

การศึกษาทางคลินิกแบบสุ่มตัวอย่างที่มีการควบคุมตัวแปรของการขจัด พี-คริสซอล ในผู้ป่วยไตวาย
เรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมแบบฮีโมไดอะลิซิสขั้นประสิทธิภาพสูงเทียบกับฮีโม
ไดอะลิซิสขั้นประสิทธิภาพมาตรฐานที่ใช้ตัวกรองชนิดที่มีรูกรองใหญ่พิเศษ



นายวันจักร พงษ์สิทธิศักดิ์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CHULALONGKORN UNIVERSITY

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

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

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2558

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

P-CRESOL CLEARANCE OF HIGH EFFICIENCY ONLINE-
HEMODIAFILTRATION VERSUS STANDARD EFFICIENCY ONLINE-
HEMODIAFILTRATION WITH HIGH CUT-OFF MEMBRANE; AN OPEN-
LABELLED RANDOMIZED CROSSOVER CONTROL TRIAL

Mr. Wanjak Pongsittisak



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 2015

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์

การศึกษาทางคลินิกแบบสุ่มตัวอย่างที่มีการควบคุมตัวแปรของการขจัด พี-ครีซอล ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมแบบฮีโมไดอะลิซิส ประสิทธิภาพสูงเทียบกับฮีโมไดอะลิซิส ประสิทธิภาพมาตรฐานที่ใช้ตัวกรองชนิดที่มีรูกรองใหญ่พิเศษ

โดย

นายวันจักร พงษ์สิทธิศักดิ์

สาขาวิชา

อายุรศาสตร์

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ ขจร ตีรณธนากุล

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์

(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สุทธิพงษ์ วัชรสินธุ)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ

(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สุเทพ กลชาญวิทย์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ ขจร ตีรณธนากุล)

..... กรรมการ

(อาจารย์ นายแพทย์ ยงเกษม วรเศรษฐ์กรกิจ)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย

(นายแพทย์ กฤษณพงศ์ มโนธรรม)

วันจักร พงษ์สิทธิศักดิ์ : การศึกษาทางคลินิกแบบสุ่มตัวอย่างที่มีการควบคุมตัวแปรของการกำจัด พี-ครีซอล ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมแบบฮีโมไดอะลิซิสประสิทธิภาพสูงเทียบกับฮีโมไดอะลิซิสประสิทธิภาพมาตรฐานที่ใช้ตัวกรองชนิดที่มีรูกรองใหญ่พิเศษ (P-CRESOL CLEARANCE OF HIGH EFFICIENCY ONLINE-HEMODIAFILTRATION VERSUS STANDARD EFFICIENCY ONLINE-HEMODIAFILTRATION WITH HIGH CUT-OFF MEMBRANE; AN OPEN-LABELLED RANDOMIZED CROSSOVER CONTROL TRIAL) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก: ผศ. นพ. ขจร ตีรณธนากุล, 36 หน้า.

การศึกษาทางคลินิกแบบสุ่มตัวอย่างที่มีการควบคุมตัวแปรและมีตัวเปรียบเทียบของ การกำจัดสาร พี-ครีซอล ด้วยวิธีการฟอกเลือดด้วยวิธีฮีโมไดอะลิซิสประสิทธิภาพ มาตรฐานที่ใช้ตัวกรองชนิดที่มีรูกรองใหญ่พิเศษ

วันจักร พงษ์สิทธิศักดิ์¹, ขจร ตีรณธนากุล¹, สุพิชา วิทยาลัยปัญญา², เกื้อเกียรติ ประดิษฐ์พรศิลป์ 1

1หน่วยโรคไต, ภาควิชาอายุรศาสตร์, คณะแพทยศาสตร์, จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 2ภาควิชาเภสัชวิทยา, สภากาชาดไทย, จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ความสำคัญและเหตุผล: สารพิษยูรีเมียได้รับความสนใจในขณะนี้ คือ พี-ครีซอล เป็นสารพิษที่จับกับ โปรตีนขนาดใหญ่ซึ่งการศึกษาพบว่ามีความสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะ สุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือด และ สารนี้ไม่สามารถนำออกจากร่างกายได้ด้วยวิธีฟอกเลือดแบบมาตรฐาน มีการศึกษาพบว่าการทำฮีโมไดอะลิซิสประสิทธิภาพสูงช่วยกำจัดพี-ครีซอลได้เพิ่มขึ้น และ ช่วยลดอัตรา การเสียชีวิตได้ร้อยละ 30 เป็นที่น่าเสียดายผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือดพบว่า มีปัญหาเรื่องเส้นที่ฟอกเลือดได้บ่อยไม่สามารถส่งถ่ายเลือดด้วยความเร็วสูงได้ ผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงไม่ได้รับ การฟอกเลือดด้วยวิธีฮีโมไดอะลิซิสประสิทธิภาพสูง วิธีการฟอกเลือดด้วยวิธีฮีโมไดอะลิซิสประสิทธิภาพมาตรฐานที่ใช้ตัวกรองชนิดที่มีรูกรองใหญ่พิเศษจึงถูกคิดค้นขึ้นเพื่อเพิ่มการกำจัด พี-ครีซอล และ สารพิษยูรีเมียอื่น ๆ ระเบียบวิธีวิจัย: เป็นการศึกษาทางคลินิกแบบสุ่มที่มีการควบคุมตัวแปรในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะ สุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือด 9 คน โดยเปรียบเทียบระหว่าง 2 วิธีคือ ฮีโมไดอะลิซิสประสิทธิภาพ มาตรฐานที่ใช้ตัวกรองชนิดที่มีรูกรองใหญ่พิเศษ และ ฮีโมไดอะลิซิสประสิทธิภาพสูง วิธีละ 2 สัปดาห์ สัปดาห์ละ 3 ครั้ง โดยเปรียบเทียบการกำจัดสารพิษยูรีเมียทั้ง 3 ชนิด คือ พี-ครีซอล, เบต้าทู-ไมโครglobulin และ ยูเรีย รวมถึงติดตามปริมาณอัลบูมินที่เสียนำในน้ำยาฟอกเลือด และ ภาวะแทรกซ้อนจากการฟอกเลือด

ผลลัพธ์: วิธีฮีโมไดอะลิซิสประสิทธิภาพมาตรฐานที่ใช้ตัวกรองชนิดที่มีรูกรองใหญ่พิเศษมีอัตราการลด พี-ครีซอล ร้อยละ 59.5 (IQR; 49.1,62.6) เทียบเท่ากับวิธีฮีโมไดอะลิซิสประสิทธิภาพสูงมีอัตราการลด พี-ครีซอล ร้อยละ 54.7 (IQR; 48.6,58.2) (p-value = 0.441) เบต้าทู-ไมโครglobulinยังถูกกำจัดออกด้วย วิธีฮีโมไดอะลิซิสประสิทธิภาพมาตรฐานที่ใช้ตัวกรองชนิดที่มีรูกรองใหญ่พิเศษได้ดีกว่า และ ทั้งสองวิธี มีการขจัดยูเรียที่ดี การใช้ตัวกรองที่มีรูใหญ่พิเศษนั้นส่งผลให้มีอัลบูมินออกมากับน้ำยาฟอกไต 5.51 ± 0.72 กรัม เทียบกับ 0.51 ± 0.31 กรัม จากวิธีฮีโมไดอะลิซิสประสิทธิภาพสูงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.008) แต่อย่างไรก็ตามไม่มีผู้ป่วยที่เกิดระดับอัลบูมินในเลือดต่ำ และ ไม่มีภาวะแทรกซ้อนที่ เกิดจากการฟอกเลือด

บทสรุป: วิธีฮีโมไดอะลิซิสประสิทธิภาพมาตรฐานที่ใช้ตัวกรองชนิดที่มีรูกรองใหญ่พิเศษ มี ประสิทธิภาพในการกำจัดสารพิษยูรีเมียได้รวมถึงสารพิษชนิดที่จับกับโปรตีนขนาดใหญ่ จึงเป็นวิธีการฟอก เลือดวิธีใหม่ที่สามารถนำไปใช้ประโยชน์ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือดที่มีปัญหา ของเส้นฟอกเลือดที่อยู่ระหว่างรอการแก้ไข หรือ ไม่สามารถแก้ไขได้ ซึ่งอาจมีผลต่ออัตราการรอดชีวิตที่ เพิ่มขึ้นในระยะยาว

สาขาวิชา อายุรศาสตร์

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก

ปีการศึกษา 2558

5774085630 : MAJOR MEDICINE

KEYWORDS: P-CRESOL / ONLINE HEMODIAFILTRATION / HIGH CUT-OFF MEMBRANE

WANJAK PONGSITTISAK: P-CRESOL CLEARANCE OF HIGH EFFICIENCY ONLINE-HEMODIAFILTRATION VERSUS STANDARD EFFICIENCY ONLINE-HEMODIAFILTRATION WITH HIGH CUT-OFF MEMBRANE; AN OPEN-LABELLED RANDOMIZED CROSSOVER CONTROL TRIAL. ADVISOR: ASST. PROF. KHAJOHN TIRANATHANAGUL, 36 pp.

Efficacy of Newly Innovated Standard Efficiency Online Hemodiafiltration with High Cut off Dialyzer on P-cresol Removal: The Randomized Crossover Controlled Study. Wanjak Pongsittisak¹, Supeecha Wittayalertpanya², Khajohn Tiranathanagul¹, Kearkiat Praditpornsilpa¹ ¹ Division of Nephrology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand. ² Division of Pharmacology, Thai Red Cross Society and Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand

Background: The P-cresol (pCS) which is a protein-bound toxin were recently spotlight because it could not be removed by hemodialysis (HD) and obviously correlated with persisting high mortality of HD patients. High-efficiency post-dilution online hemodiafiltration (OL-HDF) using high-flux dialyzer and required high blood flow rate was a novel modality that added the convective to ordinary diffusive clearance. This modality could enhance pCS removal and reduce mortality rate by 30% in recent clinical trials. Unfortunately, the majority of the HD patients could not reach that high efficiency because of the limitation of their arteriovenous (A-V) access blood flow. We innovated the new online HDF modality for these patients by combination of standard efficiency pre-dilution OL-HDF with new high cut-off membrane dialyzer (HCM). Methods: This randomized crossover control study was conducted in 9 online HDF patients to determine the efficacy especially pCS removal between the two week periods of new modality of standard efficiency OL-HDF with HCM and the high-efficiency OL-HDF. The removal of small and middle molecular weight uremic toxins as well as protein-bound uremic toxin removal were determined and compared. The pCS was measured by high-performance liquid chromatography. The dialysate albumin loss and patient safety were also monitored. Results: This new standard efficiency OL-HDF with HCM was safe and no any adverse event was recorded. Its pCS removal efficacy in term of pCS reduction ratio (RR) was comparable with high efficiency OL-HDF median 59.5 (IQR; 49.1, 62.6) % and 54.7 (IQR; 48.6, 58.2) % (p-value = 0.441), respectively. β 2-microglobulin was significantly removed by new modality more than high-efficiency OL-HDF. Two techniques provided adequate and small molecule removal demonstrated by urea clearance and KtV_{urea}. No patients developed hypoalbuminemia even the higher dialysate albumin loss in HCM used (dialysate albumin loss per session; 5.51 ± 0.72g vs. 0.51 ± 0.31g, p=0.008). Serious adverse events were not observed. Conclusions: This new standard efficiency OL-HDF with HCM which was innovated for the majority of dialysis patients that had limited blood flow rate could provide effectively protein-bound uremic toxin removal comparable with high-efficiency OL-HDF and could potentially provide the comparable good long-term survival as well.

