

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ทุนวิจัยรัชกาลที่ ๙ เภสัชกรรม ปีงบประมาณ ๒๕๖๘

การทดลอง เก็บรักษาโคกขจรสุโขทัย เพื่อใช้ในการนำคักเปลี่ยนไต

ภาค ๒

รายงานฉบับสมบูรณ์

โคกขจร

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ พิทักษ์ บุญยศรีวงศ์

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ พร สติพิทักษ์ไวฑูรย์

แผนกศัลยกรรม

คณะแพทยศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

31 ธันวาคม ๒๕๖๘

กิติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ให้ทุนวิจัยรัชกาลที่เม็กสมโภช ประจำปี
งบประมาณ 2518 สำหรับการวิจัยนี้

นางสาวพรพันธ์ อึ้งชุมโชค และนายพงษ์ศักดิ์ พันธุสิน นักวิทยาศาสตร์ประจำ
หน่วยไต แผนกอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ใ้ร่วมมือและร่วมแรง ในการทดลอง และ
ในการตรวจสอบผลภาพของไต เป็นอย่างดียิ่ง

คุณสุภา ศุภวัชรกุล หัวหน้าพยาบาลห้องผ่าตัด และพยาบาลห้องผ่าตัดอีกหลายท่าน
ใ้อำนวยความสะดวกในด้านการ เตรียม เครื่องมือผ่าตัด

ศาสตราจารย์ นายแพทย์ชฎิโย เพ็ญชาติ ใ้สนับสนุนใ้กำลังใจ และอนุญาตใ้
ใช้เครื่องมือบางชิ้น ห้องทดลองของหน่วยไต ตลอดจนจัดซื้ออุปกรณ์บางชิ้น และยา allopurinol

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์วิชัย โปษยจินดา ใ้กรุณาแนะนำ และอนุญาตใ้ใช้
ห้องปฏิบัติการของหน่วย ไอโซโทปส์ ในการตรวจสอบผลภาพของไตโดยวิธีไอโซโทปส์

สัตวแพทย์ ชวัญเย็น เลาสวัสดิ์ แห่งห้องปฏิบัติการองค์การ ส.ป.อ. ใ้กรุณาสละ
เวลามาให้คำแนะนำ และใ้การป้องกันโรคกลัวน้ำในสัตว์ทดลอง

อาจารย์ แพทย์หญิง วันดี วราวิทย์ แห่งแผนกกุมาร เวชศาสตร์ โรงพยาบาล
รามธิบดี ใ้อนุญาตใ้ใช้เครื่อง osmometer

บริษัท Hoechst จำกัด ใ้มอบยาดื่ก Lasix (Furosemide) ใ้ใช้ทดลอง
อย่างเหลือเฟือ บริษัท วิทยาคม จำกัด ใ้มอบ ยาดื่ก Heparin ของ Leo ใ้ใช้ในการทดลอง
จำนวนมาก บริษัท บางกอกสวิส เทรคคิง จำกัด ใ้มอบ ยาดื่ก Mannitol 20% และ บริษัท
Kyorin Pharmaceutical (Thailand) จำกัด ใ้มอบยาดื่ก Mannitol S ใ้ใช้ในการ
ทดลอง

