บทที่ 2
การปริทัศน์วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

1. ความหมายของ Adequacy of hemodialysis [11]

ความเพียงพอของการทำ Hemodialysis (adequacy of hemodialysis) ใช้เพื่อเป็นแนวทางในการสั่งการรักษาด้วยวิธี HD ไม่ให้มากหรือน้อยเกินไป โดยมิได้มีวัตถุประสงค์เพียงแค่ให้ผู้ป่วยเพียงแค่ปราศจาก uremic symptom เท่านั้น แต่ควรมีวัตถุประสงค์ครอบคลุม ดังนี้

1.1 มีอัตราการเจ็บป่วยและอัตราการตายใกล้เคียงปกติมากที่สุด และมีชีวิตอย่างมีคุณภาพซึ่งเป็นเป้าหมายสูงสุด

1.2 ปราศจาก uremic symptom ในทุกระบบ และผลทางห้องปฏิบัติการต่าง ๆ เช่น BUN ,Cr , Ca , PO_4 , uric acid , albumin , electrolyte อยู่ในเกณฑ์เหมาะสม

1.3 ไม่เกิดภาวะทุพโภชนาการจากการขาดพลังงานและโปรตีน สามารถควบคุมน้ำหนักให้คงที่ใกล้เคียงน้ำหนักปกติ ไม่เกิดภาวะบวม ไม่มีการเพิ่มของน้ำหนักระหว่างการทำ HD แต่ละครั้งมากเกินไป

1.4 ปราศจากผลแทรกซ้อนของภาวะไตวายเรื้อรัง เช่น อาการจากภาวะซีด ความผิดปกติของกระดูก (renal osteodystrophy) และสามารถควบคุม secondary hyperparathyroidism ให้อยู่ในเกณฑ์เหมาะสม

2. ตัววัด adequacy of hemodialysis

2.1 อัตราการเจ็บป่วยและอัตราการตาย น่าจะเป็นสิ่งที่เชื่อถือได้ดีที่สุด แต่ทำได้ยาก เนื่องจากมีความแตกต่างในการกำหนดวิธีรักษา HD ในแต่ละสถานที่ เช่น ระดับของ creatinine clearance ที่เริ่มทำ dialysis จำนวนครั้งต่อสัปดาห์ ระยะเวลาในการทำ HD จำนวนของการ reused รวมทั้งปัจจัยด้านผู้ป่วย ซึ่งมีความแตกต่างกันมาก อย่างไรก็ตามวิธีนี้สามารถนำมาใช้อ้างอิง สำหรับวิธีอื่นที่นำมาศึกษา

2.2 อาการทางคลินิก[12,13] ที่เกิดจากการคั่งของของเสียในร่างกายเช่น การวัดคลื่นไฟฟ้าของกล้ามเนื้อ (electromyography , EMG) การวัดคลื่นสมองไฟฟ้า (electroencephalography , EEG) การวัดการนำไฟฟ้าของเส้นประสาทส่วนปลาย (nerve conduction velocity , NCV) การตรวจด้วย neuropsychologic test และการทำงานของเกล็ดเลือด (in vitro platelet function) แต่อย่างไรก็ตามการวัดดังกล่าว เป็นการวัดเพียงระบบใดระบบหนึ่ง ซึ่งมิได้หมายความว่าระบบอื่นจะเป็นเช่นนั้นด้วย และอาจเกิดจากสาเหตุอื่นๆหรือจากการรักษา

หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

2.3 การวัด uremic toxin ซึ่งอาจแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม ตามลักษณะการถูกขจัดออกจากร่างกายผ่านcellulose membrane คือ

1. Small molecules uremic toxin มีน้ำหนักโมเลกุล 1 – 200 ดาลตัน ที่สำคัญได้แก่ urea และ Hippuric acid urea เป็นสารที่ได้จาก metabolism ของโปรตีน ซึ่งสามารถถูกขจัดผ่าน cellulose membrane ได้อย่างอิสระโดยขบวนการ diffusion Hippuric acid ไม่สามารถ diffuse ผ่าน membrane ได้ เนื่องจากมี protein bound สูง

2. Middle molecules uremic toxin มีน้ำหนักโมเลกุล 300 – 50,000 ดาลตัน ไม่สามารถถูกขจัดผ่าน cellulose membrane ได้อย่างอิสระ เนื่องจากมีขนาดใหญ่ middle molecules ที่สำคัญได้แก่

2.1 Beta-2 microglobulin (β2M) ขนาดโมเลกุล 11,600 ดาลตัน β2M เป็นสาเหตุหนึ่งของการเกิด amyloid related bone disease ในผู้ป่วย สาเหตุเกิดจากได้รับการรักษาด้วยวิธี HD เป็นระยะเวลานาน

2.2 Parathyroid hormone (PTH) ขนาดโมเลกุล 9,000 ดาลตัน PTH เป็น uremic toxin มีบทบาทที่สำคัญในกลไกพยาธิสรีระวิทยาของ uremic symptoms ต่างๆ โดยทำให้เกิดความผิดปกติของปริมาณ calcium ในเซลล์ (cytosolic calcium)

2.3 อื่นๆ เช่น granulocyte inhibitory proteins (GIPs) ,advanced glycosylated end product (AGE), indol , phenol , polyamine

Urea เป็นของเสียที่เกิดจากการสลายของโปรตีนในเนื้อเยื่อได้เป็น amino group ซึ่งถูกเปลี่ยนที่ตับเป็น urea จากนั้น urea จะเข้ากระแสเลือดและถูกขับออกทางปัสสาวะ ureaมีความสัมพันธ์กับปัจจัยต่างๆ เช่น อัตราการเผาผลาญโปรตีนของร่างกาย ปริมาณโปรตีนที่รับประทานเข้าไป เป็นต้น มีการศึกษาลักษณะการกระจายของ urea และความสัมพันธ์ของระดับ urea ในเลือดกับอัตราการตายของผู้ป่วยที่รักษาด้วย chronic HD อย่างกว้างขวาง อีกทั้งสามารถตรวจหาระดับ urea ในเลือดได้ง่ายและแม่นยำ จึงทำให้ urea ถูกนำมาใช้เพื่อการศึกษาการเปลี่ยนแปลงและจลนศาสตร์ เพื่อประเมิน adequacy of HD