Department: Medicine

Student's Signature

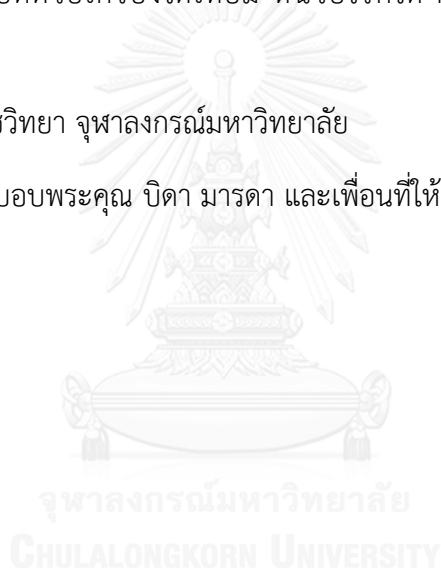
Field of Study: Medicine

Advisor's Signature

Academic Year: 2015

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณทุกท่านที่มีส่วนร่วมทำให้งานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงความมุ่งหมาย
สาขาวิชาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ ขจร ตีรธนากุล อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์
รองศาสตราจารย์ สุพีชา วิทยเลิศปัญญา
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์รอง
ศูนย์ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม หน่วยโรคไต คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์
มหาวิทยาลัย
ภาควิชาเภสัชวิทยา จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
สุดท้ายนี้ ขอขอบพระคุณ บิดา มารดา และเพื่อนที่ให้กำลังใจตลอดเวลาที่ทำงานวิจัยนี้



สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
รายการอ้างอิง.....	34
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	36



บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหา

ปัจจุบันมีผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ต้องได้รับการบำบัดทดแทนไตเป็นจำนวนมากขึ้นในประเทศไทย จากรายงานปี พ.ศ. 2555 จากสมาคมโรคไต พบว่ามีผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ต้องได้รับการบำบัดทดแทนไต 58,385 คน โดยเป็นผู้ป่วยที่ต้องได้รับการฟอกเลือดถึง 40,505 คน หรือคิดเป็น 628.5 คนต่อประชากรหนึ่งล้านคน โดยมีแนวโน้มที่จะมีอุบัติการณ์เพิ่มขึ้นอีกในอนาคต

สาเหตุสำคัญในการเสียชีวิตของผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย คือ โรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular disease) โรคติดเชื้อ และโรคมะเร็ง(1, 2) ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีโอกาสเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดสูงกว่าคนทั่วไป 10-20 เท่า(2) สาเหตุที่เกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดสูงกว่าคนทั่วไปเนื่องจากมีภาวะเสี่ยงที่พบได้ในคนทั่วไปที่จะเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด (traditional risk factor) เช่น เบาหวาน ความดันโลหิตสูง ไขมันในเลือดสูง อายุ และยังมีปัจจัยเสี่ยงเพิ่มขึ้นอีกจากภาวะไตวายเรื้อรังส่งผลให้เกิดการคั่งของสารยูรีเมียภายในร่างกาย (uremia related risk factor, non-traditional risk factor)(3)

สารพิษยูรีเมีย (uremic toxin) ประกอบด้วย 3 กลุ่ม คือ สารพิษยูรีเมียขนาดเล็ก (small water – soluble compounds; molecular weight < 500 D), สารพิษยูรีเมียขนาดกลาง (middle molecules; molecular weight > 500 D) และ สารพิษยูรีเมียที่จับกับโปรตีน (protein – bound molecules) สารprotein – bound uremic toxin ซึ่งเป็นกลุ่มที่มีน้ำหนักโมเลกุลน้อยกว่า 500 ดาลตัน แต่จับอยู่กับโปรตีนจึงกลายเป็นโมเลกุลขนาดใหญ่ทำให้ขจัดออกจากร่างกายด้วยวิธีการฟอกเลือดได้ปริมาณน้อย(4, 5)

พี-ครีซอล (P-cresol) มีน้ำหนักโมเลกุล 108 ดาลตัน เป็นสารพิษยูรีเมียในกลุ่ม Protein – bound uremic toxin เกิดจากการเปลี่ยนแปลงของกรดอะมิโน tyrosine ผลสุดท้ายจะถูกเปลี่ยนเป็น P-cresylsulfate ที่ผนังลำไส้โดยแบคทีเรียประจำถิ่น และ P-cresylglucuronide ที่ตับ(6) มีการศึกษาในห้องปฏิบัติการและในสัตว์ทดลองพบว่า พี-ครีซอลมีความสัมพันธ์กับการกระตุ้นเม็ดเลือดขาวให้ทำงานมากผิดปกติ สร้างสารอนุมูลอิสระมากขึ้นและก่อให้เกิดเยื่อหลอดเลือดอักเสบ(7-9) พบความสัมพันธ์ของ P-cresol กับการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด การติดเชื้อ การเกิดเส้นฟอกเลือดมีหินปูนแคลเซียมเกาะและตีบตัน และ เพิ่มอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง(9-16) พี-ครีซอลสามารถขจัดออกจากร่างกายโดยใช้วิธีการการฟอกเลือด (modality)

แบบฮีโมไดอะลิซิสประสิทธิภาพสูง (high efficiency hemodiafiltration) แต่มีปัญหาในการกำจัดสารออกจากร่างกายโดยใช้วิธีการฟอกเลือดวิธีมาตรฐาน (hemodialysis)(17-20)

การทำ high efficiency hemodiafiltration ซึ่งมีการศึกษาพบว่าสามารถลดอัตราการเสียชีวิตและลดอัตราการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด(21) เพื่อให้ได้ประสิทธิภาพที่ดีนั้นปัจจัยสำคัญอย่างหนึ่งคือต้องมีเส้นฟอกเลือด (vascular access) ที่มีประสิทธิภาพสามารถส่งจ่ายเลือดออกจากตัวผู้ป่วยด้วยความเร็วสูง ซึ่งถ้าเกิดปัญหาเรื่องเส้นฟอกเลือดไม่สามารถส่งจ่ายเลือดได้ด้วยความเร็วสูงได้จะทำให้ประสิทธิภาพในการฟอกเลือดลดลง โดยปัญหาเส้นฟอกเลือดที่ไม่สามารถส่งจ่ายเลือดได้ด้วยความเร็วสูง เป็นปัญหาที่พบได้บ่อยในเวชปฏิบัติ สาเหตุของเส้นฟอกเลือดไม่สามารถส่งจ่ายเลือดได้ด้วยความเร็วสูงอาจเกิดจาก โรคประจำตัวอื่นที่เป็นร่วมด้วย เช่น เบาหวาน ความดันโลหิตสูง มีหินปูนแคลเซียมเกาะที่เส้นฟอกเลือด ภาวะทุโภชนาการ มีความดันโลหิตต่ำขณะฟอกเลือด มีเยื่อบุหลอดเลือดอักเสบจากสารพิษยูรีเมีย(22) ซึ่งในผู้ป่วยที่กำลังรอการแก้ไขเส้นฟอกเลือด หรือ แก้ไขไม่ได้แล้วและอยู่ระหว่างรอทำเส้นฟอกเลือดใหม่ ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะได้รับการฟอกเลือดด้วยวิธีมาตรฐาน (conventional hemodialysis) ทำให้เกิดปัญหาที่มีสารพิษยูรีเมียชนิดจับกับโปรตีน และ ขนาดกลางกลับมาสะสมในร่างกายมากขึ้น

ตัวกรองฟอกเลือด (dialyzer) ชนิดใหม่ที่เรียกว่า ตัวกรองฟอกเลือดที่มีรูกรองใหญ่พิเศษ (high cut-off membrane dialyzer หรือ high performance membrane dialyzer) มีรูกรองฟอกเลือดขนาดใหญ่กว่าตัวกรองฟอกเลือดที่มีรูใหญ่ (high flux dialyzer) ที่ใช้กันอยู่ใน high efficiency hemodiafiltration ซึ่งตัวกรองชนิด high cut-off membrane dialyzer ยอมให้สารพิษยูรีเมียชนิด middle molecules, protein – bound molecules ผ่านได้โดยใช้ความเร็วในการส่งจ่ายเลือดจากเส้นฟอกเลือดเพื่อมาผ่านตัวกรองฟอกเลือดที่น้อยกว่า(23) ดังนั้น ถ้านำ high cut-off membrane dialyzer มาใช้ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ฟอกเลือดด้วยวิธี hemodiafiltration และมีปัญหาเส้นฟอกเลือดไม่สามารถส่งจ่ายเลือดได้ด้วยความเร็วสูง อาจทำให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้รับประโยชน์และประสิทธิภาพของการฟอกเลือดในการกำจัดพี-ครีซอล และ สารพิษยูรีเมียขนาดกลางเท่าเทียมกับผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยวิธีฮีโมไดอะลิซิสประสิทธิภาพสูง (high efficiency hemodiafiltration)

1.2 คำถามการวิจัย

คำถามหลักของการวิจัย (Primary research question)

การกำจัดสารพี-ครีซอล (P-cresol reduction) ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยวิธีฮีโมไดอะลิซิสประสิทธิภาพมาตรฐานร่วมกับตัวกรองฟอก

เลือดชนิดที่มีรูกรองใหญ่พิเศษ (standard efficiency online-hemodiafiltration with high cut-off membrane dialyzer) แตกต่างกับวิธีฟอกเลือดแบบฮีโมไดอะฟิลเตชันประสิทธิภาพสูง (high efficiency online-hemodiafiltration with high flux membrane dialyzer) หรือไม่
คำถามรอง (secondary research question)

- การขจัดสาร β_2 -microglobulin (β_2 -microglobulin reduction) ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง ระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยวิธีฮีโมไดอะฟิลเตชันประสิทธิภาพมาตรฐาน ร่วมกับตัวกรองฟอกเลือดชนิดที่มีรูกรองใหญ่พิเศษแตกต่างกับวิธีฟอกเลือดแบบฮีโมไดอะฟิลเตชันประสิทธิภาพสูงหรือไม่
- ปริมาณอัลบูมิน (albumin) ที่สูญเสียไปในการฟอกเลือดด้วยวิธีฮีโมไดอะฟิลเตชัน ประสิทธิภาพมาตรฐานร่วมกับตัวกรองฟอกเลือดชนิดที่มีรูกรองใหญ่พิเศษแตกต่างกับวิธีฟอกเลือดด้วยวิธีฮีโมไดอะฟิลเตชันประสิทธิภาพสูงหรือไม่

1.3 วัตถุประสงค์งานวิจัย

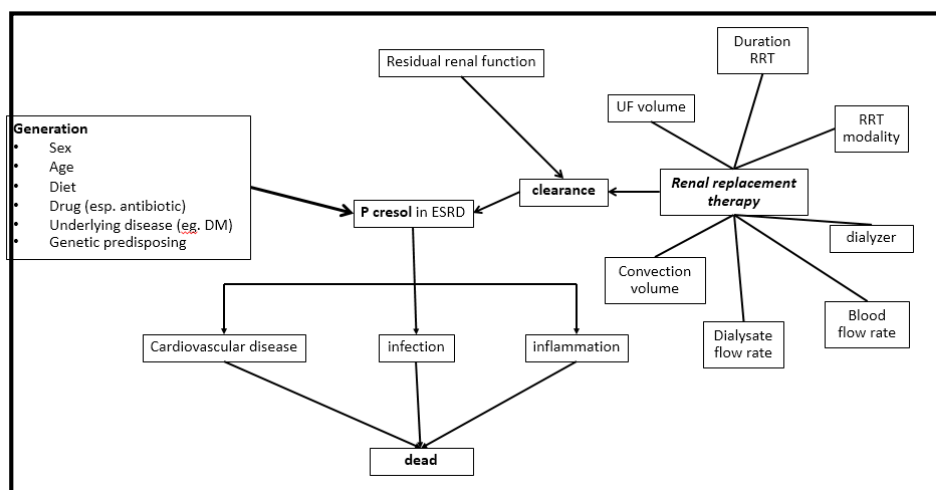
- เพื่อประเมินประสิทธิภาพของการฟอกเลือดด้วยวิธีฮีโมไดอะฟิลเตชันประสิทธิภาพมาตรฐานร่วมกับตัวกรองฟอกเลือดชนิดที่มีรูกรองใหญ่พิเศษมีผลต่อการขจัดสารพี-ครีเอตอลเทียบเท่ากับการฟอกเลือดด้วยวิธีฮีโมไดอะฟิลเตชันประสิทธิภาพสูงหรือไม่
- เพื่อประเมินประสิทธิภาพของการฟอกเลือดด้วยวิธีฮีโมไดอะฟิลเตชันประสิทธิภาพมาตรฐานร่วมกับตัวกรองฟอกเลือดชนิดที่มีรูกรองใหญ่พิเศษมีผลต่อการขจัดสาร β_2 -microglobulin เทียบเท่ากับการฟอกเลือดด้วยวิธีฮีโมไดอะฟิลเตชันประสิทธิภาพสูงหรือไม่
- เพื่อประเมินปริมาณอัลบูมิน (albumin) ที่สูญเสียไปในการฟอกเลือดด้วยวิธีฮีโมไดอะฟิลเตชันประสิทธิภาพมาตรฐานร่วมกับตัวกรองฟอกเลือดชนิดที่มีรูกรองใหญ่พิเศษ เทียบกับการฟอกเลือดด้วยวิธีฮีโมไดอะฟิลเตชันประสิทธิภาพสูง