บทคัดย่อ

ผู้วิจัยทดสอบความสำคัญของส่วนประกอบและปัจจัยต่างๆในน้ำยา Collins C₃ ที่ใช้เก็บรักษาไตสุนัขไว้ที่อุณหภูมิ 0-4 °C เป็นเวลา 22-24 ชั่วโมงหลังจาก perfuse ไตก่อนเก็บรักษาไว้ด้วยน้ำยาที่ทดสอบ โดยการเปรียบเทียบ creatinine clearance, urine output, para-aminohippurate clearance ที่เหลืออยู่ และ urinary lactic dehydrogenase ทั้งที่หลังต่อไตกลับเข้าไปในสัตว์ทดลองใหม่ เปรียบว่า การเอา magnesium sulphate ออกจากน้ำยา Collins C₃ แล้วรักษา osmolarity ของน้ำยานั้นด้วย glucose จะไม่ทำให้ผลของการเก็บรักษาไตเปลี่ยนแปลงไป ส่วนการทดสอบน้ำยา Collins C₃ ที่เพิ่ม osmolarity ให้สูงขึ้นโดยใช้ glucose เป็น 5% และ 10% ทำให้ไตทำงานไ้บ้าง แต่ประสิทธิภาพในการเก็บเลวลงเช่นเกี่ยวกับการเลิกใช้ glucose ในน้ำยากังกล่าว จึงแสดงว่า osmolarity เป็นปัจจัยสำคัญอย่างหนึ่งและน่าจะมีค่าของ osmolarity ที่เหมาะสมอยู่ระหว่าง 379 ถึง 430 mOsmole/L. ผู้วิจัยได้ทดสอบความสำคัญของ electrolytes ในน้ำยาที่ใช้เก็บรักษาไตด้วย และพบว่าเมื่อใช้น้ำยาที่มี sodium สูงเป็น extracellular fluid แต่เพิ่ม osmolarity ด้วย glucose เป็น 430 mOsmole/L ไตสามารถจะทำงานพอใช้ได้ (ในการวิจัยภาค 1 ด้วยหนูเดียวกันในปี 2515 เราได้แสดงว่า extracellular fluid คือ Lactated Ringer's solutionที่ไม่ได้เพิ่ม osmolarity ไม่สามารถจะเก็บไตได้เพียง 18 ชั่วโมง) และถึงแม้จะไม่ใช้ electrolytes เลย แต่เพิ่ม glucose เป็น 7.8% มี osmolarity = 430 mOsmole/L ไตก็ยังสามารทำงานพอใช้ได้ แต่ไม่ก็เท่าในกลุ่มที่ใช้ Collins C₃ ผลการทดลองนี้คัดค้านผลงานของ Collins ที่ให้ความสำคัญกับ magnesium sulphate แต่ชี้ให้เห็นว่า osmolarity ของน้ำยาเป็นปัจจัยที่สำคัญกว่า

ผู้วิจัยได้ทำการทดลองเกี่ยวกับผลของ warm ischaemic damage ต่อไต และการแก้โดยใช้ allopurinol นั้น เปรียบว่าไตที่ไม่ได้รับ allopurinol ก่อนมี warm ischaemia เป็นเวลา 1 ชั่วโมงแล้วเก็บรักษาด้วยน้ำยา Collins C₃ ที่อุณหภูมิ 0-4 °C เป็นเวลา 22 ชั่วโมงนั้นไม่สามารถจะทำงานได้ ไตมี severe medullary haemorrhage อันถึง damage ต่อไต แต่ถ้าให้ allopurinol ก่อนได้รับ warm ischaemia ไตนั้นไม่มี medullary haemorrhage อย่างไรก็ตาม ไตทั้งสองพวกนี้ไม่อาจทำงานได้

ผู้วิจัยแนะว่าในการผ่าตัดในคนควรใช้น้ำยาเก็บรักษาไตที่มี potassium สูง ไม่เพิ่ม magnesium sulphate และเพิ่ม glucose จน osmolarity อยู่ประมาณ 379 ถึง 430 mOsmole/L. ส่วน allopurinol นั้นควรจะได้รับการศึกษาเพิ่มเติมก่อนใช้ในคน

The investigators also studied the effect of warm ischaemic damage to the kidney and its prevention with allopurinol, we found that the kidney, which had not received allopurinol before one hour of warm ischaemia and 22 hours of preservation with Collins C₃ solution could not function. The kidney showed severe medullary haemorrhage indicating high degree of damage. However, the kidneys which had received allopurinol before one hour of warm ischaemia and 22 hours of preservation with Collins C₃ solution did not show medullary haemorrhage. The kidneys did not function either.

Our work suggests that in human kidney transplantation the solution used for brief perfusion before hypothermic storage should contain high potassium, no magnesium sulphate, and more glucose to obtain an osmolarity of between 379 - 430 mOsmole/L. We have been unable to improve the function of kidneys which underwent a period of warm ischaemia before preservation by allopurinol pre-treatment, but the present studies indicated that allopurinol may minimize the effect of warm ischaemia and warranted further study before applying it in human.