สรุปข้อดีของการใช้ Urea เป็นตัวแทนของ uremic toxin [14]

1. วัดระดับ urea ในเลือดได้ง่าย ต่างจากการวัด middle molecules ซึ่งทำได้ยากกว่า
2. มีความสัมพันธ์ของ uremic symptoms ของผู้ป่วยESRDและปริมาณโปรตีนที่รับประทานในแต่ละวันซึ่งเป็นสารตั้งต้นของ urea
3. ureaเป็นuremic toxinชนิดเดียวที่มีการศึกษาทางคลินิกอย่างกว้างขวางทั้งในแง่ผลของการรักษา morbidityและ mortality
4. มีการใช้ urea ในแบบจำลองทางกลศาสตร์ (urea kinetic model) ทำให้สามารถวัด adequacy of HD ได้ง่ายและเป็นมาตรฐานเดียวกัน

5. urea มีขนาดโมเลกุลเล็กและเกิด diffusion ได้เร็ว ทำให้ใกล้เคียงกับ single pool urea kinetic model มากกว่าสารอื่น

อย่างไรก็ตาม urea จัดเป็น small molecules uremic toxin สารในกลุ่ม middle molecules ซึ่งมีการขจัดผ่านทาง cellulose membrane ได้น้อย เช่น beta-2 microglobulin , PTH อาจมีบทบาทสำคัญ มากขึ้นในปัจจุบันซึ่งมีการใช้ dialyzer membrane ที่มีการขจัด middle molecules ได้มากขึ้น ทำให้ต้องมีการพิจารณาวัดการขจัด middle molecules ร่วมด้วย โดยทั่วไปมักใช้ beta-2 microglobulin เป็นตัวแทนสารในกลุ่ม middle molecules

3. วิธีประเมิน urea-based hemodialysis adequacy

การประเมิน adequacy of hemodialysis โดยดูจากการขจัด urea ออกจากร่างกาย สามารถทำได้หลายวิธี

3.1 ค่าอัตราส่วน(R)ของ postdialysis BUN(C post) ต่อ predialysis BUN(C pre)

เป็นการประเมินurea removal ที่ง่ายที่สุด โดย

$$R = C_{post} / C_{pre}$$

หรือ ดูในแง่ urea reduction ratio (URR) $URR = 1 - R$

หรือ percent reduction in urea concentration (PRC) $PRC = URR \times 100\ \%$

จากการศึกษาของ Owen [15] พบว่า URR สัมพันธ์กับอัตราการตายในผู้ป่วย chronic HD โดยอัตราการตายจะลดลงอย่างชัดเจนเมื่อ URR > 0.65 อย่างไรก็ตามค่า R และ URR ไม่ได้นำปัจจัยอื่นมาพิจารณาด้วย เช่น ปริมาณอาหารโปรตีนที่รับประทานในแต่ละวัน อัตราการสลายโปรตีนในร่างกาย ดังนั้นการใช้ค่าดังกล่าวมาเป็นตัวแทนของ adequacy of hemodialysis อาจไม่ถูกต้อง

3.2 mid-week predialysis BUN

ใช้ในกรณีทำ HD อาทิตย์ละ 3 ครั้ง โดยวัด predialysis BUN ตรงกลางสัปดาห์ ค่า mid-week predialysis BUN สามารถเป็นตัวบอกคร่าว ๆ ถึงความสมดุลระหว่างการผลิต urea กับความสามารถในการขับ urea ออกจากร่างกาย ค่า mid-week predialysis BUN ควรมีค่าไม่เกิน 80 mg/dl [16]

3.3 time average concentration of urea (TAC urea)

เป็นการหาค่าเฉลี่ยระดับ BUN ของผู้ป่วยตลอดสัปดาห์ คำนวณได้จากสูตรดังนี้ [17]

$$\text{TAC urea} = \frac{t(C_0 + C_t) + t_{id}(C_t + C_0)}{2(t + t_{id})}$$

โดย t = ระยะเวลาทำ Hemodialysis

t_{id} = ระยะเวลาระหว่างการทำ HD แต่ละครั้ง

C_0 = predialysis BUN

C_t = postdialysis BUN

C_n = predialysis BUN ครั้งต่อไป

ค่า TAC urea สามารถใช้แสดงสมดุลระหว่าง urea ที่ร่างกายสร้างขึ้นและการขจัด urea ออกจากร่างกาย ได้ดีกว่าการใช้ URR เพราะผู้ป่วยที่ทำ hemodialysis จะมีการเปลี่ยนแปลงของระดับ BUN เป็นเส้นกราฟขาลงระหว่างทำ hemodialysis และเป็นเส้นกราฟขาขึ้นในช่วงที่ไม่ได้ทำ hemodialysis ทำให้เป็นเส้นกราฟคล้ายฟันปลา [18] ค่า TAC urea ช่วยเปลี่ยนเส้นกราฟฟันปลาให้เป็นเส้นตรงทำให้ง่ายต่อการแปลผล จากรายงานของ National cooperative dialysis study (NCDS) ซึ่งได้ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการตายของผู้ป่วย chronic HD กับค่า TAC urea พบว่าผู้ป่วยมีอัตราการตายน้อยลงถ้าค่า TAC urea ไม่เกิน 50 mg/dl อย่างไรก็ตามค่า TAC urea ยังไม่ใช่ตัววัด adequacy of hemodialysis ที่ดีที่สุด เพราะไม่ได้นำปริมาณโปรตีนที่รับประทานในแต่ละวันมาพิจารณาร่วมด้วย