1.4 สมมุติฐาน

ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยวิธีฮีโมไดอะฟิลเตชันประสิทธิภาพมาตรฐานร่วมกับตัวกรองฟอกเลือดชนิดที่มีรูกรองใหญ่พิเศษ (standard efficiency OL-HDF with high cut-off membrane dialyzer) สามารถมีการขจัดสารพี-ครีเอตอลได้

เทียบเท่ากับการฟอกเลือดวิธีฮีโมไดอะลิตซ์ประสิทธิภาพสูง (high efficiency OL-HDF with high flux membrane dialyzer)

1.5 กรอบความคิดแนววิจัย



รูปที่ 1. แสดงกรอบแนวความคิดของงานวิจัย

1.6 คำนิยามเชิงปฏิบัติการที่ใช้ในงานวิจัย

Hemodialysis เป็นการฟอกเลือดโดยใช้วิธีการแพร่ผ่าน (diffusion) ของสารละลายที่อยู่ระหว่างเยื่อตัวกรอง (semipermeable membrane) ซึ่งอยู่ในตัวกรองฟอกเลือด (dialyzer) โดยกันแบ่งระหว่างเลือดที่เข้ามาในตัวกรองฟอกเลือดกับน้ำยาฟอกเลือด (dialysate) โดยสารละลายที่มีขนาดเล็กกว่ารูกรองของ semipermeable membrane จะแพร่ผ่านจากที่ ๆ มีความเข้มข้นสูงไปยังที่ ๆ มีความเข้มข้นของสารต่ำกว่า

Hemofiltration เป็นการฟอกเลือดโดยใช้วิธีการพา (convection) ของสารละลายผ่านเยื่อตัวกรองในตัวกรองฟอกเลือดโดยใช้การดึงน้ำ (ultrafiltration) เป็นตัวพาสารละลายจากฝั่งเลือดผ่านเยื่อตัวกรองนำไปอีกฝั่งหนึ่ง ดังนั้นเมื่อมีการดึงน้ำออกจากตัวผู้ป่วยเพื่อพาสารละลายออกมา จึงต้องมีการเติมสารละลายที่ตกลับเข้าไปทดแทน (substitution fluid)

Hemodiafiltration เป็นการฟอกเลือดโดยใช้ขบวนการทั้ง 2 วิธีมารวมกัน คือ การแพร่ผ่าน และ การพา ของสารละลาย

Online hemodiafiltration (OL-HDF) คือ ใช้วิธีการฟอกเลือดด้วยวิธี hemodiafiltration โดยวิธีการเตรียม substitution fluid จากการทำน้ำบริสุทธิ์ของเครื่อง

ไตเทียม (hemodialysis machine) โดยใช้ น้ำยาฟอกเลือดผ่านตัวกรองประสิทธิภาพสูง (ultra-filter) แล้วนำมาทำเป็น substitution fluid เพื่อทดแทน ultrafiltration ที่ออกไป

Substitution technique คือ วิธีการทดแทน substitution fluid โดยแบ่งตามการทดแทนว่า ทดแทนก่อนเข้าตัวกรองฟอกเลือด (pre-dilution technique) หรือ หลังจากออกจากตัวกรองฟอกเลือด (post-dilution technique)

High efficiency hemodiafiltration คือ การทำฟอกเลือดด้วยวิธี hemodiafiltration โดยมีปริมาณ substitution fluid แบบ post-dilution technique มากกว่า 17 ลิตร ต่อการฟอกเลือด 1 ครั้ง ดังนั้นเพื่อป้องกันตัวกรองฟอกเลือดมีลิมเลือดอุดตันจึงต้องส่งเลือดผ่านตัวกรองด้วยความเร็วที่มากพอ ซึ่งโดยปกติควรมากกว่า 350 มิลลิลิตรต่อนาที

Standard efficiency hemodiafiltration ความหมายของผู้วิจัย หมายถึงการฟอกเลือดด้วยวิธี hemodiafiltration โดยใช้ความเร็วในการส่งเลือดไปยังตัวกรองน้อยกว่า high efficiency hemodiafiltration โดยไม่ก่อให้เกิดลิมเลือดอุดตันตัวกรองฟอกเลือด

1.8 รูปแบบการวิจัย

การวิจัยเชิงทดลองลักษณะ Therapeutic trial เป็น Open labelled randomized crossover control study

1.9 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย

ทำให้ทราบถึงการขจัดสารพี-ครีซอล โดยการฟอกเลือดวิธีใหม่ (new modality: standard efficiency pre-dilution OL-HDF with high cut-off membrane dialyzer) ใช้ความเร็วในการส่งจ่ายเลือดที่น้อยกว่า ซึ่งอาจจะมีประโยชน์ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมที่มีปัญหาเรื่องเส้นที่ใช้ในการฟอกเลือดทำงานได้ไม่ดี (Vascular access malfunction) และแก้ไขได้ลำบาก อนึ่งสารพี-ครีซอลมีผลต่อผลแทรกซ้อนระยะยาวต่อโรคหัวใจและเส้นเลือด โรคติดเชื้อ การอักเสบของเส้นเลือด และ การเสียชีวิต การศึกษานี้จะเป็นข้อมูลต่อไปในอนาคตเพื่อทำศึกษานานาชาติและติดตามผลระยะยาวต่อไป

1.10 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการศึกษาวิจัย

เนื่องจากการวัดพี-ครีซอลยังไม่มีห้องปฏิบัติการที่ทำการตรวจวัดเป็นประจำในประเทศไทย จึงจำเป็นต้องจัดห้องปฏิบัติการดำเนินการวัดโดยทีมผู้วิจัย ดังนั้นจึงจำเป็นต้องทำการฝึกฝนในการตรวจเพื่อให้ได้ Accuracy และ Validity ที่ได้มาตรฐาน

1.11 ข้อพิจารณาทางจริยธรรม

11.1 การเข้าร่วมงานวิจัยในครั้งนี้ตั้งอยู่บนพื้นฐานของการเคารพในการให้คำยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย

11.2 ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยได้รับข้อมูลที่ถูกต้อง พอเพียง ไม่ปิดบังข้อมูลเกี่ยวกับความเสี่ยงที่อาจเกิดในระหว่างการวิจัย ได้รับข้อมูลที่เป็นเอกสารแก่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย นำกลับไปอ่าน หรือปรึกษาญาติ หรือ ผู้ที่ไว้วางใจก่อนตัดสินใจ

11.3 ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยไม่ถูกชักจูงด้วยอำมิสสินจ้าง

11.4 ผู้เข้าร่วมการวิจัยต้องลงนามเป็นลายลักษณ์อักษร (informed consent)

11.5 ผู้เข้าร่วมการวิจัยมีสิทธิที่จะถอนตัวจากโครงการวิจัยโดยไม่ต้องชดใช้ค่าเสียหาย หรือถูกละเลยการดูแลรักษา

11.6 งานวิจัยนี้ให้ความเคารพในความเป็นส่วนตัวและรักษาความลับในข้อมูลที่ใช้ในการวิจัย

11.7 ผู้ที่เข้าร่วมโครงการวิจัยเซ็นชื่อหรือประทับลายนิ้วมือเพื่อยืนยันการตัดสินใจของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย โดยมีพยานรู้เห็นร่วมลงนามก่อนเริ่มการวิจัย

งานวิจัยนี้เป็นงานวิจัยที่ทำการศึกษาทดลองในมนุษย์ ยังไม่มีรายงานภาวะแทรกซ้อนจากการใช้วิธีการปกเลือดด้วยวิธีนี้อย่างชัดเจน แต่อย่างไรก็ตามทางผู้วิจัยได้จัดทำ Patient safety monitoring และ การรายงานภาวะแทรกซ้อน โดยยึดผลประโยชน์ของผู้เข้าร่วมโครงการการวิจัยเป็นสำคัญ

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

สาเหตุสำคัญในการเสียชีวิตของผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย คือ โรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular disease) โรคติดเชื้อ และโรคมะเร็ง(1, 2) ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีโอกาสเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดสูงกว่าคนทั่วไป 10-20 เท่า(2) สาเหตุที่เกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดสูงกว่าคนทั่วไปเนื่องจากมีภาวะเสี่ยงที่พบได้ในคนทั่วไปที่จะเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด (traditional risk factor) เช่น เบาหวาน ความดันโลหิตสูง ไขมันในเลือดสูง อายุ และยังมีปัจจัยเสี่ยงเพิ่มขึ้นอีกจากภาวะไตวายเรื้อรังส่งผลให้เกิดการคั่งของสารยูรีเมียภายในร่างกาย (uremia related risk factor, non-traditional risk factor)(3)

สารพิษยูรีเมีย (uremic toxin) ประกอบด้วย 3 กลุ่ม คือ สารพิษยูรีเมียขนาดเล็ก (small water – soluble compounds; molecular weight < 500 D), สารพิษยูรีเมียขนาดกลาง (middle molecules; molecular weight > 500 D) และ สารพิษยูรีเมียที่จับกับโปรตีน (protein – bound molecules). สาร protein – bound uremic toxin ซึ่งเป็นกลุ่มที่มีน้ำหนักโมเลกุลน้อยกว่า 500 ดาลตัน แต่จับอยู่กับโปรตีนจึงกลายเป็นโมเลกุลขนาดใหญ่ทำให้ขจัดออกจากร่างกายด้วยวิธีการฟอกเลือดได้ปริมาณน้อย(4, 5)

พี-ครีซอล มีน้ำหนักโมเลกุล 108 ดาลตัน เป็นสารยูรีเมียในกลุ่ม Protein – bound uremic toxin เกิดจากการเปลี่ยนแปลงของกรดอะมิโน tyrosine ผลสุดท้ายจะถูกเปลี่ยนเป็น P-cresylsulfate ที่ผนังลำไส้โดยแบคทีเรียประจำถิ่น และ P-cresylglucuronide ที่ตับ (6) มีการศึกษาในห้องปฏิบัติการและในสัตว์ทดลองพบว่า พี-ครีซอลมีความสัมพันธ์กับการกระตุ้นเม็ดเลือดขาวให้ทำงานมากสร้างสารอนุมูลอิสระมากขึ้นและก่อให้เกิดเยื่อหลอดเลือดอักเสบ(7-9) พบความสัมพันธ์ของ P-cresol กับการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด การติดเชื้อ การเกิดเส้นฟอกเลือดมีหินปูนแคลเซียมเกาะและตีบตัน และ เพิ่มอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง(9-16)

P-cresol and clinical outcomes in hemodialysis

B Bammens และคณะ(10) ทำการศึกษาถึงความสัมพันธ์ของระดับ serum free P-cresol กับอัตราการตายในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือด พบว่าระดับ serum free P-cresol ที่สูงกว่าหรือเท่ากับ 1.97 มิลลิกรัมต่อลิตร มีความสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่มากขึ้น 2.28 (95%CI; 1.12 – 4.64) เท่า อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

Sophie Liabeuf และคณะ(12) ทำการศึกษาถึงความสัมพันธ์ของระดับ serum free P-cresylsulphate กับอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยไตวายระยะ 3 – 5 จนถึงผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต พบว่าระดับ serum free P-cresylsulphate มีค่าสูงขึ้นสัมพันธ์

กับระยะไตวายที่เป็นมากขึ้น สัมพันธ์กับการลดลงของการทำงานของไต (glomerular filtration rate) และมีค่าสูงสุดในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต ค่า serum free P-cresylsulphate ที่สูงกว่า 0.5 มิลลิกรัมต่อลิตร ในผู้ป่วยไตวายระยะ 3 – 5 จนถึงผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตมีความสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่มากขึ้น 4.675 (95%CI; 1.940 – 11.264) เท่า อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบว่าในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตร้อยละ 53.5 มีระดับ serum free P-cresylsulphate สูงกว่า 0.5 มิลลิกรัมต่อลิตร