สารบัญ

1	กิติกรรมประกาศ	(i)
2	บทคัดย่อภาษาไทย	(ii)
3	บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	(iii)
4	บทที่ 1 บทนำ	1
5	บทที่ 2 การสำรวจแนวความคิด	4
	- 2.1 นัยของ Collins	4
	- 2.2 ความสำคัญของ potassium	5
	- 2.3 ความสำคัญของ magnesium sulphate	6
	- 2.4 ความสำคัญของ osmolarity	6
	- 2.5 ผลของ warm ischaemia และหนทางแก้ไข allopurinol	8
6	บทที่ 3 วัตถุประสงค์ วิธีกร และผล	10
	- วัตถุประสงค์	10
	- วิธีกรและวิธีการ	10
	- ผลการทดลอง : ความสำคัญของ magnesium sulphate	15
	- ผลการทดลอง : ความสำคัญของ osmolarity	15
	- ผลการทดลอง : ความสำคัญของ electrolytes	27
	- ผลการทดลอง : ความสำคัญของ warm ischaemia	37
	- ผลการทดลอง : ผลของ allopurinol ต่อผลของ warm ischaemia	38
7	บทที่ 4 วิจารณ์ผล	40
	- ความสำคัญของ sulphate	41
	- ความสำคัญของ osmolarity	42
	- ความสำคัญของ electrolytes	43
	- ผลของ warm ischaemia	44

	- การแก้ของ warm ischaemia	ด้วย allopurinol	45
8	บทที่ 5	ข้อสรุป	46
9	บทที่ 6	ข้อเสนอแนะสำหรับผู้ที่จะมาทำวิจัยคือ	48
10	เอกสารอ้างอิง		49

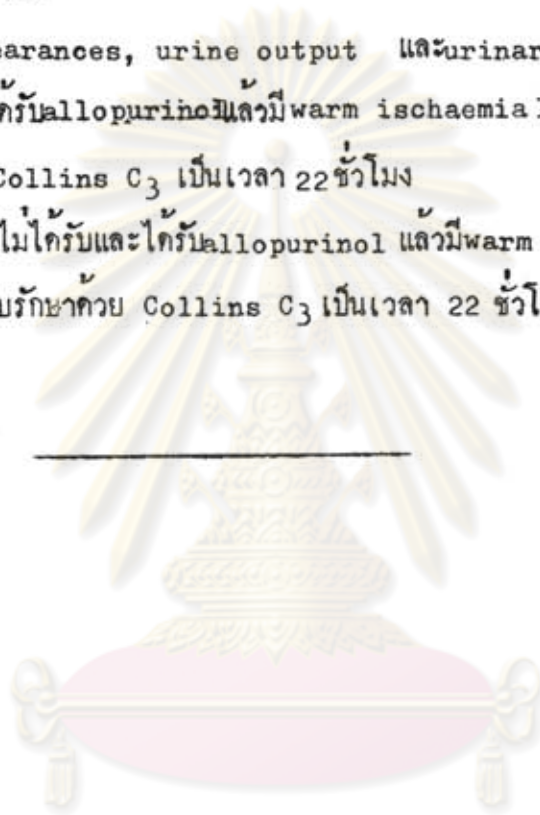
ตารางประกอบ

1	ส่วนประกอบของน้ำยา Collins		4
2	ส่วนประกอบของน้ำยาที่ทดลองในแต่ละกลุ่ม		12a
3	แสดงช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ในการทดลอง เก็บรักษาไต		14
4	เปรียบเทียบค่า mean creatinine clearance ก่อนและหลังเก็บรักษาไต		16 - 18
5	เปรียบเทียบค่า mean PAH and isotope hippuran clearance ก่อนและหลังเก็บรักษาไต		19 - 21
6	เปรียบเทียบค่า mean urinary output ก่อนและหลังเก็บรักษาไต และค่า urinary L.D.H. หลังเก็บรักษาไต		22 - 24
7	เปรียบเทียบค่า mean \pm S.D. ของ retained clearances, urine output, ค่า mean \pm S.D. ของ urinary L.D.H.		25 - 26, 28 - 30