3.4 ค่า Kt/V

ในปี พ.ศ.1985 Gotch และ Sargent [18] ต้องการค้นหาว่ามีดรรชนีอื่นที่อาจใช้แสดง adequacy of hemodialysis ได้ดีกว่าค่า TAC_{urea} หรือไม่ โดยได้ดัดแปลงข้อมูลจากการศึกษาของ NCDS และเสนอว่าสามารถใช้ค่าดรรชนีใหม่ที่เรียกว่า Kt/V ซึ่งมีค่าเท่ากับ $-\ln (C_t/C_0)$ เป็นเครื่องประเมิน adequacy of hemodialysis ได้ดีกว่าค่า TAC_{urea} เพราะค่า Kt/V มีความสัมพันธ์กับอัตราตายและอัตราเจ็บป่วยของผู้ป่วย

ค่า Kt/V เป็นตัวบอกปริมาตรของพลาสมาที่มีการขจัด urea ออก (K x t) ต่อปริมาตรการกระจายของ urea (V) ซึ่งหมายถึงสัดส่วนการขจัด urea ออกจากร่างกาย เมื่อเทียบกับปริมาตรการกระจายของ urea จึงเป็นตัววัด dialysis dose ในการทำ HD 1 ครั้ง Kt/V นอกจากจะมีความสัมพันธ์กับอัตราตายและอัตราเจ็บป่วยแล้ว ยังคำนึงถึงผลปริมาณโปรตีนที่รับประทานในแต่ละวัน และผลของ ultrafiltrate ต่อค่า C_t การวิเคราะห์ค่า Kt/V สามารถนำไปใช้ปรับวิธีการทำ HD ในผู้ป่วยแต่ละรายด้วย ค่า Kt/V ที่แนะนำสำหรับผู้ป่วยที่ทำ chronic HD 3 ครั้งต่ออาทิตย์ ควรไม่น้อยกว่า 1.2 ต่อครั้ง[19]

4. วิธีการประเมินค่า Kt/V

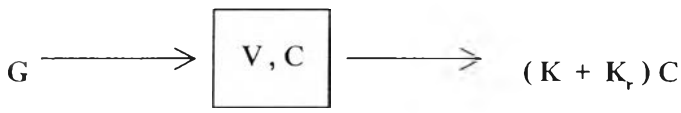
สามารถคำนวณค่า Kt/V ได้หลายวิธี

4.1 Urea kinetic model (UKM) [2,20]

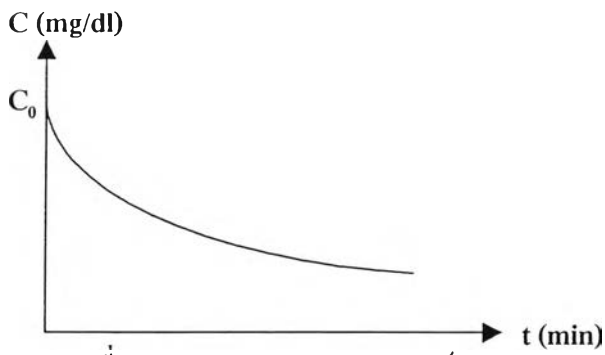
UKM เป็นแบบจำลองทางกลศาสตร์ที่ถูกนำมาใช้เพื่อวิเคราะห์ระบบที่มีสารเคลื่อนที่เข้าและออกจากระบบโดยใช้สมการคณิตศาสตร์ ทำให้การประเมินในแง่ปริมาณของสารในระบบมีความถูกต้องสูง สำหรับการทำ hemodialysis นำมาใช้เพื่อศึกษาสมการการขจัด urea ออกจากร่างกายโดยผ่านตัวกรองไตเทียม UKM มีทั้งแบบจำลองที่มีสมการง่ายๆ และแบบจำลองที่มีสมการยุ่งยากซับซ้อน UKM แบบต่างๆ ได้แก่

4.1.1 Fixed volume , single pool (FVSP) UKM

แบบจำลองชนิดนี้มีสมการที่ง่ายกว่าชนิดอื่น (ภาพที่ 1) โดยกำหนดให้ urea distribution volume (V) ซึ่งมีค่าเท่ากับ total body water เป็นสภาพ compartment เดี่ยว มี urea กระจายอยู่สม่ำเสมอ และมีขนาดคงที่ไม่เปลี่ยนแปลงตลอดการทำ HD กำหนดให้อัตราการสร้าง urea ในร่างกาย (urea generation rate ,G) มีค่าคงที่ อัตราการขจัด urea ออกจากร่างกายแปรโดยตรงกับค่าความเข้มข้นของ urea ในเลือดที่ผ่าน dialyzer (first order kinetic) ซึ่งหมายความว่า ถ้าค่าความเข้มข้นของ urea ในเลือดมาก อัตราการขจัด urea ออกจากร่างกายก็จะมากตาม ถ้าวาดกราฟแสดงความสัมพันธ์ของค่าความเข้มข้นของ urea
ในเลือด (C) กับเวลาที่ผ่านไป(t) หลังเริ่มทำ HD จะเป็นเส้นโค้ง exponential ดังภาพที่ 2



ภาพที่ 2.1 ภาพแสดงแบบจำลองของ FVSP UKM



ภาพที่ 2.2 กราฟแสดงความสัมพันธ์ของ C และ t

เมื่อคำนึงถึง mass balance ตามแบบของ FVSP UKM จะได้สมการ

อัตราการเปลี่ยนแปลง urea compartment ในร่างกาย = urea generation rate - urea removal rate

$$\frac{VdC}{dt} = G - (K + Kr)\,C \qquad \text{สมการ 1}$$

K = Dialyzer urea clearance

Kr = residual renal urea clearance

V = distribution volume ของ urea

C = ความเข้มข้นของ urea ในเลือด

G = urea generation rate

แก้สมการ 1 โดย integrate ที่เวลา t จะได้

$$Ct = C_0 e^{\frac{-(K + K_r)t}{V}} + \frac{G}{K + K_r}\left(1 - e^{\frac{-K_r t_{id}}{V}}\right) \quad \text{สมการ 2}$$