BK Meijers และคณะ(13) ทำการศึกษาถึงความสัมพันธ์ของระดับ serum free P-cresol กับการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด พบว่า serum free p-cresol ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 1.97 มิลลิกรัมต่อลิตร ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดและไม่เป็นเบาหวานมีความเสี่ยงที่จะเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดกำเริบเพิ่มขึ้น 2.04 (95%CI; 1,10 - 3.79) เท่า อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ถ้าดูเฉพาะในกลุ่มคนไข้ที่เป็นเบาหวานและได้รับการฟอกเลือดนั้นกลับพบว่าระดับ serum free P-cresol ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 1.97 มิลลิกรัมต่อลิตร นั้นไม่ส่งผลให้เห็นถึงความเสี่ยงที่จะเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดกำเริบมากกว่ากลุ่มที่ระดับ serum free P-cresol น้อยกว่า 1.97 มิลลิกรัมต่อลิตร

I-WenWu และคณะ (16) ทำการติดตามผู้สูงอายุที่มีไตวายเรื้อรังและได้รับการฟอกเลือดในประเทศไต้หวันพบว่าระดับ serum free P-cresol และ serum total P-cresol มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด และอัตราการตาย อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

P-cresol and Hemodialysis modality มหาวิทยาลัย

Andres W. Martinez และคณะ(24) พบว่าการทำ conventional hemodialysis มีอัตราการขจัดพี-ครีซอลเพียง 20 ± 4 มิลลิลิตรต่อนาที เมื่อเทียบกับการขจัดยูเรียที่สูงถึง 260 ± 20 มิลลิลิตรต่อนาที และยังพบว่าพี-ครีซอลจับอยู่กับโปรตีนถึงร้อยละ 94

Bert Bammens และคณะ(17) ศึกษาการขจัดสารพี-ครีซอล ในการฟอกเลือดด้วยวิธี (Modality) ที่ต่างกัน คือ hemodialysis with high flux membrane dialyzer เทียบกับการทำ hemodiafiltration พบว่า การทำ hemodiafiltration สามารถเพิ่มการขจัดสารพี-ครีซอลได้ดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยวิธีที่ดีใน hemodiafiltration คือ pre-dilution OL-HDF with replacement fluid 60 liter (P-cresol clearance 35.2 ± 6 ml/min) และ post-dilution OL-HDF with replacement fluid 20 liter (P-cresol clearance 26.8 ± 3 ml/min)

ในทางกลับกัน Detlef H. Krieter และคณะ(18) ได้ทำการศึกษาการขจัดสาร Protein bound uremic toxin หนึ่งในนั้นมีพี-ครีซอล โดยเทียบระหว่าง 2 ตัวกรองฟอกเลือด และ 2 วิธีการฟอกเลือด ตัวกรองที่ใช้คือ PUREMA® (sieving coefficient albumin 0.002) กับ

PUREFLUX® (sieving coefficient albumin 0.003) โดยสมมุติฐานว่า dialyzer ที่มี sieving coefficient albumin สูงกว่าน่าจะขจัดสาร protein bound uremic toxin ได้ดีกว่า และเปรียบเทียบ hemodialysis กับ post-dilution OL-HDF ผลการศึกษาพบว่าทั้งการใช้ตัวกรองฟอกเลือด PUREFLUX® และการฟอกเลือดด้วยวิธี post-dilution OL-HDF ไม่พบว่าสามารถขจัดพี-ครีซอลได้เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

P-cresol clearance and High-cut off membrane

Japanese society of dialysis therapy 2006 แบ่งตัวกรองเพื่อการฟอกเลือด (dialyzer) ไว้ 7 ชนิดด้วย ดังแสดงในตารางที่ 1. โดยตัวกรอง high-cut off membrane dialyzer อยู่ในกลุ่มที่ 5 ซึ่งมีรูกรองขนาดใหญ่โดยนิยามจาก $\beta 2$ -microglobulin clearance มากกว่า 70 มิลลิลิตรต่อนาที

ตารางที่ 1. แสดงการแบ่งชนิด Dialyzer ตาม Japanese society of dialysis therapy 2006

Type	K B2-microglobulin (ml/min)
I	< 10
II	10 - 30
III	30 - 50
IV	50 - 70
V	> 70
VI	Hemodiafilter, > 50
VII	Flat plate type (AN69)

Rita De Smet และคณะ(25) พบว่า high-cut off membrane dialyzer มีการขจัดสารในกลุ่ม protein bound uremic toxin มากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่ม low flux membrane dialyzer เมื่อทำการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมโดยการฟอกเลือดด้วยวิธีมาตรฐาน

ในขณะนี้ยังไม่มีการศึกษาถึงการขจัดพี-ครีซอลโดยใช้วิธีฮีโมไดอะลิซิสร่วมกับ high-cut off membrane dialyzer

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย

การศึกษานี้เป็นแบบชนิด open labelled randomized crossover control study.

3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย

ประชากรที่ศึกษา (Study population)

กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษา (Inclusion criteria)

- ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมมานานกว่า 6 เดือนที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

- อายุมากกว่า 18 ปีบริบูรณ์ และไม่เกิน 75 ปี

- เส้นฟอกเลือด (vascular access) ที่ใช้เป็น arterio-venous fistula (AVF) หรือ arterio-venous graft (AVG) ที่มี vascular access flow มากกว่า 400 มิลลิลิตรต่อนาที ประเมินโดยวิธี ultrasound dilution technique

- ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม 3 ครั้ง/สัปดาห์ และมีค่าความพอเพียง single pool $Kt/V_{urea} \geq 1.2$

- มีปัสสาวะน้อยกว่า 100 ซีซีต่อวัน

- มีน้ำหนักแห้ง (dry weight) ที่เหมาะสมก่อนเข้าร่วมโครงการ

- สัญญาณชีพขณะทำการฟอกเลือดคงที่ตลอด 2 สัปดาห์ ก่อนเข้าร่วมโครงการ

กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกรอกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

- มีโรคแทรกซ้อนที่ต้องการการรักษาเร่งด่วน ได้แก่ โรคติดเชื้อ, โรคเส้นเลือดหัวใจและหลอดเลือดภายใน 3 เดือน

- เป็นมะเร็งระยะแพร่กระจาย
 - ตั้งครรภ์
 - มีภาวะทุโภชนาการ
 - มีข้อห้ามในการใช้สารกันเลือดแข็งตัวขณะฟอกเลือด
 - มีการวางแผนจะปลูกถ่ายไตภายใน 3 เดือน
 - ไม่สามารถปฏิบัติตามระเบียบวิธีวิจัยได้และไม่สามารถมาตรวจติดตามได้
- ต่อเนื่องตามนัด
- ปฏิเสธลงชื่อในใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัย

ขนาดตัวอย่าง

ใช้วิธีคำนวณขนาดตัวอย่างโดยสูตร หาความแตกต่างของค่าเฉลี่ยตัวแปร 2 ตัว ที่ไม่เป็นอิสระต่อกัน (mean difference between two dependent sample)

$$N = \left[\frac{(Z_\alpha + Z_\beta)sd}{D} \right]^2$$

โดยจากการทบทวนวรรณกรรมของ Natalie Meert และคณะ(20) พบว่า P-cresol reduction ratioโดยใช้วิธี post dilution OL-HDF with high flux membrane dialyzer มีค่าเฉลี่ยร้อยละ 40 และ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation) 8.8

กำหนด power 80% และ type I error (α) ที่ 5%

เนื่องจากยังไม่เคยมีการศึกษามาก่อน จึงกำหนด magnitude of difference เท่ากับร้อยละ 25

จะคำนวณขนาดตัวอย่างได้

$$N = \frac{[(1.96 + 0.84)8.8]^2}{(10)^2}$$

N = 7

ประมาณ dropout rate 20% ดังนั้นจึงเพิ่มขนาดกลุ่มตัวอย่างเป็น 9 คน

3.3 ขั้นตอนการทำวิจัย

1. ชี้แจงวัตถุประสงค์ ขั้นตอนการวิจัย ประโยชน์ที่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยจะได้รับ รวมถึงผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น

2. ผู้เข้าร่วมการวิจัยเซ็นชื่อในใบยินยอมเข้าร่วมการทำวิจัย
3. ทำการซักประวัติ ตรวจร่างกาย ศึกษาผลตรวจทางห้องปฏิบัติการย้อนหลังของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยอย่างละเอียด

Baseline characteristic

ทำการเก็บข้อมูลตั้งแต่แรกเข้าร่วมการศึกษา ได้แก่

- ข้อมูลพื้นฐาน ได้แก่ อายุ เพศ ส่วนสูง น้ำหนักแห้ง โรคประจำตัว สาเหตุของไตวายเรื้อรัง ยาที่ใช้เป็นประจำ ระยะเวลาที่ฟอกเลือดก่อนเข้าร่วมการศึกษา ชนิดเส้นที่ใช้ฟอกเลือด

- ข้อมูลผลการตรวจร่างกาย
- Dialysis prescription before enrollment
- Dialysis adequacy before enrollment: $sp\ Kt/V_{urea}$ (daugirdas's equation) or $UKM\ Kt/V_{urea}$

- Laboratory baseline review ได้แก่ complete blood count (CBC), blood urea nitrogen (BUN), creatinine, electrolyte, calcium, phosphate, albumin, fasting blood sugar (FBS), hemoglobin A1c (HbA1c)

4. หลังจากนั้นเจาะเลือดตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อเป็นค่าพื้นฐานก่อนเข้าร่วมการวิจัย ได้แก่ CBC, BUN, creatinine, electrolyte, calcium, phosphate, albumin, FBS

5. ทำการสุ่มตัวอย่างแบ่งเป็น 2 กลุ่มโดยวิธี block of four เพื่อเรียงลำดับวิธีฟอกเลือด

กลุ่มที่หนึ่ง (protocol 1) ทำการฟอกเลือดด้วยวิธี high efficiency post-dilution OL-HDF with high flux membrane dialyzer (HE-HDF) 3 ครั้งต่อสัปดาห์เป็นระยะเวลา 2 สัปดาห์ หลังจากนั้นต่ด้วย standard efficiency pre-dilution OL-HDF with high cut-off membrane dialyzer (SE-HDF) 3 ครั้งต่อสัปดาห์เป็นระยะเวลา 2 สัปดาห์ โดยมีช่วง wash out period ก่อนเริ่มทำการศึกษา 1 สัปดาห์ และระหว่างเปลี่ยน modality 1 สัปดาห์ โดยขณะ wash out period ทำการฟอกเลือด 3 ครั้งต่อสัปดาห์เช่นกัน ดังแสดงในรูปที่ 2

กลุ่มที่สอง (protocol 2) ทำการฟอกเลือดด้วยวิธี standard efficiency pre-dilution OL-HDF with high cut-off membrane dialyzer (SE-HDF) 3 ครั้งต่อสัปดาห์เป็นระยะเวลา 2 สัปดาห์ หลังจากนั้นต่ด้วย high efficiency post-dilution OL-HDF with high flux membrane dialyzer (HE-HDF) 3 ครั้งต่อสัปดาห์เป็นระยะเวลา 2 สัปดาห์ โดยมีช่วง wash out period ก่อนเริ่มทำการศึกษา 1 สัปดาห์ และระหว่างเปลี่ยน modality 1 สัปดาห์ โดยขณะ wash out period ทำการฟอกเลือด 3 ครั้งต่อสัปดาห์เช่นกัน

Modality prescription

High efficiency post-dilution OL-HDF with high flux membrane dialyzer (HE-HDF) หมายถึง post-dilution online hemodiafiltration โดยใช้ตัวกรองฟอกเลือดชนิด high flux membrane คือ HF80 ของบริษัท Fresenius, blood flow rate (Q_B) 400 ml/min, dialysate flow rate (Q_D) 800ml/min, post-dilution substitution technique 100 ml/min, net ultrafiltration volume ปรับตามน้ำหนักแห้ง (dry weight), ระยะเวลา 4 ชั่วโมงต่อ 1 ครั้ง

Standard efficiency pre-dilution OL-HDF with high cut-off membrane (SE-HDF) หมายถึง pre-dilution online hemodiafiltration โดยใช้ตัวกรองฟอกเลือดชนิด high cut-off membrane คือ PES-17D, blood flow rate (Q_B) 300 ml/min, dialysate flow rate (Q_D) 800 ml/min, pre-dilution substitution technique 150 ml/min, net ultrafiltration volume ปรับตามน้ำหนักแห้ง (dry weight), ระยะเวลา 4 ชั่วโมงต่อ 1 ครั้ง

Wash out period

ผู้เข้าร่วมการศึกษาคือผู้ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมด้วยวิธี high flux hemodialysis ในสัปดาห์ที่แรกของการศึกษา และ สัปดาห์ที่ 4 (ก่อนทำการ cross-over) ของการศึกษา

