการวิจัย จำนวน 1,000 บาท เมื่อท่านได้รับการจำหน่ายจากหอผู้ป่วยวิกฤตหนัก

การเข้าร่วมและการสิ้นสุดการเข้าร่วมโครงการวิจัย

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้ เป็นไปโดยความสมัครใจ หากท่านไม่สมัครใจจะเข้าร่วมการศึกษาแล้ว ท่านสามารถถอนตัวได้ตลอดเวลา การขอถอนตัวออกจากโครงการวิจัยจะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาโรคของท่านแต่อย่างใด

ผู้ทำวิจัยอาจถอนท่านออกจากการเข้าร่วมการวิจัย เพื่อเหตุผลด้านความปลอดภัยของท่าน หรือเมื่อผู้สนับสนุนการวิจัยยุติการดำเนินงานวิจัย หรือ ในกรณีดังต่อไปนี้

1. ท่านไม่สามารถดำเนินการฟอกเลือดจนครบตามกำหนดเวลา
2. ท่านเกิดภาวะแทรกซ้อน จากการได้ฟอกเลือดด้วยตัวกรองรูใหญ่พิเศษ

การปกป้องรักษาข้อมูลความลับของอาสาสมัคร

ข้อมูลนี้อาจนำไปสู่การเปิดเผยตัวท่าน จะได้รับการปกปิดและจะไม่เปิดเผยแก่สาธารณชน ในกรณีที่ผลการวิจัยได้รับการตีพิมพ์ ชื่อและที่อยู่ของท่านจะได้รับการปกปิดอยู่เสมอ โดยจะใช้เฉพาะรหัสประจำโครงการวิจัยของท่าน

จากการลงนามยินยอมของท่านผู้ทำวิจัย และผู้สนับสนุนการวิจัยสามารถเข้าไปตรวจสอบบันทึกข้อมูลทางการแพทย์ของท่านได้แม้จะสิ้นสุดโครงการวิจัยแล้วก็ตาม หากท่านต้องการยกเลิกการให้สิทธิ์ ดังกล่าว ท่านสามารถแจ้ง หรือเขียนบันทึกขอยกเลิกการให้คำยินยอม โดยส่งไปที่ **“พญ. จิราลักษณ์ ดันต์พรชัย หน่วยไตตีกสิกรไทย ร.พ.จุฬาลงกรณ์ 1873 ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330”**

หากท่านขอยกเลิกการให้คำยินยอมหลังจากที่ท่านได้เข้าร่วมโครงการวิจัยแล้ว ข้อมูลส่วนตัวของท่านจะไม่ถูกบันทึกเพิ่มเติม อย่างไรก็ตาม ข้อมูลอื่น ๆ ของท่านอาจถูกนำมาใช้เพื่อประเมินผลการวิจัย และท่านจะไม่สามารถกลับมาเข้าร่วมในโครงการนี้ได้อีก ทั้งนี้ เนื่องจากข้อมูลของท่านที่จำเป็นสำหรับใช้เพื่อการวิจัยได้ถูกบันทึก

จากการลงนามยินยอมของท่านแพทย์ผู้ทำวิจัยสามารถบอกรายละเอียดของท่านที่เกี่ยวกับการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ ให้แก่แพทย์ผู้รักษาท่านได้

สิทธิ์ของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

ในฐานะที่ท่านเป็นผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะมีสิทธิ์ ดังต่อไปนี้

1. ท่านจะได้รับทราบถึงลักษณะและวัตถุประสงค์ของการวิจัยในครั้งนี้
2. ท่านจะได้รับการอธิบายเกี่ยวกับระเบียบวิธีการของการวิจัยทางการแพทย์ รวมทั้ง ยาและอุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้

3. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่จะได้รับการวิจัย
4. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงประโยชน์ที่ท่านอาจจะได้รับการวิจัย
5. ท่านจะได้รับการเปิดเผยถึงทางเลือกในการรักษาด้วยวิธีอื่น ยา หรืออุปกรณ์ซึ่งมีผลดีต่อท่านรวมทั้ง ประโยชน์และความเสี่ยงที่ท่านอาจได้รับ
6. ท่านจะได้รับทราบแนวทางในการรักษาในกรณีที่พบโรคแทรกซ้อนภายหลังการเข้าร่วมในโครงการวิจัย
7. ท่านจะมีโอกาสได้ซักถามเกี่ยวกับงานวิจัยหรือขั้นตอนที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย
8. ท่านจะได้รับทราบว่ากรยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านสามารถขอถอนตัวจากโครงการเมื่อไรก็ได้โดยผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยสามารถขอถอนตัวจากโครงการโดยไม่ได้รับผลกระทบใดๆทั้งสิ้น
9. ท่านจะได้รับสำเนาเอกสารใบยินยอมที่มีทั้งลายเซ็นและวันที่
10. ท่านมีสิทธิในการตัดสินใจว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยหรือไม่ก็ได้ โดยปราศจากการใช้สิทธิพลบังคับ ช่มชู้ หรือการหลอกลวง

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

ขอขอบคุณในการร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้

Information sheet for research participant

ชื่อโครงการวิจัย “การศึกษาการเปรียบเทียบประสิทธิภาพการขจัดสารไซโตคายน์อินเตอร์ลิวคิน 6 ด้วยการฟอกเลือดด้วยตัวกรองที่มีรูกรองขนาดใหญ่พิเศษเปรียบเทียบกับการฟอกด้วยตัวกรองที่มีรูขนาดใหญ่ปกติในเครื่องฟอกไตอะฟิลเตรชั่นประสิทธิภาพผลต่ำต่อเนื่องในผู้ป่วยติดเชื้ อในกระแสโลหิตที่มีภาวะไตวายฉับพลัน

ผู้สนับสนุนการวิจัย มูลนิธิโรคไต

แพทย์ผู้ทำวิจัย

ชื่อ พญ. จีราลักษณ์ ตันท์พรชัย

ที่อยู่ หน่วยโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

1873 ถ.พระราม 4 แขวงปทุมวัน เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330

เบอร์โทรศัพท์ 02-2564251 ต่อ 101 หรือ 081-8992938 (24 ชั่วโมง) (ที่ทำงานและมือถือ)

อาจารย์ที่ปรึกษาโครงการวิจัย

ชื่อ อาจารย์ นายแพทย์ขจร ตีรณนากุล

ที่อยู่ หน่วยโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

1873 ถ.พระราม 4 แขวงปทุมวัน เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330

เบอร์โทรศัพท์ 02-2564251 ต่อ 101 (ที่ทำงานและมือถือ)

เรียน ผู้แทนโดยชอบธรรมของผู้เข้าร่วมวิจัยทุกท่าน

ญาติของท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมในการศึกษาวิจัยทางคลินิกการฟอกเลือดด้วยตัวกรองที่มีรูกรองขนาดใหญ่พิเศษเปรียบเทียบกับฟอกด้วยตัวกรองที่มีรูขนาดใหญ่ปกติในเครื่องฟอกไตอะฟิลเตรชั่นประสิทธิภาพต่ำ ต่อเนื่องเพราะญาติของท่านเป็นผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยติดเชื้อ อีในภาวะไตวายฉับพลันและมีข้อบ่งชี้ในกาฟอกเลือด ขณะเข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤตหนักโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โครงการวิจัยนี้เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของตัวกรองที่มีขนาดรูกรองแตกต่างกันในการขจัดสารไซโตคายนที่มีผลเสียต่อระบบการไหลเวียนโลหิตซึ่งเกิดขึ้นในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ อีในกระแสโลหิตที่มีภาวะไตวายมีวัตถุประสงค์เพื่อให้ทราบว่าตัวกรองที่มีรูกรองขนาดใหญ่พิเศษสามารถขจัดสารไซโตคายนได้มากกว่ารูกรองขนาดใหญ่ปกติหรือไม่ ก่อนที่ท่านจะตัดสินใจให้ญาติของท่านเข้าร่วมในการศึกษาวิจัยดังกล่าว ขอให้ท่านอ่านเอกสารฉบับนี้ อย่างถี่ถ้วน เพื่อให้ท่านได้ทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เพิ่มเติม กรุณาซักถามจากทีมงานของแพทย์ผู้ทำวิจัย หรือแพทย์ผู้ร่วมทำวิจัยซึ่งจะเป็นผู้สามารถตอบคำถามและให้ความกระจ่างแก่ท่านได้

ท่านสามารถขอคำแนะนำในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ จากครอบครัว เพื่อน หรือแพทย์ประจำตัวของญาติของท่านได้ ท่านมีเวลาอย่างเพียงพอในการตัดสินใจโดยอิสระ ถ้าท่านตัดสินใจแล้วว่าให้ญาติของท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ขอให้ท่านลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมของโครงการวิจัยนี้

การอนุญาตให้ญาติของท่านเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ เป็นไปโดยความสมัครใจทั้งสิ้น การตัดสินใจเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ หรือไม่จะไม่ก่อให้เกิดผลเสียต่อญาติของท่านหรือการดูแลทางการแพทย์แก่ญาติของท่าน หากอนุญาตให้ญาติของท่านเข้าร่วมโครงการแล้ว ท่านมีสิทธิที่จะให้ญาติของท่านถอนตัวออกจากการวิจัยได้ทุกเมื่อโดยไม่มีผลต่อการดูแลทางการแพทย์แก่ญาติของท่าน

เหตุผลความเป็นมา

จากการศึกษาพบภาวะภาวะไตวายฉับพลันที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อ อีในกระแสโลหิต 9-51 % ปัจจุบันแม้ว่าจะรักษาด้วยไตทดแทนบำบัดแล้วยังพบว่าอัตราตายสูงมากถึง 50-60 % จากความรู้พื้นฐานพยาธิสรีรวิทยาพบว่าภาวะติดเชื้อ อีในกระแสโลหิตมีการกระตุ้นกระบวนการอักเสบที่ซับซ้อนและเป็นวงจรถัดเนื่อง เกิด

สารไซโตคายน ได้แก่ สารไซโตคายนก่อนภาวะการอักเสบ ซึ่งเชื่อว่ามีส่วนบทบาทที่สำคัญเป็นตัวส่งต่อและขยายสัญญาณเกิดกระบวนการอักเสบต่อเนื่องแบบโดรนิกที่ซับซ้อน รุนแรงมากขึ้น นำให้ระบบไหลเวียนโลหิตผิดปกติเกิดความล้มเหลวของอวัยวะต่างๆ ตามมา และเสียชีวิตในที่สุด

การศึกษาปีคาร์ด (PICARD study) พบหลักฐานการอักเสบในผู้ป่วยวิกฤตที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันมีระดับไซโตไคน์สูงกว่าในกลุ่มผู้เสียชีวิตในโรงพยาบาลเปรียบเทียบกับกลุ่มที่รอดชีวิตเนื่องจากสารไซโตไคน์เป็นสารโมเลกุลใหญ่ไม่สามารถกำจัดด้วยการฟอกเลือดด้วยวิธีมาตรฐาน จึงมีการพัฒนาขนาดรูกรองให้ใหญ่ขึ้น เพื่อให้สามารถกำจัดสารไซโตไคน์ได้ เนื่องจากในปัจจุบันในผู้ป่วยวิกฤตหนักที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันเครื่องฟอกทั้งไดอะฟิลเตรชันและไดอะไลซิสประสิทธิภาพต่ำต่อเนื่องทุกวันได้ถูกนำมาใช้แทนเครื่องฟอกเลือดต่อเนื่องมากขึ้น โดยมีการศึกษาพบว่าประสิทธิภาพไม่แตกต่างกับการฟอกเลือดต่อเนื่อง และการฟอกเลือดมาตรฐานแบบไม่ต่อเนื่อง ดังนั้นจึงเป็นที่มาของการศึกษานี้ เพื่อให้ทราบว่าตัวกรองที่มีรูกรองขนาดใหญ่พิเศษสามารถกำจัดสารไซโตไคน์ได้มากกว่ารูกรองขนาดใหญ่ปกติหรือไม่ ในเครื่องฟอกไดอะฟิลเตรชันประสิทธิภาพต่ำต่อเนื่องในผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสโลหิตที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

- เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพการกำจัดสารไซโตไคน์อินเตอร์ลิวคิน 6 ด้วยการฟอกเลือดด้วยตัวกรองที่มีรูกรองขนาดใหญ่พิเศษกับตัวกรองที่มีรูขนาดใหญ่ปกติในเครื่องฟอกไดอะฟิลเตรชันประสิทธิภาพต่ำต่อเนื่องในผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสโลหิตที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน
- เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพการกำจัดสาร beta2microglobulin, phosphate, และ urea ด้วยการฟอกเลือดด้วยตัวกรองที่มีรูกรองขนาดใหญ่พิเศษกับการฟอกด้วยตัวกรองที่มีรูขนาดใหญ่ปกติในเครื่องฟอกไดอะฟิลเตรชันประสิทธิภาพต่ำต่อเนื่องในผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสโลหิตที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน
- เพื่อเปรียบเทียบการสูญเสีย albumin ในผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสโลหิตที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน ด้วยการฟอกเลือดด้วยตัวกรองที่มีรูกรองขนาดใหญ่พิเศษและการฟอกเลือดด้วยตัวกรองที่มีรูขนาดใหญ่ปกติในเครื่องฟอกไดอะไลซิสประสิทธิภาพต่ำ
- เพื่อเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของระดับความดันโลหิต ปริมาณยากระตุ้นความดันโลหิต ภายหลังฟอกเลือดด้วยตัวกรองที่มีรูกรองขนาดใหญ่พิเศษกับการฟอกด้วยตัวกรองที่มีรูขนาดเล็ก
- ใหญ่ปกติในเครื่องฟอกไดอะฟิลเตรชันประสิทธิภาพต่ำต่อเนื่องในผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสโลหิตที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน

โครงการศึกษาวิจัยนี้ ต้องการอาสาสมัครเข้าร่วมในโครงการวิจัยจำนวน 20 ราย

วิธีการที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

ผู้วิจัยจะทบทวนประวัติ การตรวจร่างกายและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ การวินิจฉัย การรักษา ข้อบ่งชี้ ในการฟอกเลือด เมื่อเข้าเกณฑ์ที่เข้าร่วมการวิจัยผู้วิจัยให้ข้อมูลและเอกสารชี้แจงแก่ญาติของผู้เข้าร่วมการวิจัยหลังจากที่ญาติของผู้เข้าร่วมการวิจัยให้ความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ จึงทำการเซ็นหนังสือรับรองเข้าร่วมการศึกษา ผู้เข้าร่วมการวิจัยได้รับการคัดเข้ากลุ่มการศึกษาใดกลุ่มหนึ่งใน 2 กลุ่มการศึกษา กลุ่มแรก ฟอกเลือดด้วยตัวกรองขนาดใหญ่ธรรมดา และ กลุ่มที่สอง ฟอกเลือดด้วยตัวกรองขนาดใหญ่พิเศษโดยใช้เครื่องฟอกเลือดไดอะลิซิสที่ประสิทธิภาพต่ำต่อเนื่อง ทั้งสองกลุ่มเหมือนกัน

ในครั้งแรกของการฟอกเลือดเมื่อเข้าโครงการวิจัยผู้วิจัยจะขอคูดเลือดของท่านจากสายต่อวงจรการฟอกเลือดเพื่อประเมินผลทางห้องปฏิบัติการจำนวน 3 ครั้ง จำนวนรวม 40 มิลลิลิตร (8 ซ้อนชา) (จำนวน 3 ครั้งคือ ก่อนฟอกเลือดจำนวน 12 มิลลิลิตร, หลังจากนั้น เริ่มกระบวนการฟอกเลือดที่ชั่วโมงที่ 0.5 จำนวน 16 ลูกบาศก์เซนติเมตร, หลังฟอกเลือดเสร็จที่ชั่วโมงที่ 6 จำนวน 12 ลูกบาศก์เซนติเมตร) และหลังจากนั้น ถ้าผู้ป่วยยังมีข้อบ่งชี้ที่ต้องได้รับการฟอกเลือดขณะรักษาตัวในหอผู้ป่วยวิกฤตหนัก ผู้ป่วยจะได้รับการฟอกเลือดด้วยตัวกรองและเครื่องฟอกวิธีเดิมโดยผู้วิจัยจะขอคูดเลือดที่ชั่วโมงที่ 0.5 จำนวน 10 มิลลิลิตร (2 ซ้อนชา) ในแต่ละรอบของการฟอกเลือดจนกว่าผู้ป่วยจะได้รับการจำหน่ายจากหอผู้ป่วยวิกฤตหนักหรือไม่มีข้อบ่งชี้ ของการฟอกเลือดข้อใดข้อหนึ่ง (อาจมากกว่าหนึ่งครั้ง ครั้งละ 10 มิลลิลิตร) ซึ่งตัวอย่างเลือดที่เก็บนี้ จะถูกทำลายทิ้ง เมื่อโครงการวิจัยนี้ สิ้นสุด