t = เวลาสิ้นสุดการทำ HD

t_{id} = เวลาระหว่างการทำ HD แต่ละครั้ง

Ct = ความเข้มข้นของ urea ในเลือด ที่เวลาสิ้นสุดการทำ HD

C_0 = ความเข้มข้นของ urea ในเลือด ที่เวลาเริ่มการทำ HD

ถ้าในระหว่างการทำ HD , G และ K_r เกิดขึ้นน้อยมาก สามารถตัดทิ้งไปได้, จะได้

$$Ct = C_0 e^{\frac{-Kt}{V}} \quad \text{สมการ 3}$$

จากสมการ 3 จะเห็นได้ว่า

$$\frac{C_t}{C_0} = e^{\frac{-Kt}{V}} \quad \text{สมการ 4}$$

$$Kt/V = -\ln\left(\frac{C_t}{C_0}\right) \quad \text{สมการ 5}$$

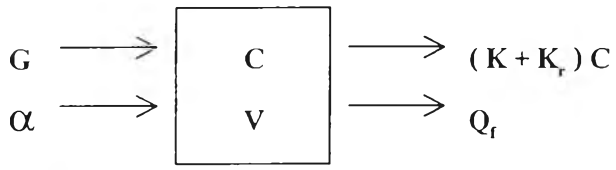
$$Kt/V = -\ln(R) \quad \text{สมการ 6}$$

$$R = \frac{C_t}{C_0}$$

ดังนั้นสามารถหาค่า Kt/V จาก natural logarithm ของค่าอัตราส่วน postdialysis BUN ต่อ predialysis BUN ประสิทธิภาพของการทำ dialysis สามารถบ่งชี้ได้ด้วยค่า Kt/V ซึ่งเป็นค่าที่ไม่มีหน่วย เมื่อดูจากค่า K คูณด้วย t และหารด้วย V จะเห็นว่าเป็นค่า fractional clearance ของ Solute เมื่อเทียบกับ distribution volume ของ Solute นั้นจากการที่นำ UKM มาใช้ ทำให้ได้ตัวแปรสำคัญคือ ค่า Kt/V ซึ่งนำมาใช้ในการประเมินค่า adequacy of hemodialysis เป็นมาตรฐานในปัจจุบัน

4.1.2 Variable volume , single pool (VVSP) UKM

แบบจำลองนี้คล้ายกับวิธี FVSP UKM แต่เป็นแบบจำลองที่ใกล้เคียงความเป็นจริงมากขึ้น โดยกำหนดให้ค่า V สามารถเปลี่ยนแปลงได้จากการดึง ultrafiltrate (UF) ออกขณะทำ HD และ จะมี fluid retention ขึ้นในช่วงระหว่างการทำ HD ดังภาพที่ 3



ภาพที่ 2.3 ภาพแสดงแบบจำลองของ VVSP UKM

โดย α = อัตราของ fluid retention ในช่วงระหว่าง HD แต่ละครั้ง

Qf = อัตราของ fluid contraction ขณะทำ HD

เมื่อคำนึงถึง mass balance จะได้สมการ

อัตราการเปลี่ยนแปลง urea pool ในร่างกาย = urea generation rate – urea removal rate

$$\frac{dVC}{dt} = G - (K + K_r) C \qquad \text{สมการ 7}$$

และการเปลี่ยนแปลงของ V ขณะทำ HD จะได้

$$\frac{dV}{dt} = - Q_f \qquad \text{สมการ 8}$$

$$Vt = V_0 - Q_f t \qquad \text{สมการ 9}$$

และการเปลี่ยนแปลงของ V ในช่วงระหว่าง HD แต่ละครั้ง จะได้

$$\frac{dV}{dt} = \alpha \qquad \text{สมการ 10}$$

$$V_0 = Vt + \alpha t_{id} \qquad \text{สมการ 11}$$

จากนั้นแก้สมการ 7, 9, 11 เพื่อหาค่า C_t และ C_{02} จะได้

$$Ct = C_0 \left(\frac{V_0 - Q_f t}{V_0} \right)^{\frac{K + K_r - Q_f}{Q_f}} + \frac{G}{K + K_r - Q_f} \left[1 - \frac{(V_0 - Q_f t)}{V_0}^{\frac{K + K_r - Q_f}{Q_f}} \right] \qquad \text{สมการ 12}$$

$$C_{02} = Ct \left(\frac{Vt + \alpha t_{id}}{Vt} \right)^{\frac{-(K_r + \alpha)}{\alpha}} + \frac{G}{K_r + \alpha} \left[1 - \left(\frac{Vt + \alpha t_{id}}{Vt} \right)^{\frac{-(K_r + \alpha)}{\alpha}} \right] \qquad \text{สมการ 13}$$

C_{02} = ความเข้มข้นของ urea ในเลือด ที่เวลาเริ่มการทำ HD ครั้งต่อไป

สามารถจัด สมการ 12 ใหม่ เพื่อหาค่า Vt ได้ดังสมการ 14 ดังนี้

$$Vt = Q_f t \{ [1 - [\frac{G - Ct(K + K_r - Q_f)}{G - C_0(K + K_r - Q_f)}]^{\frac{(Q_f)}{K + K_r - Q_f}}] - 1 \}$$ สมการ 14

สามารถจัดสมการ 13 ใหม่ เพื่อหาค่า Gในช่วงระหว่างการทำ HD ได้ดังสมการ 15 ดังนี้

$$G = (K_r + \alpha)[C_{02} - Ct(\frac{Vt + \alpha t_{id}}{Vt})^{-(\frac{K_r + \alpha}{\alpha})}] / (1 - (\frac{Vt + \alpha t_{id}}{Vt})^{-(\frac{K_r + \alpha}{\alpha})})$$ สมการ 15

แก้สมการ 14 และ 15 โดยการปรับค่าและแทนค่าซ้ำ ๆ ในสมการ (iterative solution) เพื่อหาคำตอบของ Vt และ G จากนั้นใช้ค่า Vt เพื่อหาค่า Kt/V ต่อไป