รูปประกอบ

1	เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของ creatinine clearance ที่เหลืออยู่ (คิดเป็นร้อยละของ clearance เดิม) หลังจากเก็บรักษาไต		31
2	เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของ para-aminohippurate clearance ที่เหลืออยู่ (คิดเป็นร้อยละของ clearance เดิม) หลังจากเก็บรักษาไต		32
3	เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของ isotope hippuran clearance ที่เหลืออยู่ (คิดเป็นร้อยละของ clearance เดิม) หลังจากเก็บรักษาไต		33

- 4 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของ urine output (กิกเป็นร้อยละของ urine output เดิม) หลังจากเก็บรักษาไต 34
- 5 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของ urinary LDH (เป็น units/100 Gm. ของน้ำหนักไต) หลังจากเก็บรักษาไต 35
- 6 เปรียบเทียบ clearances, urine output และ urinary L.D.H. ในไตที่ไม่ได้รับ และ ได้รับ allopurinol แล้วมี warm ischaemia 1 ชั่วโมง ก่อนเก็บรักษาด้วยน้ำยา Collins C₃ เป็นเวลา 22 ชั่วโมง 36
- 7 รูปถ่ายของไตที่ไม่ได้รับและได้รับ allopurinol แล้วมี warm ischaemia 1 ชั่วโมงก่อนเก็บรักษาด้วย Collins C₃ เป็นเวลา 22 ชั่วโมง



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 1

บทนำ

การผ่าตัดเปลี่ยนไตเป็นการผ่าตัดเพื่อรักษา terminal renal failure และไต
พบจากการผ่าตัดทดลองมา เป็นการผ่าตัดเพื่อใช้ในผู้ป่วยจริง ๆ โดยลึกลับเมื่อไตไตจากญาติพี่น้องผู้-
ป่วยที่ยังมีชีวิตอยู่ และเนื้อไตเข้ากันได้ (37) อย่างไรก็ตาม ตาม transplant registry จะพบ
ว่าไตจากผู้บริจาคมีชีวิตอยู่ (living donor) นั้น มีน้อยกว่าไตจากผู้เสียชีวิตแล้ว

ในประเทศไทย การผ่าตัดเปลี่ยนไตได้ทำเป็นครั้งแรก เมื่อ มีนาคม 2515 (6) ตั้ง
แต่นั้นจนถึงเดือน กันยายน 2518 ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ได้ทำผ่าตัดไปรวม 17 ครั้ง ซึ่งได้ใช้ไต
จากผู้เสียชีวิตแล้ว 16 ครั้ง การที่มีการผ่าตัดเปลี่ยนไตแบบนี้เพราะมีจำนวนผู้ให้ไตไม่มาก ไตส่วน
ใหญ่ได้ในโรงพยาบาลจุฬาฯ เอง ในกรุงเทพมหานครมีโรงพยาบาลใหญ่ ๆ หลายแห่ง ซึ่งมี
potential donors อยู่ไม่ใช่น้อยจากอุบัติเหตุ แต่การนำไตจากโรงพยาบาลหนึ่งไปอีกโรงพยาบาล
หนึ่งยังไม่ค่อยทำบ่อยนัก เนื่องจากสาเหตุหลายประการ สาเหตุอย่างหนึ่งที่สำคัญ คือ เมื่อตัดไตออกจาก
ระบบหมุนเวียนโลหิตแล้ว ไตอยู่ได้อีกประมาณเพียง 1 ชั่วโมง (39) โดยสามารถจะกลับฟื้นสมรรถภาพ
ได้อีก ถ้าใช้ชุดหมุนเวียนอย่างเร็วมาช่วยหลังจากล้างหลอดเลือดไตด้วยยา physiologic (คือ
Lactated Ringer's solution) แล้วจะอยู่ได้ไม่เกิน 6 ชั่วโมง หลังจากนั้นแล้วไตจะ
เสื่อมสมรรถภาพจนไม่สามารถจะใช้การได้อีก (28)

การเก็บรักษาไตไว้ไม่ให้เสื่อมสมรรถภาพ หรือเสื่อมไปเล็กน้อยที่สุดนั้นจะมีประโยชน์ในแง่
ปฏิบัติโดยที่