มีการให้ albumin ทดแทน (10 กรัม) เมื่อฟอกเลือดเสร็จในกลุ่มที่ฟอกเลือดด้วยตัวกรองใหญ่พิเศษต่อรอบการฟอกเลือด

ท่านจะสิ้นสุดโครงการวิจัยเมื่อได้รับการจำหน่ายจากหอผู้ป่วยวิกฤตหนักหรือไม่มีข้อบ่งชี้ ของการฟอกเลือดข้อใดข้อหนึ่ง รวมระยะเวลาที่ท่านต้องร่วมอยู่ในโครงการวิจัย คือ ตั้งแต่ท่านเริ่มฟอกเลือดจนกว่าท่านจะได้รับการจำหน่ายจากหอผู้ป่วยวิกฤตหนักหรือไม่มีข้อบ่งชี้ ของการฟอกเลือดข้อใดข้อหนึ่ง ทางโครงการจะบันทึกข้อมูลของท่านตลอดระยะเวลาที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัย

ความรับผิดชอบของอาสาสมัครผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

เพื่อให้งานวิจัยนี้ ประสบความสำเร็จ ผู้ทำวิจัยใคร่ขอความร่วมมือจากผู้เข้าร่วมการวิจัย โดยจะขอให้ปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัยอย่างเคร่งครัด รวมทั้งแจ้งอาการผิดปกติต่าง ๆ ที่เกิดขึ้น แก่ผู้เข้าร่วมการวิจัยระหว่างที่เข้าร่วมในโครงการวิจัยให้ผู้ทำวิจัยได้สืบทราบ

ความเสี่ยงที่ได้รับจากการฟอกเลือดด้วยตัวกรองรูใหญ่พิเศษ

การสูญเสีย albumin ซึ่งเป็นโปรตีนไขขาวในกระแสโลหิตที่ช่วยให้รักษาระดับการคงอยู่ของสารน้ำในหลอดเลือด แก้ไขด้วยการให้ albumin ทดแทนตามปริมาณที่คาดว่าจะมีการสูญเสีย ระหว่างที่อยู่ในโครงการวิจัยจะมีการติดตามดูแลสุขภาพของผู้เข้าร่วมการวิจัยอย่างใกล้ชิด

ความเสี่ยงที่ได้รับจากกระบวนการฟอกเลือดเช่นเดียวกับกระบวนการฟอกเลือดวิธีมาตรฐาน

ผู้เข้าร่วมการวิจัยอาจเกิดอาการข้างเคียงเช่นเดียวกับผู้ป่วยหนักวิกฤตอื่นที่ไม่ได้เกิดจากภาวะการติดเชื้อ อที่มีไตวายฉับพลันที่ต้องได้รับการฟอกเลือดมาตรฐานทั่วไป ได้แก่ ภาวะความดันโลหิตต่ำ ภาวะหัวใจเต้นผิดปกติ ภาวะเกลือแร่ผิดปกติ ภาวะเลือดออก ภาวะสายฟอกเลือดอุดตัน ซึ่งผู้วิจัยเฝ้าทำการติดดูอุปกรณ์เฝ้าติดตามและเฝ้าติดตามต่อเนื่อง หากมีอาการผิดปกติสามารถวินิจฉัยและแก้ไขก่อนเกิดภาวะอันตราย หรือหากไม่สามารถแก้ไขได้ จึงหยุดการรักษา

ความเสี่ยงที่ได้รับจากการดูดเลือด

การดูดเลือดจากวงจรการฟอกเลือด อาจทำให้เกิดการปนเปื้อนเชื้อ อโรคเข้าวงจรฟอกเลือดซึ่งแก้ไขด้วยการเจาะดูดด้วยวิธีสะอาดปราศจากเชื้อ อย่างเคร่งครัด

ความเสี่ยงที่ไม่ทราบแน่นอน

ผู้เข้าร่วมการวิจัยอาจเกิดอาการข้างเคียง หรือความไม่สบาย นอกเหนือจากที่ได้แสดงในเอกสารฉบับนี้ ซึ่งอาการข้างเคียงเหล่านี้ เป็นอาการที่ไม่เคยพบมาก่อนเพื่อความปลอดภัยของผู้เข้าร่วมการวิจัย ควรแจ้งผู้ทำวิจัยให้ทราบทันทีเมื่อเกิดความผิดปกติใดๆ เกิดขึ้น