ขั้นตอนคือ ผู้เข้าร่วมการศึกษาคือผู้ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมด้วยวิธีฟอกเลือดมาตรฐาน (hemodialysis) ร่วมกับใช้ตัวกรองฟอกเลือดชนิด high flux membrane โดยตั้ง blood flow rate (Q_B) 400 ml/min, dialysate flow rate (Q_D) 800 ml/min, net ultrafiltration volume ปรับตามน้ำหนักแห้ง (dry weight), ระยะเวลา 4 ชั่วโมงต่อ 1 ครั้ง

6. ขณะทำการฟอกเลือดผู้เข้าร่วมการวิจัยจะได้รับการวัดสัญญาณชีพ และอาการผิดปกติ เช่น ตะคริว, วิงเวียนศีรษะหูอื้อ, แน่นหน้าอก, ใจสั่น, คลื่นไส้อาเจียนทุก 30 นาที ถ้าเกิดความผิดปกติผู้เข้าร่วมการศึกษาคือผู้ได้รับการดูแลรักษาตามมาตรฐาน และได้รับการรายงานเป็นอุบัติการณ์ไม่พึงประสงค์

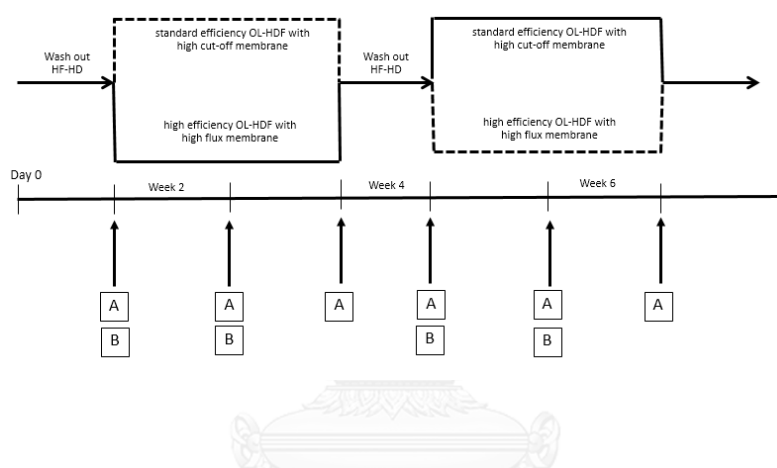
7. วัด P-cresol reduction ration และ β_2 -microglobulin reduction ratio ที่ session แรกของสัปดาห์ที่ 1 และ 2 ของแต่ละ modality

8. วัดการขจัดสาร albumin, β_2 -microglobulin ทางน้ำยาล้างไตทำที่ session แรกของสัปดาห์ที่ 1 และ 2 ของแต่ละ modality

9. ประเมิน Adequacy โดยใช้ single pool KT/V_{urea} (Daugirdas equation) ที่ session แรกของสัปดาห์ที่ 1 และ 2 ของแต่ละ modality

10. เจาะเลือดตรวจทางห้องปฏิบัติการแสดงดังรูปที่ 2 ดังนั้นในช่วงการทดลองแต่ละวิธีการฟอกเลือดจะทำการวัด Reduction ratio ของ P-cresol และ $\beta 2$ -microglobulin จะมี การวัด 2 ครั้งเพื่อนำมาหาค่าเฉลี่ยของแต่ละวิธีการฟอกเลือด

11. รวบรวมข้อมูลและทำการวิเคราะห์ทางสถิติ



A : P-cresol, $\beta 2$ -microglobulin, CBC, BUN, creatinine, electrolyte, calcium, phosphate, magnesium, albumin, total protein, blood sugar

B : KT/V (Daugirdas equation)

P-cresol reduction ratio and $\beta 2$ -microglobulin reduction ratio

dialysate for $\beta 2$ -microglobulin and albumin

รูปที่ 2. แสดง Timeline ของงานวิจัย

วิธีการเจาะเลือดเพื่อส่งตรวจ

การเจาะเลือดเพื่อส่งตรวจก่อนฟอกเลือดจะทำการนำเลือดจากเข็มที่แทงผ่าน AVF หรือ AVG เพื่อทำการฟอกเลือดโดยจะเก็บเลือดทันทีหลังแทงเข็ม

วิธีการส่งเลือดตรวจหลังทำการฟอกเลือดเสร็จคือ ปิด ultrafiltration pump ($Q_{UF} = 0$ ml/min) ปิด dialysate pump ($Q_D = 0$ ml/min) ลด blood flow rate (Q_B) 50 ml/min ประมาณ 10 วินาทีก่อนทำการนำเลือดมาส่งตรวจ

การคำนวณที่ใช้ในการศึกษา

การประเมิน Reduction ratio (RR) ของสาร

การประเมิน P-cresol reduction ratio และ β_2 -microglobulin reduction ratio ทำโดยนำเลือดออกจากฝั่ง Arterial port เพื่อส่งตรวจ P-cresol และ β_2 -microglobulin โดยส่งตรวจก่อนทำการฟอกเลือด (C_{pre}) และหลังทำการฟอกเลือดเสร็จ (C_{post}) วิธีการส่งเลือดตรวจหลังทำการฟอกเลือดเสร็จดังที่กล่าวไว้ข้างต้น สูตรเพื่อคำนวณ Reduction ratio

$$RR = (1 - C_{post-crr} / C_{pre}) \times 100\%$$

$$C_{post-crr} = C_{post} / (1 + [(BW_{pre} - BW_{post}) / 0.2 \times BW_{post}])$$

$C_{post-crr}$: C_{post} ที่ถูกปรับตาม extracellular volume change ประเมินจากน้ำหนักเป็นหลัก โดยคิดจากสมการดังแสดง

BW_{pre} : น้ำหนักก่อนฟอกเลือด (Kg)

BW_{post} : น้ำหนักหลังฟอกเลือด (Kg)

การประเมินปริมาณสารที่ออกมาจากน้ำยาฟอกเลือด (waste dialysate fluid)

เก็บน้ำยาฟอกเลือดที่ผ่านการฟอกเลือดแล้ว (waste dialysate fluid) โดยใช้ T-way connector แบ่งน้ำยา waste dialysate fluid ด้วยอัตรา 10 มิลลิลิตร/นาที จนสิ้นสุดการฟอกเลือด ผสมให้เข้ากัน นำส่งเพื่อส่งดูความเข้มข้นของ albumin และ β_2 -microglobulin หลังจากนั้นคำนวณหาปริมาณสารทั้งหมดต่อการฟอกเลือด 1 ครั้ง โดย

$$M_{TD} = C_d \times T_d$$

ครั้ง
 M_{TD} : ปริมาณสารทั้งหมดใน waste dialysate fluid ต่อการฟอกเลือด 1

C_d : ความเข้มข้นของสารใน waste dialysate fluid ที่เก็บผ่าน T-way connector

T_d : ปริมาณ waste dialysate fluid ทั้งหมด

การคำนวณ single pool Kt/V_{urea}

ประเมินความเพียงพอในการจัดสารพิษยูรีเมียขนาดเล็กโดย $spKt/V_{urea}$ โดยใช้ Daugirdas equation

$$Kt/V_{urea} = -\ln(R - 0.008 \times t) + (4 - 3.5 \times$$

$R) \times UF/W$

$$R = 1 - (BUN_{post} / BUN_{pre})$$

t: เวลาที่ใช้ในการฟอกเลือด (นาที)

UF: ultrafiltration volume (ลิตร)

W: น้ำหนักหลังฟอกเลือด (กิโลกรัม)

BUN_{pre} : ค่า blood urea nitrogen ก่อนฟอกเลือด (มิลลิกรัม/เดซิลิตร)

BUN_{post} : ค่า blood urea nitrogen หลังฟอกเลือด (มิลลิกรัม/เดซิลิตร)

การคำนวณ urea reduction ratio (URR)

ประเมินการขจัดยูเรียโดย urea reduction ratio คำนวณจากสูตร

$$URR = 1 - (BUN_{post} / BUN_{pre}) \times 100\%$$

BUN_{pre} : ค่า blood urea nitrogen ก่อนฟอกเลือด (มิลลิกรัม/เดซิลิตร)

BUN_{post} : ค่า blood urea nitrogen หลังฟอกเลือด (มิลลิกรัม/เดซิลิตร)

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

P-cresol concentration

ทำการตรวจวัดด้วยวิธี High Performance Liquid Chromatography (HPLC) วิธีการเก็บตัวอย่างก่อนส่งตรวจพี-ครีซอล คือ

- Blood samples from each patient were collected in plain vacutainer tube 6 ml.

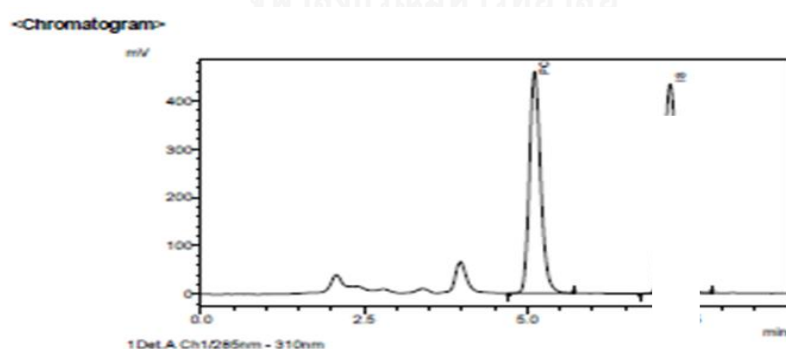
- Centrifuge 1900g at temperature 4°C, 10 minute.
- Serum from each sample was aliquoted into three microcentrifuged tubes.
- Stored at temperature -80°C until analysis.

โดยกระบวนการทั้งหมดในการเก็บตัวอย่างเลือดจะได้รับการทำภายใน 30 นาที

วิธีการวัดความเข้มข้นพี-ครีซอลด้วย HPLC(24) ถูกพัฒนาและปรับปรุงโดยทีม

ผู้วิจัยดังนี้

- Serum sample (150 μ L) was mixed with *p*-ethylphenol (internal standard).
- Acidified by 25% w/v perchloric acid (75 μ L).
- *P*-cresol was extracted in ethyl acetate (300 μ L).
- The mixture was saturated with NaCl (100 mg).
- Centrifuged at 860g for 5 minutes.
- The supernatant was injected on an octyl reversed-phase column, Merck Lichrospher 60 RP Select B5 μ , 125 mm \times 4 mm at 30°C.
- *P*-cresol was eluted using a 0.7 mL/min isocratic flow of acetonitrile/water 40:60 (v/v) and measured using a fluorescence detector (λ_{ex} , 285 nm; λ_{em} , 310 nm).
- The retention time of *P*-cresol was 5.1 min.
- Determine *P*-cresol concentration.



รูปที่ 3. ระดับพี-ครีซอล อ่านผลที่ 5.1 นาที

การตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่น ๆ

CBC, BUN, creatinine, electrolyte, calcium, phosphate, albumin, β 2-microglobulin ส่งตรวจห้องปฏิบัติการของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

คุณสมบัติของตัวกรองฟอกเลือดที่ใช้ในการวิจัย (Dialyzer Property)

Dialyzer ที่ใช้ในการวิจัยเป็นเป็น Hallow Fiber Dialyzer โดยตัวMembrane เป็น Synthetic Membrane ที่มี Biocompatibility ดี และมีประสิทธิภาพดี โดย High Cut-Off Membrane Dialyzer ใช้ Surelyzer™ PES-17DH ของบริษัท Nipro และ High Flux Dialyzer ใช้ HF80s ของบริษัท Fresenius คุณสมบัติดังแสดงในตารางที่ 2.

3.4 การรวบรวมข้อมูล

สถานที่เก็บข้อมูลได้แก่ หน่วยโรคไต โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
ผู้เก็บข้อมูลและผู้บันทึกข้อมูลคือ ผู้ดำเนินการวิจัย

3.5 การวิเคราะห์ข้อมูล

การนำเสนอ Baseline characteristic นำเสนอเป็นตาราง ผลลัพธ์ข้อมูลที่ได้เป็นข้อมูลเชิงปริมาณ จึงนำเสนอข้อมูลเป็น ค่าเฉลี่ยเลขคณิตและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

การทดสอบสมมติฐาน: การเปรียบเทียบระหว่างสองกลุ่มใช้ Paired T-test (normal distribution data) และ Wilcoxon–signed rank test (non-normal distribution data) สำหรับความสัมพันธ์ของข้อมูลใช้ Pearson’s correlation (normal distribution data) Spearman’s rank correlation (non-normal distribution data) กำหนด p-value <0.05 ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

ใช้โปรแกรมคำนวณทางสถิติด้วยโปรแกรม SPSS version 17.