4.1.3 Variable volume , double pool (VVDP) UKM

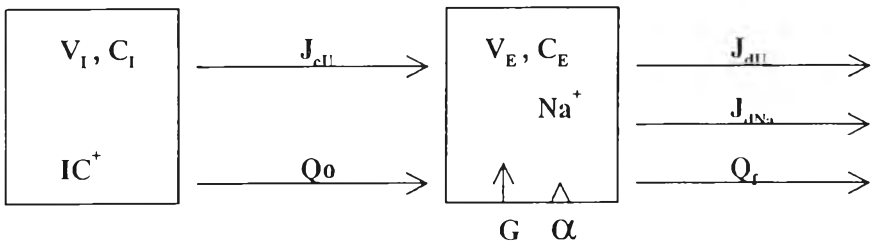
จริงๆแล้ว urea รวมทั้ง dialyzable low molecular weight อื่น เช่น Cr , uric , inorganic phosphate จะกระจายอยู่ใน plasma และ RBC water (V_b) , interstitial (V_i) และ intracellular (V_I) water การเคลื่อนย้ายระหว่าง compartment เหล่านี้ อาศัยขบวนการ diffusion โดย rate ของการ transfer = mass transfer coefficient x concentration gradient between compartment พบว่า mass transfer coefficient ของสาร solute ขนาดเล็ก จาก interstitial compartment เข้าสู่ plasma มีค่าสูงมาก ดังนั้น concentration equilibrium ระหว่าง V_b & V_i สามารถคิดรวมเป็น single extracellular compartment ได้ = V_E VVDP model จำลองการเคลื่อนที่ของ urea , Na , water ระหว่าง HD (ดังภาพที่ 4) ทิศทางการเคลื่อนที่จาก V_I ไปสู่ V_E และจาก V_E ออกจากร่างกายถือว่าเป็นบวก ทิศทางตรงข้ามถือว่าเป็นลบ และมีข้อกำหนดของการเคลื่อนที่ของสารดังกล่าวคือ

1. rate of urea transfer ระหว่าง V_I & V_E (J_{cU}) = whole body cell urea mass transfer coefficient (K_{cU}) x concentration gradient (C_{IU} - C_{EU})

2. osmotically active solute ส่วนใหญ่ของ V_E คือ Na^+

3. osmotically active solute ส่วนใหญ่ของ V_I คือ osmotically active intracellular cation (IC^+) และการเคลื่อนที่ของ IC^+จาก V_I ไปสู่ V_E เกิดขึ้นน้อยมาก

4. ดังนั้น rate of water flow ระหว่าง V_I & V_E (Q_0) ซึ่งเกิดจากแรงดันosmosis จะเท่ากับ whole body cell UF coefficient (K_{cf}) x concentration gradient ของ urea ($C_{EU} - C_{IU}$) และ cation ระหว่าง V_I & V_E ($C_{ENa} - C_{IC+}$)



ภาพที่ 2.4 ภาพแสดงแบบจำลองของ VVDP UKM

จาก model VVDP จะได้สมการแสดง flux equation ดังนี้

Solutes $J_{dU} = [K (1 - \frac{Q_f}{Q_B}) + Q_f] C_{EU}$ สมการ 16

$J_{cU} = K_{cU} (C_{IU} - C_{EU})$ สมการ 17

$J_{dNa} = [K (1 - \frac{Q_f}{Q_B}) + Q_f] C_{Ena} - K (1 - \frac{Q_f}{Q_B}) CD_{iNa}$ สมการ 18

$J_{cC+} = 0$ สมการ 19

Water Qf = Prescribed UFR สมการ 20

$Q_0 = K_{cf} \times [(C_{EU} - C_{IU}) + (C_{ENa} - C_{IC+})]$ สมการ 21

J_{dU} = rate ของ urea ที่เคลื่อนจาก VE ออกจากร่างกาย

J_{cU} = rate ของ urea ที่เคลื่อนจาก VI ไปสู่ VE

J_{dNa} = rate ของ Na ที่เคลื่อนจาก VE ออกจากร่างกาย

JcC+ = rate ของ intracellular cation ที่เคลื่อนจาก VI ไปสู่ VE

Q_f = ultrafiltration rate

Q_0 = rate ของ water ที่เคลื่อนจาก V_I ไปสู่ V_E

C_{EU} = ความเข้มข้นของ urea ใน extracellular water

C_{IU} = ความเข้มข้นของ urea ใน intracellular water

C_{Ena} = ความเข้มข้นของ Na ใน extracellular water

CdiNa = ความเข้มข้นของ Na ใน dialysate fluid ขาเข้า

C_{IC+} = ความเข้มข้นของ intracellular cation

Q_B = blood flow rate

K = Dialyzer urea clearance

สมการ 17 ,19, 21 ได้จากข้อกำหนดของ DDVP UKM ข้างต้น สมการ16, 18 ได้จากสมการของ dialyzer transport[20]

จากสมการ 16-21 จะได้สมการแสดง Mass balance equation คือ

Solute $\frac{d(V_E C_{EU})}{dt} = J_{cU} + G - J_{dU}$

$= K_{CU}(C_{IU} - C_{EU}) + G - [K(1 - \frac{Q_f}{Q_B}) + Q_f] C_{EU}$ สมการ 22

$\frac{d(V_I C_{IU})}{dt} = -J_{cU}$

$= -K_{CU}(C_{IU} - C_{EU})$ สมการ 23

$\frac{d(V_E C_{ENa})}{dt} = -J_{dNa}$

$= K(1 - \frac{Q_f}{Q_B}) CD_{iNa} - [K(1 - \frac{Q_f}{Q_B}) + Q_f] C_{Ena}$ สมการ 24

$\frac{d(V_I C_{IC+})}{dt} = 0$ สมการ 25

Water $\frac{dV_E}{dt} = Q_0 - Q_f$

$= K_{cf}[(C_{EU} - C_{IU}) + (C_{ENa} - C_{INa})] - Q_f$ สมการ 26

$\frac{dV_I}{dt} = -Q_0$

$= -K_{cf}[(C_{EU} - C_{IU}) + (C_{ENa} - C_{IC+})]$ สมการ 27

ค่าเฉลี่ยของ in vivo K_{cu} และ K_{cf} ที่มีผู้ศึกษาไว้เท่ากับ 800 ml/min และ 0.2 ml/min/mmHg ตามลำดับ[21,22] และมักกำหนดให้ $V_I : V_E$ เท่ากับ 2:1