1. ทำให้เตรียมผู้รับไตได้ดียิ่งขึ้น เพราะมีเวลามากขึ้น
2. ทำให้หาผู้รับไตที่เหมาะสมที่สุดได้โดยวิธีทาง immunology
3. ทำให้สามารถนำไตจากโรงพยาบาลหนึ่งไปหาผู้รับไตที่เหมาะสมที่สุดได้
4. ทำให้มีเวลาพอที่จะทำการตรวจพบบริจาคไตโดยละเอียด เพื่อจะได้ไม่ใส่ไตเข้า
จากผู้บริจาคที่เป็นโรครุนแรง หรือโรคเรื้อรังเรื้อรังที่ไม่ทราบแน่ชัด
5. ทำให้ผู้บริจาคไตเป็นผู้บริจาคนิรนาม ป้องกันการติดคามรบกวนผู้รับไตจากผู้
บริจาคไต เพื่อเรียกร้องค่าตอบแทน หรืออื่น ๆ
6. ทำให้สามารถตรวจสอบสมรรถภาพของไตได้ดี เป็นก่อนจะใส่เข้าไปในผู้รับไต นอกจากนี้
จะได้ทราบว่าไตนั้นมีพยาธิสภาพอยู่หรือไม่

7. อาจจะทำให้สามารถเปลี่ยนภูมิคุ้มกันทางร่างกายของผู้รับไตให้ยอมรับไตที่ไถ่นั้น (induce tolerance) โดยวิธีการทาง immunology

8. ข้อนี้น่าจะเกี่ยวข้องกับการยาคัดเปลี่ยนไต แต่ใช้วิธีการเก็บรักษาไต เก็บเครื่องสนับสนุนการมาจัดไตบางอย่าง ซึ่งจะทำให้ง่ายขึ้น ถ้าไตคัดไตออกมาแก่ไขพยาธิสภาพ เช่น นิ้ว หรือแรง เสียก่อน แล้วใส่กลับเข้าในผู้ป่วยคนเดิม (32) (36)

9. ในกรณีทำวิธีที่ประสิทธิภาพลัวิ่ง ๆ ทำให้สามารถตั้งคลังไต (Kidney bank) ขึ้นมาได้ ทางลงเกี่ยวกับการตั้งคลังเลือด (Blood bank) ทำให้มีไตใหญ่กว่าที่ของการไหลลง เวลาหรือเก็บคลอเวลา

ในการเก็บรักษาไตที่มีหลักอยู่ 2 วิธี คือ

1. ลดหรือหยุด metabolism ของไตเพื่อเก็บพลังงานไว้ และเพื่อป้องกันอันตรายต่อ cells ของไต จาก metabolic waste products เช่น ammonia วิธีนี้ได้แก่การใส่ hypothermia หรือแม้ freezing และการใส่ metabolic inhibitor บางอย่างเช่น magnesium, Chlorpromazine

2. สนับสนุน metabolism ของไต ให้ดำเนินต่อไปได้ด้วยการให้ O₂ และอาหารแก่ไตหรือที่รับหน้าของเสียออกจากไตด้วย

ในทางปฏิบัติวิธีที่ใดมี

1. การใช้ hypothermia หลังจากล้างหลอดเลือดไตออกด้วยยาบางอย่าง
2. การใช้ pump นำเอา O₂ และอาหารแก่ไต ซึ่งเป็นวิธีที่ยอมรับกันทั่วไป ผลการต่างก็ (7) สามารถเก็บไตได้ถึง 36 ชั่วโมง (19) ในขณะนั้นไตอาจใช้การใหม่ ๆ มากมายทั้งหลักที่โดยใช้ pulsatile หรือ non-pulsatile pumps (1) (27) และไตเปลี่ยนผ่านน้ำที่ใสหลายอย่าง เช่น cryoprecipitated plasma, (29) albumin, (1) Collins solution (10) และอื่น ๆ