ตารางที่ 2. แสดงคุณสมบัติของตัวกรอง

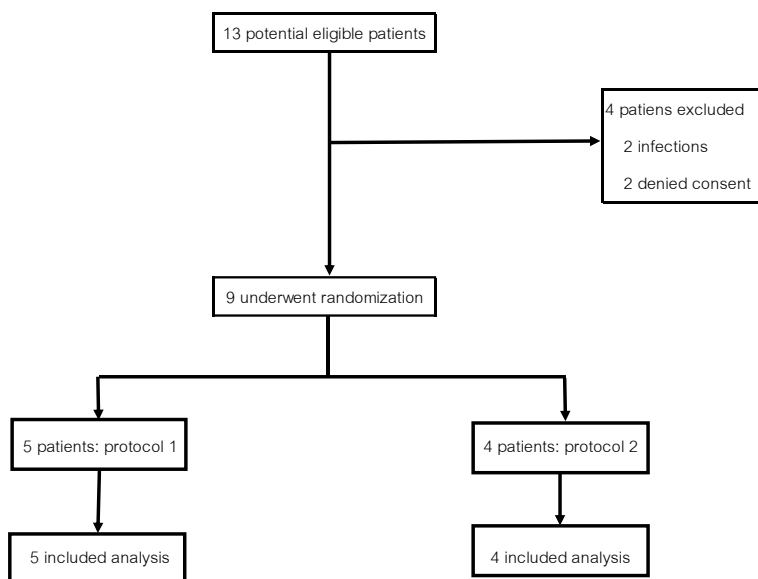
Property	PES-17D	HF80S
Membrane Material	Polyethersulfone	Fresenius Polysulfone
Effective Surface (m ²)	1.7	1.8
Ultrafiltration Coefficiency (ml/hr/mmHg)	80	55
Clearance (ml/min)* :		
- Urea	267	248
- Creatinine	246	225
- Phosphate	234	220
- Vitamin B12	178	155
- Inulin	NA	120
- Myoglobin	82	NA

บทที่ 4

ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

กลุ่มประชากรที่นำมาศึกษา

ทำการศึกษาผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือดที่ห้องฟอกเลือด หน่วยโรคไต โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่างเดือนมิถุนายน 2558 ถึง มกราคม 2559 มีผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การคัดเลือกเข้าการศึกษา 13 คน โดยถูกคัดออกจากการศึกษา 4 คน เนื่องจาก มีภาวะติดเชื้อ 2 คน ปฏิเสธลงชื่อยินยอมเข้าร่วมทำการวิจัย 2 คน ดังแสดงในรูปที่ 4.



รูปที่ 4. แสดง eligibility, exclusion, randomization

Protocol: see explanation in text

ผู้เข้าร่วมวิจัย 9 คนได้รับการสุ่มโดย 5 คนเข้า protocol 1 คือ ทำการฟอกเลือดด้วยวิธี high efficiency post-dilution OL-HDF with high flux membrane dialyzer (HE-HDF) 3 ครั้งต่อสัปดาห์เป็นระยะเวลา 2 สัปดาห์ หลังจากนั้นต่อด้วย standard efficiency pre-dilution OL-HDF with high cut-off membrane dialyzer (SE-HDF) 3 ครั้งต่อสัปดาห์เป็นระยะเวลา 2 สัปดาห์ และ 4 คนเข้า protocol 2 คือ ทำการฟอกเลือดด้วยวิธี standard efficiency pre-dilution OL-HDF with high cut-off membrane dialyzer (SE-HDF) 3 ครั้งต่อสัปดาห์เป็นระยะเวลา 2 สัปดาห์ หลังจากนั้นต่อด้วย high efficiency post-dilution OL-HDF with high flux membrane dialyzer (HE-HDF) 3 ครั้งต่อสัปดาห์เป็นระยะเวลา 2 สัปดาห์ โดยทั้ง 2 protocol มีช่วง wash out period ก่อนเริ่มทำการศึกษา 1 สัปดาห์ และระหว่างเปลี่ยน modality 1 สัปดาห์ โดยขณะ wash out period ทำการฟอกเลือด 3 ครั้งต่อสัปดาห์เช่นกัน ผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้ง 9 คนอยู่จนสิ้นสุดการศึกษา

ข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วย

ผู้เข้าร่วมการศึกษาเป็นผู้ชาย 5 คนจากทั้งหมด 9 คน ค่าเฉลี่ยอายุ 61 ± 9 ปี ระยะเวลาที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยการฟอกเลือดเฉลี่ย 66 ± 33 เดือน ค่าดัชนีมวลกายเฉลี่ย

20.80 ± 3.38 กิโลกรัมต่อตารางเมตร สาเหตุของไตวายเรื้อรัง ได้แก่ โรคเบาหวาน 3 คน ไตอักเสบ (glomerulonephritis) 3 คน ความดันโลหิตสูง 1 คน และไม่ทราบสาเหตุ 2 คน ทุกคนได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยวิธี high efficiency post-dilution OL-HDF ก่อนเข้าร่วมการศึกษา ข้อมูลพื้นฐานอื่น ๆ ดังแสดงตารางที่ 3

ข้อมูลการรักษาด้วยการฟอกเลือด

ผู้เข้าร่วมการวิจัยทั้ง 9 คนได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยวิธีการฟอกเลือดตามที่ได้กำหนดไว้ครบถ้วนสมบูรณ์ทั้ง standard efficiency pre-dilution OL-HDF with high cut-off membrane dialyzer (SE-HDF) และ high efficiency post-dilution OL-HDF with high flux membrane dialyzer (HE-HDF) โดยข้อมูลการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมทั้ง 2 วิธี ดังแสดงในตารางที่ 4

ค่าเฉลี่ยของปริมาณ substitution fluid และ ปริมาณ total dialysis fluid (ผลรวมของปริมาณ substitution fluid, net ultrafiltration fluid และ net waste dialysis fluid) ที่ใช้ในวิธีการฟอกเลือดแบบ SE-HDF มากกว่า HE-HDF คือ 32.92 ± 2.01 ลิตร และ 227.23 ± 1.49 ลิตร กับ 20.89 ± 1.72 ลิตร และ 214.84 ± 1.99 ลิตร ตามลำดับ ค่า single pool Kt/V_{urea} ของการฟอกเลือดแบบ HE-HDF มากกว่า SE-HDF คือ 2.38 ± 0.32 เทียบกับ 2.03 ± 0.24 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value 0.02)

ตารางที่ 3. แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมการศึกษา

ข้อมูลพื้นฐาน	จำนวน (ร้อยละ) หรือ ค่าเฉลี่ย (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)
อายุ (ปี)	61 (9)
เพศ (ชาย; คน) (%)	5 (55)
น้ำหนักแห้ง (กิโลกรัม)	54.99 (7.74)
ดัชนีมวลกาย (กิโลกรัม/ตารางเมตร)	20.80 (3.38)
พื้นที่ผิว (ตารางเมตร)	1.57 (0.12)
สาเหตุไตวายเรื้อรัง; คน (%)	
- เบาหวาน	3 (33.33)
- ความดันโลหิตสูง	1 (11.11)
- ไตอักเสบ	3 (33.33)
- ไม่ทราบสาเหตุ	2 (22.23)
ระยะเวลาบำบัดทดแทนไต (เดือน)	66 (33)

การบำบัดทดแทนไตก่อนเข้าร่วมการศึกษา	
Online-hemodiafiltration; คน (%)	9 (100)
ชนิดของเส้นฟอกเลือด; คน (%)	
- Arteriovenous fistula	6 (66.67)
- Arteriovenous graft	3 (33.33)
โรคประจำตัว; คน (%)	
- เบาหวาน	3 (33.33)
- ความดันเลือดสูง	5 (55.55)
- ไชมันในเลือดสูง	5 (55.55)
- ต่อมพาราไธรอยด์ทำงานมากผิดปกติชนิดทุติยภูมิ	3 (33.33)
ระดับอัลบูมินในเลือด (กรัม/เดซิลิตร)	3.8 (0.31)



ตารางที่ 4. แสดงข้อมูลการรักษาที่ผู้เข้าร่วมการวิจัยได้รับในแต่ละวิธีการฟอกเลือด

	Standard efficiency HDF with high cut off membrane	High efficiency OL-HDF with high flux membrane
Blood flow rate (ml/min)	300	400
Dialysate flow rate (ml/min)	800	800
Substitution		
• Technique	Pre-dilution	Post-dilution
• Rate (ml/min)	150	100
Duration (minutes)	240	240
Substitution volume (liters)	32.92 ± 2.01	20.89 ± 1.72
Net ultrafiltration (liters)	2.30 ± 0.80	2.39 ± 0.77
Total dialysis volume [†] (liters)	227.23 ± 1.49	214.84 ± 1.99
Weight loss (Kg)	2.03 ± 0.82	2.15 ± 0.70
spKt/V _{urea}	2.08 ± 0.24	2.38 ± 0.32 [‡]

ผลการศึกษาประสิทธิภาพ

ผลการจัดพี-ครีซอล พบว่าการฟอกเลือดด้วยวิธี SE-HDF มีค่าเฉลี่ย P-cresol ในเลือดก่อนการฟอกเลือด 11.41 ± 5.61 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร หลังการฟอกเลือด 4.82 ± 2.41 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ส่วนการฟอกเลือดด้วยวิธี HE-HDF มีค่าเฉลี่ย P-cresol ในเลือดก่อนการฟอกเลือด 11.27 ± 4.34 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร หลังการฟอกเลือด 5.07 ± 2.95 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร โดยค่ามัธยฐาน (median) ของ P-cresol reduction ratio เมื่อทำการฟอกเลือดด้วยวิธี SE-HDF เท่ากับร้อยละ 59.5 (IQR; 49.1, 62.6) และ เมื่อทำการฟอกเลือดด้วยวิธี HE-HDF เท่ากับร้อยละ 54.7 (IQR; 48.6, 58.2) ซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value 0.441) ดังแสดงในตารางที่ 5 และ แผนภูมิที่ 1

การกำจัด $\beta 2$ -microglobulin พบว่า การฟอกเลือดด้วยวิธี SE-HDF มีค่าเฉลี่ย $\beta 2$ -microglobulin ในเลือดก่อนการฟอกเลือด 30.84 ± 3.95 มิลลิกรัมต่อลิตร หลังการฟอกเลือด 4.62 ± 0.74 มิลลิกรัมต่อลิตร ส่วนการฟอกเลือดด้วยวิธี HE-HDF มีค่าเฉลี่ย $\beta 2$ -microglobulin ในเลือดก่อนการฟอกเลือด 29.31 ± 2.17 มิลลิกรัมต่อลิตร หลังการฟอกเลือด 5.60 ± 0.97 มิลลิกรัมต่อลิตร โดยค่ามัธยฐาน (median) $\beta 2$ -microglobulin reduction ratio เมื่อทำการฟอกเลือดด้วยวิธี SE-HDF เท่ากับร้อยละ 84.8 (IQR; 82.1, 86.6) ซึ่งมากกว่าเมื่อทำการฟอกเลือดด้วยวิธี HE-HDF เท่ากับ

ร้อยละ 81.5 (IQR; 78.1, 83.2) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value 0.011) ดังแสดงในตารางที่ 5 และ แผนภูมิที่ 1

ปริมาณ β 2-microglobulin ที่ถูกขจัดออกมาโดยวัดจากน้ำยาฟอกเลือด (waste dialysate fluid) พบว่า ในการฟอกเลือดด้วยวิธี SE-HDF มีมากกว่าการฟอกเลือดด้วยวิธี HE-HDF อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ กล่าวคือ 260.13 ± 47.56 มิลลิกรัมต่อการฟอกเลือด 1 ครั้ง และ 212.69 ± 15.85 มิลลิกรัมต่อการฟอกเลือด 1 ครั้ง (p-value 0.013) ดังแสดงในแผนภูมิที่ 2

การขจัดยูเรียประเมินโดย urea reduction ratio พบว่า การฟอกเลือดด้วยวิธี SE-HDF เท่ากับร้อยละ 82.2 (IQR; 80.1, 84.9) ซึ่งน้อยกว่าการฟอกเลือดด้วยวิธี HE-HDF ที่มี urea reduction ratio ร้อยละ 85.2 (IQR; 81.6, 87.8) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value 0.021) ดังแสดงในตารางที่ 5 และ แผนภูมิที่ 1