หากมีการค้นพบข้อมูลใหม่ ๆ ที่อาจมีผลต่อความปลอดภัยของผู้เข้าร่วมการวิจัยในระหว่างที่เข้าร่วมในโครงการวิจัย ผู้ทำวิจัยจะแจ้งให้ท่านทราบทันที เพื่อให้ตัดสินใจว่าจะอยู่ในโครงการวิจัยต่อไปหรือจะขอถอนตัวออกจากการวิจัย

หากท่านมีข้อสงสัยใด ๆ เกี่ยวกับความเสี่ยงที่อาจได้รับจากการเข้าร่วมโครงการวิจัย ท่านสามารถสอบถามจากแพทย์ผู้ทำการวิจัยได้ตลอดเวลา

ประโยชน์ที่อาจได้รับ

“ผู้เข้าร่วมการวิจัยจะไม่ได้รับประโยชน์ใดๆจากการเข้าร่วมในการวิจัยครั้งนี้ แต่ผลการศึกษาที่ได้จะเป็นข้อมูลสำหรับแพทย์เพื่อนำมาใช้เป็นแนวทางในการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อ อที่มีภาวะไตวายฉับพลันทำเช่นๆ ต่อไป

อนาคตนี้ อย่างไรก็ตามการเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้อาจช่วยให้การดูแลรักษาผู้เข้าร่วมการวิจัยมีประสิทธิภาพสูงกว่าการปกเกล้าด้วยตัวกรองปกติมาตรฐานได้ อาจลดความรุนแรงของโรคได้ แต่ไม่ได้รับรองว่าสุขภาพของผู้เข้าร่วมการวิจัยจะดีขึ้น หรือความรุนแรงของโรคจะลดลงอย่างแน่นอน

วิธีการและรูปแบบการรักษาอื่น ๆ ที่มีอยู่สำหรับอาสาสมัคร

ผู้เข้าร่วมการวิจัยไม่จำเป็นต้องเข้าร่วมการวิจัยนี้ เพื่อประโยชน์ในการรักษาที่เป็นอยู่หากผู้เข้าร่วมการวิจัยไม่เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ก็จะได้รับกรตรวจเพื่อการวินิจฉัยและรักษาโรคตามวิธีการที่เป็นมาตรฐานคือ รักษาด้วยการการปกเกล้าวิธีและตัวกรองมาตรฐานตามความเห็นของอายุรแพทย์โรคไตตามข้อบ่งชี้ ดังนั้นจึงควรปรึกษากับแพทย์ผู้ให้การรักษาก่อนตัดสินใจ

ข้อปฏิบัติของผู้เข้าร่วมการวิจัยขณะที่ร่วมในโครงการวิจัย

ขอให้ปฏิบัติดังนี้

1. ขอให้ท่านให้ข้อมูลทางการแพทย์ของผู้เข้าร่วมการวิจัยทั้งในอดีต และปัจจุบัน แก่ผู้ทำวิจัยด้วยความสัตย์จริง
2. ขอให้ท่านแจ้งให้ผู้ทำวิจัยทราบความผิดปกติที่เกิดขึ้น ระหว่างที่เข้าร่วมการวิจัยร่วมในโครงการวิจัย อันตรายที่อาจเกิดขึ้น นอกจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัยและความรับผิดชอบของผู้ทำวิจัยผู้สนับสนุนการวิจัย

หากเกิดอาการแทรกซ้อนอันเกิดจากตัวกรองที่ใช้ในการศึกษา แพทย์จะได้ประเมินอาการแทรกซ้อนของผู้เข้าร่วมการวิจัยและให้การรักษาที่เหมาะสมทันที หากอาการดังกล่าวเป็นผลจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ผู้ทำวิจัยผู้สนับสนุนการวิจัยยินดีจะรับผิดชอบค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลของผู้เข้าร่วมการวิจัยและการลงนามในเอกสารให้ความยินยอม ไม่ได้หมายความว่าผู้เข้าร่วมการวิจัยได้สละสิทธิ์ ทางกฎหมายตามปกติที่พึงมี

ในกรณีที่ผู้เข้าร่วมการวิจัยได้รับอันตรายใด ๆ หรือต้องการข้อมูลเพิ่มเติมที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ท่านสามารถ ติดต่อกับผู้ทำวิจัยคือ **พญ. จิราลักษณ์ ตันท์พรชัย** ได้ที่ หน่วยโรคไต ตึกกสิกรไทย ร.พ. จุฬาลงกรณ์ โทรศัพท 02-2564251 ต่อ 101 หรือ 081-8992938 (ตลอด 24 ชั่วโมง)