แบบจำลองของ VVDP UKM เป็นแบบจำลองที่ใกล้เคียงสภาพจริงที่เกิดขึ้นในร่างกายมากกว่า FVSP UKM และ VVSP UKM แต่สูตรที่คำนวณมีความยุ่งยากมาก ไม่เหมาะนำมาใช้ปฏิบัติ ต้องใช้การแก้สมการ differential และเนื่องจากติดค่าตัวแปรทั้งหมด 7 ตัว คือ G, V_I, V_E, V_{IU} , C_{IU} , C_{Ina}, C_{IC+} รวมทั้งไม่รู้ค่าเริ่มต้นของค่าดังกล่าว ทำให้ไม่สามารถแก้สมการได้

เพื่อให้สามารถแก้สมการหาคำตอบของค่าต่าง ๆ สามารถทำได้โดยปรับภาพแบบจำลองของ VVDP UKM ให้มีปริมาตร intracellular water คงที่ (fixed V_I) ไม่เปลี่ยนแปลงตามการฟอกเลือด โดยยังให้ปริมาตร extracellular water เปลี่ยนแปลงตามการฟอกเลือด (variable V_E) วิธีการแก้สมการ และตัวอย่าง ได้แสดงไว้ในภาคผนวก ก-ค

4.2 Empirical method

เป็นวิธีคำนวณโดยแทนค่า K , t , V โดยตรง

การหาค่า in vivo dialyzer urea clearance[23,24,25] โดยเจาะเลือดจาก arterial และ venous port หลังทำ HD 30 นาที แล้วคำนวณจากสูตรซึ่งปรับผลของ water content ที่มีในพลาสมาและเม็ดเลือดแดงเท่ากับ 93% และ 72% ตามลำดับ จะได้

$Q_P = Q_B \times [(1 - Hct)\, 0.93 + (Hct \times 0.72)]$

$= Q_B (0.93\text{-}0.21Hct)$

$K = Q_P \times (C_A - C_V)/C_A + Q_f \times C_V/C_A$

$= Q_B (0.93\text{-}0.21Hct) \times (C_A - C_V)/C_A + Q_f \times C_V/C_A$ สมการ 28

Q_p = plasma flow rate

QB = blood flow rate

K = urea clearance in vivo ของ dialyzer

Ca = ระดับ BUN จาก arterial port

C_v = ระดับ BUN จาก venous port

ส่วนค่า V หาได้จาก

1. V = 0.58 x BW (Kg)

2. ค่า anthropometric urea distribution volume จากวิธี Hume-Weyers sex-specific regression equation[26] ดังสมการ

Male TBW = (0.194786 x height) + (0.296785 x weight) – 14.012934 สมการ 29

Female TBW = (0.34454 x height) + (0.183809 x weight) – 35.270121 สมการ 30

3. ค่า anthropometric urea distribution volume จากวิธี bioelectrical impedance (BEI) ที่ใช้ศึกษา TBW ในคนไข้ไตวายเรื้อรัง ซึ่งพบว่ามีความถูกต้องมากกว่าวิธีของ Hume-Weyers ค่า V จาก BEI-derived formula[27] ดังสมการ

TBW = -(0.07493713 x age) - (1.01767992 x male) + (0.12703384 x height) - (0.04012056 x weight) + (0.57894981 x diabetic) – (0.00067247 x weight^2) – (0.0348146 x age x male) + (0.11262857 x male x weight) + (0.00104135 x age x weight) + (0.00186104 x height x weight) สมการ 31

ถ้าเป็นผู้ชาย หรือ เบาหวาน ให้แทนค่า male หรือ diabetic เป็น 1

4.3 สูตร Second generation of natural logarithm ของ Daugirdas[3]

เป็นวิธีที่นิยมใช้ในปัจจุบัน เนื่องจากสามารถคำนวณได้ง่าย โดยใช้หลักการของ VVSP UKM คือจากค่า Kt/V = -ln R ใน FVSP UKM นำมาปรับปรุงโดยปรับผลของ urea generation rate และผลของ ultrafiltrate ต่อค่า R จะได้สมการ original formula[28] คือ

Kt/V = -Ln (R - 0.008 x t - UF/W) สมการ 32

ซึ่งสามารถคำนวณค่า Kt/V ได้ดีในช่วง 0.7-1.3 ถ้ามากกว่า 1.3 ค่า Kt/V จากวิธีนี้จะ overestimate Daugirdas จึงได้ปรับปรุงสูตรใหม่เพื่อให้สามารถคำนวณค่า Kt/V ได้ดีในช่วงที่กว้างขึ้น คือ 0.6-2.6 ดังสมการ

Kt/V = -Ln (R - 0.008 x t) + (4 – 3.5 x R) x UF/W สมการ 33

R = Ct / C0

Ln = natural logarithm

t = ระยะเวลาทำ Hemodialysis (หน่วย hour)

Ct = post dialysis BUN

C0 = pre dialysis BUN

UF = ปริมาตร ultrafiltrate (หน่วย Litre)

W = post dialysis weight (หน่วย Kilogram)

4.4 Direct dialysate quantitative (DDQ) method

เป็นวิธีการหาค่า Kt/V โดยดูการขจัด urea ทางด้าน dialysate โดยเก็บ dialysate ทั้งหมดที่ผ่านตัวกรองขณะทำ HD เพื่อหาค่า K และ V โดยตรง มาคำนวณตามวิธีของ Milchesky[4] และถูกนำมาปรับปรุงเพื่อให้เป็น double pool kinetics และแก้ไขผลของ ultrafiltration เป็นวิธี modified direct dialysate quantitative (mDDQ)[29] ดังสมการ

$$V = \frac{U - G(t + 30) - UF(C_0/0.93)}{C_0/0.93 - C_{eq}/0.93} \qquad \text{สมการ 34}$$