ปริมาณอัลบูมินที่สูญเสียไปกับน้ำยาฟอกเลือดในการฟอกเลือดด้วยวิธี SE-HDF เท่ากับ 5.51 ± 0.72 กรัมต่อการฟอกเลือด 1 ครั้ง มากกว่าการฟอกเลือดด้วยวิธี HE-HDF ซึ่งเท่ากับ 0.51 ± 0.31 กรัมต่อการฟอกเลือด 1 ครั้ง อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value 0.008) ดังแสดงในแผนภูมิที่ 2

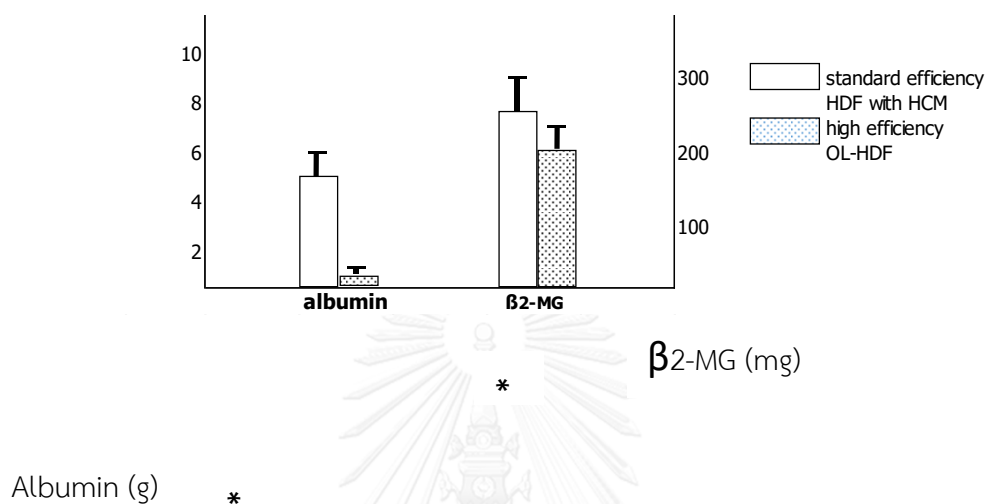
ระดับอัลบูมินในเลือดก่อนและหลังจบการฟอกเลือดที่ 2 สัปดาห์ด้วยวิธี SE-HDF เท่ากับ 3.91 ± 0.34 กรัมต่อเดซิลิตร และ 3.73 ± 0.21 กรัมต่อเดซิลิตร สำหรับวิธี HE-HDF คือ 3.88 ± 0.26 กรัมต่อเดซิลิตร และ 3.73 ± 0.26 กรัมต่อเดซิลิตร

* Concentration of uremic compounds: plus – minus value are mean \pm SD

† RR: reduction ratio (%) are median (IQR1, IQR3)

‡ p-value = 0.011, § p-value = 0.021; p-value by Wilcoxon matched-paired test.

IQR: interquartile range



ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้น

ไม่มี serious adverse events เกิดขึ้นในทั้ง 2 วิธีการฟอกเลือด เกิดความดันโลหิตต่ำขณะฟอกเลือด (intradialytic hypotension) เกิดในขณะที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยวิธี SE-HDF 3 (ร้อยละ 5.56) ครั้งจากการฟอกเลือดทั้งหมด 54 ครั้ง และเกิดในขณะที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยวิธี HE-HDF 2 (ร้อยละ 3.7) ครั้งจากการฟอกเลือดทั้งหมด 54 ครั้ง ซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value 0.564) ไม่มีการเกิดความดันโลหิตต่ำจนถึงขั้นต้องรับไว้รักษาตัวในโรงพยาบาล ตะคริว (muscle cramp) เกิดในขณะที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยวิธี SE-HDF 5 (ร้อยละ 9.26) ครั้งจากการฟอกเลือดทั้งหมด 54 ครั้ง และเกิดในขณะที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยวิธี HE-HDF 6 (ร้อยละ 11.11) ครั้งจากการฟอกเลือดทั้งหมด 54 ครั้ง ซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value 0.317) น้ำตาลในเลือดต่ำขณะฟอกเลือด (intradialytic hypoglycemia) เกิดในขณะที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยวิธี SE-HDF 1 (ร้อยละ 1.85) ครั้งจากการฟอกเลือดทั้งหมด 54 ครั้ง และไม่เกิดขึ้นในขณะที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยวิธี HE-HDF

ไม่พบภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ ได้แก่ เจ็บแน่นหน้าอก หอบเหนื่อย ใจสั่น คลื่นไส้ อาเจียน ไข้ตัวร้อน คันตามตัว วิงเวียนศีรษะ และ หูอื้อ ในขณะที่ได้รับการฟอกเลือดทั้ง 2 วิธี (ตารางที่ 6)

ตารางที่ 6. ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นขณะทำการศึกษา

Adverse events	Events (%)	
	SE-HDF	HE-HDF
Serious adverse events	0	0
Intradialytic hypotension	3 (5.56)	2 (3.70)
Muscle cramps	5 (9.26)	6 (11.11)
Intradialytic hypoglycemia	1 (1.85)	0
Chest discomfort	0	0
Dyspnea	0	0
Palpitation	0	0
Nausea and vomiting	0	0
Fever	0	0
Itching	0	0
Dizziness	0	0
Tinnitus	0	0

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

บทที่ 5

อภิปรายผล สรุปผลการวิจัย และ ข้อเสนอแนะ

5.1 การอภิปรายผล

การฟอกเลือดด้วยวิธีใหม่นี้ คือ standard efficiency pre-dilution OL-HDF with high cut off membrane dialyzer (SE-HDF) แสดงประสิทธิภาพในการขจัดพี-ครีซอล ไม่แตกต่างจากการฟอกเลือดด้วยวิธี high efficiency post-dilution OL-HDF with high flux dialyzer (HE-HDF) โดยมี P-cresol reduction ratio (RR) ร้อยละ 59.5 เมื่อเทียบกับการศึกษาโดย Natalie Meert (20) พบว่า การฟอกเลือดด้วยวิธี high efficiency post-dilution OL-HDF with high flux dialyzer and substitution fluid 20 liters มี P-cresol RR ร้อยละ 40 และ pre-dilution OL-HDF with high flux dialyzer and substitution fluid 40 liters มี P-cresol RR ร้อยละ 42 และ

จากการศึกษาโดย Martinez (25) พบว่าไม่มีการขจัดพี-ครีซอลเลยโดยวิธีฟอกเลือดแบบมาตรฐาน ส่วน high flux hemodialysis มี P-cresol RR ร้อยละ 20 เท่านั้น

การใช้ตัวกรองฟอกเลือดที่มีรูใหญ่พิเศษสามารถเพิ่มการขจัดพี-ครีซอลได้ดี แม้ว่าจะไม่ใช้การส่งจ่ายเลือดที่ความเร็วสูง การฟอกเลือดด้วยวิธี SE-HDF ใช้ Pre-dilution technique สำหรับ substitution fluid แทน post-dilution technique แม้จะลดประสิทธิภาพของการแพร่ (diffusion) แต่มีผลต่อประสิทธิภาพการพา (convection) น้อย ซึ่งเราเพิ่มประสิทธิภาพโดยการเพิ่มปริมาณ substitution volume ขึ้นประมาณ 1.5 เท่าของวิธีมาตรฐาน เพื่อชดเชยประสิทธิภาพที่เสียไป ข้อดีของการใช้ pre-dilution technique คือลด filtration fraction ภายในตัวกรองฟอกเลือดได้ ทำให้ตัวกรองฟอกเลือดเกิดไม่เกิดการอุดตันถึงแม้ว่าจะส่งเลือดผ่านตัวกรองด้วยความเร็วที่ช้าก็ตาม เมื่อเทียบกับวิธีการฟอกเลือดด้วยวิธี pre-dilution OL-HDF with high flux dialyzer and substitution fluid 40 liters ของ Natalie Meert พบว่าปริมาณ substitution fluid ที่ใช้มากกว่าวิธี SE-HDF จากการศึกษานี้ประมาณ 8 ลิตร แต่กลับพบว่า P-cresol RR ของ SE-HDF มากกว่าถึงร้อยละ 20 เหตุผลน่าจะเป็นจาก SE-HDF ใช้ตัวกรองฟอกเลือดที่มีรูกรองใหญ่กว่า แสดงให้เห็นว่าปัจจัยด้านขนาดรูกรองมีผลต่อการขจัดพี-ครีซอลมากกว่า ปัจจัยด้านปริมาณ substitution fluid จะเห็นได้ว่าจากการศึกษานี้ตัวกรองฟอกเลือดชนิด high cut off membrane มี protein และ albumin สูญเสียออกมาจากน้ำยาฟอกเลือดปริมาณค่อนข้างมาก ซึ่งเมื่อมาใช้ร่วมกับวิธีฟอกเลือดด้วย standard efficiency pre-dilution OL-HDF มี albumin มากับน้ำยาฟอกเลือด (waste dialysis fluid) 5.5 กรัมต่อการฟอกเลือด 1 ครั้ง ทางผู้วิจัยเชื่อว่าการขจัดพี-ครีซอลที่เพิ่มขึ้นส่วนหนึ่งมาจากการขจัดโดยตรงจากโปรตีนที่มีพี-ครีซอลเกาะอยู่ (protein bound uremic toxin) ถูกขจัดทิ้งไป วิธีการฟอกเลือดมาตรฐานใช้ตัวกรองฟอกเลือดที่มีรูกรองขนาดเล็กและใช้การขจัดของเสียโดยวิธีการแพร่เท่านั้นจึงแทบไม่สามารถขจัดพี-ครีซอลได้เลย

เป็นที่น่าสนใจว่าการขจัด β_2 -microglobulin (β_2 -MG) จากการฟอกเลือดด้วยวิธี SE-HDF มี β_2 -MG reduction ratio ร้อยละ 84.7 และ ปริมาณ β_2 -MG ใน waste dialysis fluid 260 มิลลิกรัมต่อการฟอกเลือด 1 ครั้ง ซึ่งมากกว่า HE-HDF อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับการศึกษาของ Natalie Meert (20) พบว่าการฟอกเลือดด้วยวิธี high efficiency post-dilution OL-HDF with high flux dialyzer and substitution fluid 20 liters มี β_2 -MG RR ร้อยละ 77.8 และ pre-dilution OL-HDF with high flux dialyzer and substitution fluid 40 liters มี β_2 -MG RR ร้อยละ 67.2 ซึ่งน้อยกว่าวิธีฟอกเลือดด้วย SE-HDF ซึ่งน่าจะเป็นผลจากการใช้ตัวกรองฟอกเลือดชนิด high cut off membrane โดยในการศึกษานี้ทางผู้วิจัยใช้ PES-17D ซึ่งมี β_2 -MG clearance 80 มิลลิลิตรต่อนาที (ที่ Q_B 300 ml/min, Q_D 500 ml/min) เมื่อเทียบกับตัวกรองฟอกเลือด high flux membrane จะมีค่า β_2 -MG clearance ระหว่าง 30 ถึง 70 มิลลิลิตรต่อนาที (ที่ Q_B 300

ml/min, Q_D 500 ml/min) ซึ่งคล้ายกับการขจัดพี-ครีซอลว่าปัจจัยด้านขนาดรูกรองมีผลมากกว่าปัจจัยด้านปริมาณ substitution fluid