ค่าใช้จ่ายของผู้เข้าร่วมการวิจัยในการเข้าร่วมการวิจัย

ผู้เข้าร่วมการวิจัยอาจได้รับการปกเกล้าด้วยตัวกรองรูใหญ่พิเศษหรือรูใหญ่ปกติอันใดอันหนึ่ง รวมถึงการทดสอบต่างๆที่ต้องใช้ในการวิจัยโดย **พญ. จิราลักษณ์ ตันท์พรชัย (ผู้วิจัยหลัก)** จะเป็นผู้รับผิดชอบค่าใช้จ่ายทั้งหมด

ค่าตอบแทนสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัย

ผู้เข้าร่วมการวิจัยจะไม่ได้รับเงินค่าตอบแทนจากการเข้าร่วมในการวิจัย แต่จะได้รับค่าเดินทางและเงินชดเชยการสูญเสียรายได้ หรือความไม่สะดวก ไม่สบาย ในการเข้าร่วมโครงการวิจัย จำนวน 1,000 บาท เมื่อท่านได้รับการจำหน่ายจากหอผู้ป่วยวิกฤตหนัก

การเข้าร่วมและการสิ้นสุดการเข้าร่วมโครงการวิจัย

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้ เป็นไปโดยความสมัครใจ หากท่านไม่สมัครใจให้ผู้เข้าร่วมการวิจัยเข้าร่วมการศึกษาแล้ว ท่านสามารถให้ผู้เข้าร่วมการวิจัยถอนตัวได้ตลอดเวลา การขอถอนตัวออกจากโครงการวิจัยจะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาโรคของผู้เข้าร่วมการวิจัยแต่อย่างใด

ผู้ทำวิจัยอาจถอนผู้เข้าร่วมการวิจัยออกจากโครงการวิจัย เพื่อเหตุผลด้านความปลอดภัยของผู้เข้าร่วมการวิจัย หรือเมื่อผู้สนับสนุนการวิจัยยุติการดำเนินงานวิจัย หรือในกรณีดังต่อไปนี้

3. ผู้เข้าร่วมการวิจัยไม่สามารถดำเนินการฟอกเลือดจนครบตามกำหนดเวลา
4. ผู้เข้าร่วมการวิจัยเกิดภาวะแทรกซ้อน จากการได้ฟอกเลือดด้วยตัวกรองรูใหญ่พิเศษ

การปกป้องรักษาข้อมูลความลับของอาสาสมัคร

ข้อมูลนี้อาจนำไปสู่การเปิดเผยตัวผู้เข้าร่วมการวิจัย จะได้รับการปกปิดและจะไม่เปิดเผยแก่สาธารณชน ในกรณีที่ผลการวิจัยได้รับการตีพิมพ์ ชื่อและที่อยู่ของผู้เข้าร่วมการวิจัยจะได้รับการปกปิดอยู่เสมอ โดยจะใช้เฉพาะรหัสประจำโครงการวิจัยของผู้เข้าร่วมการวิจัย

จากการลงนามยินยอมของผู้แทนผู้เข้าร่วมการวิจัย ผู้ทำวิจัย และผู้สนับสนุนการวิจัยสามารถเข้าไปตรวจสอบบันทึกข้อมูลทางการแพทย์ของผู้เข้าร่วมการวิจัยได้แม้จะสิ้นสุดโครงการวิจัยแล้วก็ตาม หากท่านต้องการยกเลิกการให้สิทธิ์ ดังกล่าว ท่านสามารถแจ้ง หรือเขียนบันทึกขอยกเลิกการให้คำยินยอม โดยส่งไปที่ "**พญ. จิราลักษณ์ ตันทรัพย์ชัย หน่วยไต ตึกกสิกรไทย ร.พ.จุฬาลงกรณ์ 1873 ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 1033**"