V = volume of urea distribution หลังการทำ HD หน่วยเป็น ml

U = total urea removal ใน dialysate หน่วยเป็น mg

t = ระยะเวลาทำ HD หน่วยเป็นนาที

G = urea generation rate หน่วยเป็น mg/min

UF = ปริมาตร ultrafiltrate หน่วยเป็น ml

30 = ระยะเวลาของการเกิด urea rebound

0.93 = ตัวคูณเพื่อแปลง serum เป็น plasma water concentration

C0 = pre dialysis BUN

Ceq = equilibrated BUN หลัง HD 30 นาที

$$G = \frac{V(C_0/0.93 - C_{tcorr}/0.93) + Wtg(C_0/0.93) + C_u V_u}{t_{id} - 30} \qquad \text{สมการ 35}$$

Wtg = interdialytic weight gain หน่วยเป็น gram

tid = ระยะเวลาระหว่างการทำHDแต่ละครั้ง หน่วยเป็น minute

Cu = ระดับ urea ในปัสสาวะ หน่วยเป็น mg/ml

Vu = ปริมาตรปัสสาวะ หน่วยเป็น ml

C_{tcorr} = ระดับของ BUN rebound หลังเสร็จสิ้นHDครั้งที่แล้ว30นาที ซึ่งคิดจากปริมาณ BUN rebound หลังเสร็จสิ้นHDครั้งนี้ 30 นาที

จากสมการ 34 และ 35 สามารถแก้สมการให้ได้ค่า V และ G

K = whole body urea clearance หน่วยเป็น ml/min

จากนั้นจึงนำค่า K และ V ที่ได้ ไปคำนวณ Kt/V โดยตรงต่อไป

urea rebound เป็นปรากฏการณ์สำคัญที่ทำให้การคำนวณค่า Kt/V ผิดพลาด โดย urea rebound มีผลให้ระดับของ BUN ในเลือดสูงขึ้นอย่างรวดเร็วภายหลังเสร็จสิ้น HD แม้ว่า urea ที่เกิดจาก urea generation หลังเสร็จสิ้น HD มีผลต่อ urea rebound แต่พบว่าผลดังกล่าวนั้นน้อยมากพบว่า urea rebound แบ่งเป็น 3 phase[7,19] ซึ่งมีสาเหตุและเวลาเฉพาะเจาะจง

1. access recirculation

recirculation หมายถึง การที่เลือดที่ได้ขจัดของเสียออกจาก dialyzer แล้ว วนกลับผ่านเข้า dialyzer อีกครั้ง ก่อนที่จะไหลผ่านรับของเสียส่วนอื่นๆของร่างกาย ซึ่งแบ่งเป็น 2 ชนิดคือ access recirculation และcardiopulmonary recirculation

access recirculation (AR)[30] เกิดจากความผิดปกติของ vascular access ทำให้ access flow มีค่าต่ำกว่า blood flow rate ซึ่งตั้งโดย blood pump เป็นผลให้เลือดที่ผ่านการฟอกแล้วไหลจาก venous line ของ vascular access กลับเข้า dialyzer ทาง arterial line ของ vascular access อีก access recirculation จะทำให้ระดับของ arterial line urea ลดลงอยู่ตลอดระยะ dialysis ดังนั้นทันทีที่หยุดหรือชะลอ blood pump เลือดที่เคยไหลย้อนกลับทาง access ไม่เกิดขึ้น ระดับ urea ในเลือดที่ดูดจาก arterial line จะเพิ่มขึ้นทันทีที่ไล่เลือดที่ฟอกแล้วที่ค้างอยู่ใน dead space ของ blood line ออกไป สามารถวัด access recirculation โดยวิธี slow flow method[31] ลด blood flow rate ไปที่ 120 ml/min นาน 10 วินาที

2. Cardiopulmonary recirculation

Cardiopulmonary recirculation (CPR) เกิดขึ้นเมื่อเลือดที่ฟอกแล้ว ไหลกลับเข้าสู่หัวใจไปปอด และกลับสู่หัวใจ จากนั้นไหลกลับเข้าสู่ dialyzer อีกครั้ง โดยไม่ผ่าน systemic capillary bed CPR นั้นเกิดขึ้นเฉพาะเมื่อใช้ arteriovenous (A-V) access เท่านั้น โดยหลังเริ่มทำ dialysis เลือดที่ฟอกแล้วกลับเข้าสู่หัวใจและปอด โดยมีเลือดส่วนหนึ่งไหลผ่านกลับเข้าสู่ dialyzer โดยตรงโดย bypass ทาง A-V access ทำให้ระดับ urea ในเลือดแดงลดลงทำให้เกิด A-V gradient ของ urea เกิดขึ้นอยู่ตลอดเวลาการทำ dialysis แต่ทันทีที่หยุดการทำ dialysis ทำให้ไม่มีเลือด bypass ทาง A-V access จึงไม่มี CPR เกิดขึ้น A-V gradient ของ urea จะค่อยๆ ลดลง และหายไปใน 1 – 2 นาที ดังนั้นเพื่อหลีกเลี่ยงผลของ CPR ต้องเจาะเลือดตรวจระดับ urea ที่เวลา 2 นาที โดยใช้ slow flow method

แต่ถ้าใช้เป็น venovenous (V-V) access เลือดที่ฟอกแล้วจะไหลไปผสมกับเลือดที่หลอดเลือดดำ ที่ไหลผ่าน systemic capillary bed มาแล้ว ทำให้เลือดก่อนเข้าหัวใจ (mixed venous blood) ไม่มีความแตกต่างของระดับ urea จึงไม่เกิด CPR

3. Compartment effect[2,19]

เป็นผลจากความไม่สมดุลของ urea ระหว่างเลือดและเนื้อเยื่อ ขณะทำ HD ซึ่งเกิดจาก 2 สาเหตุ