สำหรับ urea ซึ่งเป็นตัวแทนของ small molecules uremic toxin และถูกนำมาใช้ในการประเมินค่าความพอเพียงของการฟอกเลือดโดยใช้ urea reduction ratio (URR) และ $spKt/V_{urea}$ ที่เป็นมาตรฐานตามคำแนะนำของ KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 update (26) พบว่า การฟอกเลือดด้วยวิธี SE-HDF มี URR ร้อยละ 82.2 และ $spKt/V_{urea}$ 2.08 ซึ่งน้อยกว่าการฟอกเลือดด้วยวิธี HE-HDF ที่มี URR ร้อยละ 85.2 และ $spKt/V_{urea}$ 2.38 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามการฟอกเลือดด้วยวิธี SE-HDF ก็ผ่านมาตรฐานความพอเพียงในการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมที่แนะนำให้มีความ URR มากกว่าร้อยละ 65 และ $spKt/V_{urea}$ มากกว่า 1.2 ตามคำแนะนำของ KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 update (26) การขจัด small molecule uremic toxin ซึ่งมีขนาดเล็กสามารถแพร่ผ่าน semipermeable membrane ของตัวกรองฟอกเลือดได้ง่าย ดังนั้นการขจัดจะขึ้นกับชนิดของ semipermeable membrane ซึ่งส่งผลต่อค่าสัมประสิทธิ์การขจัด (KoA) ความเร็วในการส่งเลือดผ่านตัวกรอง (Q_B) ความเร็วของน้ำยาฟอกเลือด (Q_D) ในกรณีทำการฟอกเลือดด้วยวิธี hemodiafiltration จะพบว่าในปริมาณ substitution fluid ที่เท่ากัน Pre-dilution technique จะมีการขจัด small molecule uremic toxin น้อยกว่า post-dilution technique จึงไม่เป็นที่น่าแปลกใจว่าการฟอกเลือดด้วยวิธี SE-HDF ซึ่งใช้การส่งเลือดผ่านตัวกรองที่ช้ากว่า และใช้ pre-dilution substitution technique จะมี URR และ $spKt/V_{urea}$ น้อยกว่าการฟอกเลือดด้วยวิธี HE-HDF

จากการศึกษาที่ผ่านมาจะเห็นได้ว่าการจะเพิ่มการขจัดพี-ครีซอล ซึ่งเป็นตัวแทนของ protein bound uremic toxin และ β_2 -microglobulin ซึ่งเป็นตัวแทนของ middle molecule uremic toxin ได้โดยการใช้ ตัวกรองฟอกเลือดที่มีรูกรองขนาดใหญ่ ทำการฟอกเลือดด้วยวิธี hemodiafiltration และ ใช้ปริมาณ substitution fluid เพิ่มขึ้น (ควรมากกว่า 20 ลิตร)

การใช้ high cut off membrane dialyzer เนื่องจากมีรูกรองที่ใหญ่พิเศษจะพบว่ามีอัลบูมิน (albumin) สูญเสียมากกว่าการฟอกเลือดมากกว่า high flux membrane dialyzer ซึ่งจากการศึกษาพบว่า การฟอกเลือดด้วยวิธี SE-HDF มี albumin สูญเสียมากกว่า waste dialysis fluid 5.51 กรัมต่อการฟอกเลือด 1 ครั้งซึ่งมากกว่าการฟอกเลือดด้วยวิธี HE-HDF ที่มีเพียง 0.51 กรัมต่อการฟอกเลือด 1 ครั้งอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่พบว่าผู้เข้าร่วมการศึกษามีปัญหาอัลบูมินในเลือดต่ำ (hypoalbuminemia; serum albumin < 3.5 g/dL) ไม่พบ serious adverse events ไม่พบภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ ที่เกิดมากกว่า HE-HDF ทางผู้วิจัยเชื่อว่าอัลบูมินที่เสียไปกับการฟอกเลือดเป็นอัลบูมินที่มีสารพิษยูรีเมียจับอยู่ ถ้าผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือดมีภาวะ

โภชนาการที่ดี สามารถรับประทานอาหารได้ ร่างกายจะสร้างอัลบูมินใหม่ที่ดีไม่มีสารพิษยูรีเมียมาทดแทนได้ มีการรายงานโดย Tsuchida K และคณะ(27) พบว่าการใช้ตัวกรองฟอกเลือด PES-210D จัดเป็น high cut off membrane dialyzer มีอัลบูมินสูญเสียมากับ waste dialysis fluid 7 กรัมต่อการฟอกเลือด 1 ครั้ง ติดตามเป็นระยะเวลา 3 ปี ไม่พบภาวะแทรกซ้อนที่เกี่ยวข้องกับการฟอกเลือด ไม่พบการเกิด hypoalbuminemia และ พบเพียงวาระดับอัลบูมินลดลง 0.2 กรัมต่อเดซิลิตร

โดยสรุปการฟอกเลือดด้วยวิธี standard efficiency pre-dilution OL-HDF with high cut off membrane dialyzer มีประสิทธิภาพที่ดีในการขจัดสารพิษยูรีเมียทั้ง 3 ชนิด คือ P-cresol, β 2-microglobulin, urea และ ยังไม่พบภาวะแทรกซ้อนอย่างชัดเจน

การนำไปประยุกต์ใช้ ทางผู้วิจัยเสนอการฟอกเลือดด้วยวิธี SE-HDF เป็นหนึ่งทางเลือกที่น่าจะมีประโยชน์สำหรับ (1)ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือดด้วย high efficiency post-dilution OL-HDF อยู่แล้วและมีปัญหาเรื่องเส้นฟอกเลือดไม่สามารถส่งจ่ายเลือดด้วยความเร็วสูงและอยู่ระหว่างรอการแก้ไขเส้นฟอกเลือด หรือ ไม่สามารถแก้ไขได้แล้วกำลังรอทำเส้นฟอกเลือดใหม่ เพื่อป้องกันการ rebound of uremic toxin (2)ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือดแบบมาตรฐาน ต้องการเพิ่มประสิทธิภาพในการขจัดของเสียกลุ่ม protein bound และ middle molecule uremic toxins

5.2 สรุปผล

การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าการฟอกเลือดด้วยวิธีใหม่คือ standard efficiency pre-dilution OL-HDF with high cut off membrane dialyzer มีการขจัดพี-ครีซอล ได้ไม่แตกต่างจากการฟอกเลือดด้วยวิธี high efficiency post-dilution OL-HDF with high flux dialyzer

5.3 เปรียบเทียบกับการศึกษาก่อนหน้าที่เคยศึกษา

เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาการขจัดพี-ครีซอลโดยใช้ตัวกรองฟอกเลือด high cut off membrane มาร่วมกับการฟอกเลือดด้วยวิธี hemodiafiltration จึงไม่สามารถเปรียบเทียบได้

5.4 ข้อดีของการศึกษานี้

ระเบียบวิธีการวิจัยเป็น randomized cross over control study ลดการลำเอียงในเรื่องข้อมูลพื้นฐานได้ มี wash out periods เพื่อลด carrying over effect

5.5 ข้อด้อยของการศึกษานี้

ระยะเวลาการติดตามแต่ละวิธีการฟอกเลือด 2 สัปดาห์ อาจน้อยไปสำหรับการติดตามเรื่องภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้น ผู้วิจัยศึกษาแค่ surrogate marker ซึ่งไม่ได้แสดงผลทางคลินิก

ที่เกิดขึ้นในระยะยาวว่าสามารถลดอัตราการเสียชีวิต การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด และ การติดเชื้อ

5.6 ข้อเสนอแนะ

- ทำการศึกษาติดตามระยะยาวขึ้น เพื่อดูภาวะแทรกซ้อน ประโยชน์ในระยะยาว
- ผลลัพธ์ hard outcomes มากขึ้น เช่น อัตราการเสียชีวิต การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด
- เพิ่มจำนวนประชากรที่ศึกษาให้มากขึ้น

เอกสารอ้างอิง (References)

1. Browne OT, Allgar V, Bhandari S. Analysis of factors predicting mortality of new patients commencing renal replacement therapy 10 years of follow-up. BMC nephrology. 2014;15:20.
2. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 1998;32(5 Suppl 3):S112-9.
3. Sarnak MJ. Cardiovascular complications in chronic kidney disease. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2003;41(5 Suppl):11-7.
4. Neiryneck N, Vanholder R, Schepers E, Eloit S, Pletinck A, Glorieux G. An update on uremic toxins. International urology and nephrology. 2013;45(1):139-50.
5. Jourde-Chiche N, Dou L, Cerini C, Dignat-George F, Vanholder R, Brunet P. Protein-bound toxins--update 2009. Seminars in dialysis. 2009;22(4):334-9.
6. Vanholder R, Bammens B, de Loo H, Glorieux G, Meijers B, Schepers E, et al. Warning: the unfortunate end of p-cresol as a uraemic toxin. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2011;26(5):1464-7.

7. Meijers BK, Van Kerckhoven S, Verbeke K, Dehaen W, Vanrenterghem Y, Hoylaerts MF, et al. The uremic retention solute p-cresyl sulfate and markers of endothelial damage. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2009;54(5):891-901.
8. Schepers E, Meert N, Glorieux G, Goeman J, Van der Eycken J, Vanholder R. P-cresylsulphate, the main in vivo metabolite of p-cresol, activates leucocyte free radical production. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2007;22(2):592-6.
9. De Smet R, Van Kaer J, Van Vlem B, De Cubber A, Brunet P, Lameire N, et al. Toxicity of free p-cresol: a prospective and cross-sectional analysis. *Clinical chemistry*. 2003;49(3):470-8.
10. Bammens B, Evenepoel P, Keuleers H, Verbeke K, Vanrenterghem Y. Free serum concentrations of the protein-bound retention solute p-cresol predict mortality in hemodialysis patients. *Kidney international*. 2006;69(6):1081-7.
11. Chiu CA, Lu LF, Yu TH, Hung WC, Chung FM, Tsai IT, et al. Increased levels of total P-Cresylsulphate and indoxyl sulphate are associated with coronary artery disease in patients with diabetic nephropathy. *The review of diabetic studies : RDS*. 2010;7(4):275-84.
12. Liabeuf S, Barreto DV, Barreto FC, Meert N, Glorieux G, Schepers E, et al. Free p-cresylsulphate is a predictor of mortality in patients at different stages of chronic kidney disease. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2010;25(4):1183-91.
13. Meijers BK, Bammens B, De Moor B, Verbeke K, Vanrenterghem Y, Evenepoel P. Free p-cresol is associated with cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Kidney international*. 2008;73(10):1174-80.
14. Meijers BK, Claes K, Bammens B, de Loo H, Viaene L, Verbeke K, et al. p-Cresol and cardiovascular risk in mild-to-moderate kidney disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2010;5(7):1182-9.

15. Wang CP, Lu LF, Yu TH, Hung WC, Chiu CA, Chung FM, et al. Serum levels of total p-cresylsulphate are associated with angiographic coronary atherosclerosis severity in stable angina patients with early stage of renal failure. *Atherosclerosis*. 2010;211(2):579-83.
16. Wu IW, Hsu KH, Hsu HJ, Lee CC, Sun CY, Tsai CJ, et al. Serum free p-cresyl sulfate levels predict cardiovascular and all-cause mortality in elderly hemodialysis patients--a prospective cohort study. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2012;27(3):1169-75.
17. Bammens B, Evenepoel P, Verbeke K, Vanrenterghem Y. Removal of the protein-bound solute p-cresol by convective transport: a randomized crossover study. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2004;44(2):278-85.
18. Krieter DH, Hackl A, Rodriguez A, Chenine L, Moragues HL, Lemke HD, et al. Protein-bound uraemic toxin removal in haemodialysis and post-dilution haemodiafiltration. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2010;25(1):212-8.
19. Lesaffer G, De Smet R, Lameire N, Dhondt A, Duym P, Vanholder R. Intradialytic removal of protein-bound uraemic toxins: role of solute characteristics and of dialyser membrane. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2000;15(1):50-7.
20. Meert N, Eloit S, Waterloos MA, Van Landschoot M, Dhondt A, Glorieux G, et al. Effective removal of protein-bound uraemic solutes by different convective strategies: a prospective trial. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2009;24(2):562-70.

21. Maduell F, Moreso F, Pons M, Ramos R, Mora-Macia J, Carreras J, et al. High-efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2013;24(3):487-97.
22. Abularrage CJ, Sidawy AN, Weiswasser JM, White PW, Arora S. Medical factors affecting patency of arteriovenous access. *Seminars in vascular surgery*. 2004;17(1):25-31.
23. Saito A. Definition of high-performance membranes - from the clinical point of view. *Contributions to nephrology*. 2011;173:1-10.
24. Guida B, Cataldi M, Riccio E, Grumetto L, Pota A, Borrelli S, et al. Plasma p-cresol lowering effect of sevelamer in peritoneal dialysis patients: evidence from a Cross-Sectional Observational Study. *PloS one*. 2013;8(8):e73558.
25. Martinez AW, Recht NS, Hostetter TH, Meyer TW. Removal of P-cresol sulfate by hemodialysis. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2005;16(11):3430-6.
26. KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 update. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2015;66(5):884-930.
27. Tsuchida K, Minakuchi J. Albumin loss under the use of the high-performance membrane. *Contributions to nephrology*. 2011;173:76-83.

รายการอ้างอิง





ภาคผนวก

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์