หากท่านขอยกเลิกการให้คำยินยอมหลังจากที่ท่านได้อนุญาตให้ผู้ร่วมการวิจัยเข้าร่วมโครงการวิจัยแล้ว ข้อมูลส่วนตัวของผู้ร่วมการวิจัยจะไม่ถูกบันทึกเพิ่มเติม อย่างไรก็ตาม ข้อมูลอื่น ๆ อาจถูกนำมาใช้เพื่อประเมินผลการวิจัย และผู้ร่วมการวิจัยไม่สามารถกลับมาเข้าร่วมในโครงการนี้ได้อีก ทั้งนี้ เนื่องจากข้อมูลของผู้ร่วมการวิจัยที่จำเป็นสำหรับใช้เพื่อการวิจัยไม่ได้ถูกบันทึก

จากการลงนามยินยอมของท่านแพทย์ผู้ทำวิจัยสามารถบอกรายละเอียดของผู้ร่วมการวิจัยที่เกี่ยวกับการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ให้แก่แพทย์ผู้รักษาท่านได้

สิทธิของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

ในฐานะที่เป็นผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย จะมีสิทธิ ดังต่อไปนี้

1. ได้รับทราบถึงลักษณะและวัตถุประสงค์ของการวิจัยในครั้งนี้
2. ได้รับการอธิบายเกี่ยวกับระเบียบวิธีการของการวิจัยทางการแพทย์ รวมทั้งยาและอุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้
3. ได้รับการอธิบายถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่จะได้รับจากการวิจัย
4. ได้รับการอธิบายถึงประโยชน์ที่ผู้ร่วมการวิจัยจะได้รับจากการวิจัย
5. ได้รับการเปิดเผยถึงทางเลือกในการรักษาด้วยวิธีอื่น ยา หรืออุปกรณ์ซึ่งมีผลดีต่อผู้ร่วมการวิจัยรวมทั้งประโยชน์และความเสี่ยงที่อาจได้รับ
6. ได้รับทราบแนวทางในการรักษาในกรณีที่เกิดโรคแทรกซ้อนภายหลังการเข้าร่วมในโครงการวิจัย
7. มีโอกาสได้ซักถามเกี่ยวกับงานวิจัยหรือขั้นตอนที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย
8. ได้รับทราบว่ากรยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ สามารถขอถอนตัวจากโครงการเมื่อไรก็ได้โดยสามารถขอถอนตัวจากโครงการโดยไม่ได้รับผลกระทบใดๆทั้งสิ้น
9. ได้รับสำเนาเอกสารยินยอมที่มีทั้งลายเซ็นและวันที่
10. มีสิทธิในการตัดสินใจว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยหรือไม่ก็ได้ โดยปราศจากการใช้สิทธิพลบังคับข่มขู่หรือการหลอกลวง

หากผู้ร่วมการวิจัยไม่ได้รับการชดเชยอันควรต่อการบาดเจ็บหรือเจ็บป่วยที่เกิดขึ้นโดยตรงจากการวิจัย หรือผู้ร่วมการวิจัยไม่ได้รับการปฏิบัติตามที่ปรากฏในเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในการวิจัย ท่านสามารถร้องเรียนได้ที่ คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตึกอำนวยการ มหิตลชั้น 3 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 โทร 0-2256-4455 ต่อ 14, 15 ในเวลาราชการ

ขอขอบคุณในการร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ-นามสกุล นางสาวจิราลักษณ์ ตันท์พรชัย

วันเดือน ปีเกิด 24 ตุลาคม พ.ศ. 2521 จังหวัดลพบุรี

ประวัติการศึกษาและการทำงาน

นักศึกษาแพทย์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์	2539-2545
แพทย์เพิ่มพูนทักษะ โรงพยาบาลสระบุรี	2545-2546
แพทย์ใช้ทุนปีที่ 2 – 3 โรงพยาบาลหนองแค จังหวัดสระบุรี	2546-2548
แพทย์ประจำบ้านอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์	2548-2551
อายุรแพทย์ประจำโรงพยาบาลชัยบาดาล จังหวัดลพบุรี	2552-2553
กำลังศึกษาอายุรศาสตร์ต่อยอดสาขาวิชาโรคไตจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	2553–ปัจจุบัน

ปริญญาและประกาศนียบัตร

แพทยศาสตรบัณฑิต มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์	2545
วุฒิปัตรแพทย์ผู้เชี่ยวชาญสาขาอายุรศาสตร์	2551

สมาชิกสมาคมวิชาชีพ

- สมาชิกราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย
- สมาชิกสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย
- สมาชิกสมาคมปลูกถ่ายอวัยวะแห่งประเทศไทย
- สมาชิกแพทยสภา