3.1 Double pool effect จากมีการ delay urea removal จาก intracellular compartment เข้าสู่ plasma ซึ่งถูกจำกัดโดย whole body cell urea mass transfer coefficient (K_{cU})

3.2 Regional blood flow effect จากการที่เลือดกระจายไปเลี้ยงอวัยวะต่างๆไม่เท่ากันขณะทำ HD[2] เนื้อเยื่อซึ่งมีเลือดไปเลี้ยงน้อย เช่น กล้ามเนื้อและกระดูก จะมีการเคลื่อนย้าย urea จากเนื้อเยื่อเข้าสู่เลือดน้อย ทำให้ระดับ urea ในเนื้อเยื่อดังกล่าวจะสูงกว่าระดับ urea ใน mixed venous blood อยู่ตลอดเวลา ตรงข้ามกับเนื้อเยื่อที่มีเลือดไปเลี้ยงมาก เช่น หัวใจ ปอด สมอง จะมีการเคลื่อนย้าย urea จากเนื้อเยื่อเข้าสู่เลือดมาก ระดับ urea ในเนื้อเยื่อดังกล่าวจึงต่ำ เมื่อหยุดทำ HD urea จากส่วนที่มี urea สูง จะค่อยๆ เข้าสู่กระแสเลือด จนกว่าจะได้ระดับ urea สมดุลกับในเลือด ซึ่งกินเวลานาน 30 – 60 นาที การวัดปริมาณ urea rebound สามารถคิดได้จาก rebound rate= $(C_{eq} - C_t)/C_t \times 100\ \%$ ผลของ urea rebound ในแต่ละคนมีค่าแตกต่างกันได้มาก โดยเฉลี่ยมีค่าประมาณ 17 % ซึ่งอาจทำให้ค่า $_{e}Kt/V$ น้อยกว่าค่า $_{sp}Kt/V$ ได้ประมาณ 0.2[19] เพื่อหลีกเลี่ยงผลของ compartment effect ต้องเจาะเลือดตรวจระดับ urea หลังเสร็จสิ้น HD แล้ว 30 – 60 นาที[14]

4.5 Smye method

เนื่องจากผลของ urea rebound ทำให้การวัดค่า postdialysis BUN ต้องใช้ตัวอย่างเลือดหลังเสร็จ HD แล้ว 30 นาที ซึ่งไม่สะดวกในทางปฏิบัติ Smye[8,32] จึงได้ใช้วิธีเจาะเลือดตรวจ BUN ในช่วง intradialysis อีกหนึ่งค่า (ที่ 70 นาที หลังเริ่ม HD) เพื่อประมาณค่า C_{eq} จากสมการ

$$C_{eq} = C_0 \times \text{Exp}[-(t/(t - t_s)) \times \text{Ln}(C_s/C_t)] \qquad \text{สมการ 37}$$

C_s = BUN ที่ 70 นาทีหลังเริ่ม HD

t_s = เวลาที่ 70 นาทีหลังเริ่ม HD

แล้วจึงนำค่า C_{eq} ไปคำนวณค่า Kt/V โดยวิธีของ single pool UKM อีกครั้งหนึ่ง พบว่า การใช้วิธี Smye method สามารถลดความผิดพลาดจากการคำนวณค่า Kt/V ของ single pool UKMเมื่อเทียบกับ double pool UKM ได้มากกว่า 50%

4.6 Rate adjustment method [9,10,19,33]

เป็นวิธีหาค่า Kt/V ที่ถูกพัฒนาขึ้น โดยใช้หลักการที่ว่า urea disequilibrium นอกจากจะเกิดจากการเคลื่อนย้ายของ urea ระหว่าง intracellular และ extracellular compartment ไม่ทันกับการขจัด urea ออกจากเลือดทาง dialyzer แล้ว ยังเกิดจากผลของ regional blood flow ซึ่งหมายถึง ปริมาณ blood flow ที่ไปเลี้ยงอวัยวะต่างๆขณะทำ HD ไม่เท่ากัน visceral organs จะได้รับเลือดเป็นสัดส่วนของ

output มากกว่าส่วนอื่น เช่น กล้ามเนื้อ กระดูก ผิวหนัง ทำให้กล้ามเนื้อซึ่งประกอบด้วย 80% ของ total body water มีเลือดไปเลี้ยงเพียง 15-20% ของ cardiac output ดังนั้นหลังเสร็จสิ้น HD กล้ามเนื้อจะมีระดับ urea สูงกว่าอวัยวะอื่น ทำให้เกิด urea rebound

Daugirdas และ Schneditz ได้ศึกษาผลดังกล่าว โดยทำการปรับค่า Kt/V จาก VVSP UKM โดยใช้สมการเส้นตรง (linear equation) พบว่าความชันของสมการมีความสัมพันธ์กับ rate ของ dialysis (K/V) ทำให้สามารถหาค่า $_{e}Kt/V$ ได้ดังสมการของ Rate adjustment method คือ

$$_{e}Kt/V = {}_{sp}Kt/V - 0.6 \times {}_{sp}Kt/V / t + 0.03 \qquad \text{สมการ } 38$$

$$_{sp}Kt/V = \text{single pool Kt/V}$$

จะเห็นว่าวิธี Rate adjustment method เป็นการใช้ $_{sp}Kt/V$ เพื่อประเมินค่า $_{e}Kt/V$ และเป็นวิธีที่คำนึงถึงผลของ urea rebound โดยเฉพาะอย่างยิ่งผลของ regional blood flow ทำให้น่าจะเป็นวิธีที่ถูกต้องกว่าวิธีอื่น ๆ ที่ประเมินผลของการขจัด urea ทางด้านเลือดด้วยกัน และยังเป็นวิธีที่ง่ายในการเก็บตัวอย่าง มีสมการไม่ซับซ้อนและเหมาะในทางปฏิบัติเมื่อเปรียบเทียบกับวิธี mDDQ ซึ่งมีวิธีการเก็บตัวอย่างหรือสมการที่ซับซ้อนมากกว่า