3. การทำให้ไตแข็งด้วยอุณหภูมิที่ต่ำมาก เช่น -196° C ซึ่งที่อุณหภูมิต่ำนี้หยุด metabolism ของไตได้หมด และเชื่อว่า จะเก็บไตนานเท่าไรก็ได้ และละนี่ยังมีคุณภาพดีมาก เซลล์ cells ของไตถูกทำลายโดยความแรงในขณะที่ทำให้ลุ่มขึ้นมา ในอนาคตอันใกล้ คงมีมากที่จะแสดงให้เห็นค่าของชนิดหาอันนี้ได้ อย่างไรก็ตามในขณะนี้เอง เห็นว่า วิธีนี้อาจเป็นคำตอบสำหรับการเก็บรักษาไตเพื่อใช้ยาคัด (24) สามารถทำให้นำไตจากประเทศหนึ่งไปตั้งประเทศหนึ่งที่อยู่ทางไกลกันได้

ผู้วิจัยได้สนใจในการเก็บรักษาไตโดยวิธีแรก เพราะเห็นว่า เป็นวิธีที่เสียค่าใช้จ่ายน้อย ไม่ต้องเตรียมการล่วงหน้า และสะดวกแก่การขนย้ายไต ในการวิจัยด้วยเทคนิคอิเล็กตรอนไมโครสโคป 2515⁽⁴⁷⁾ ผู้วิจัยได้ยื่นต้นผลงานของ Collins⁽¹¹⁾ และ ผู้อื่น^{(18) (23) (26) (44) (46)} โดยแสดงให้เห็นว่าในการใส่น้ำยาล้างหลอดเลือดของไตสุนัขนั้น ถ้าใช้ Collins C₃ solution ที่มีส่วนประกอบคล้าย intracellular fluid (คือมี potassium ในจำนวนมาก) จะได้ออกดีกว่าการใช้ Lactated Ringer's solution ที่มีส่วนประกอบคล้าย extracellular fluid

อย่างไรก็ตามน้ำยาของ Collins นั้น ยังไม่ใช่น้ำยาที่ใสง่าย เพราะเมื่อตั้งทิ้งไว้จะตกตะกอน^{(10) (45)} Collins⁽¹²⁾ ได้แก้ไขและนำให้กรองน้ำยาด้วย sintered glass filter ขนาด 5 ไมครอน ก่อนใส่ นอกจากนั้น Collins เอง ก็ยังได้คิดว่า ส่วนประกอบของน้ำยานี้จะเพิ่มประสิทธิภาพเพื่อเฉพาะพอ⁽¹¹⁾ ผลงานของผู้วิจัยผู้อื่น^{(4) (35) (44)} ได้ปรับปรุง เปลี่ยนแปลงสูตรของน้ำยานี้ตลอดจนก็แสดงให้เห็นว่าได้ออกดีกว่า ผู้วิจัยจึงตั้งการตรวจหาวิธีทำไตนี้ว่า น้ำยานี้สมควรจะใช้น้ำยาขายนานกว่าวิธีอื่นใดบ้างในการทำไตด้วยหลอดเลือดไต และ เก็บรักษาไต มีจุดมุ่งหมายในการเก็บรักษาไต



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การสำรวจแนวความคิด

2.1 น้ำยาของ Collins

Collins⁽¹¹⁾ ในปี 1960 ได้พิมพ์ผลงานการทดลองเก็บรักษาไตของสุนัขโดยวิธีข้างนอก
พบว่า surface cooling อย่างเดียวสามารถเก็บไตไว้ได้ 16 ชั่วโมง โดยเสียสมรรถภาพไป
เล็กน้อย แต่ถ้าใช้ mannitol ก่อนตัดไตออกจะไยผลดีขึ้น แต่ถ้าใช้ปลายน้ำยาเป็นไอในขณะเข้า
หรือคัดเลือกแดงของไตก่อนแล้วทศกรเก็บรักษาไตไว้ 16 - 24 ชั่วโมง ในอุดมคติค่าพบว่า solution
A ประกอบด้วย Ringer's lactate 2 ส่วน plasma 1 ส่วน ไม่สามารถจะเก็บไตไว้ได้ถึง 24
ชั่วโมง (สุนัขตาย 3 ตัว จาก 4 ตัว ตัวที่ไม่ตายก็มี serum creatinine สูงกว่าปกติ อันแสดง
ถึงการเสื่อมสมรรถภาพของไต) ถ้าใช้ Solution B ประกอบด้วย 10% Dextrose 1 ส่วน กับ
1.3% NaHCO₃ 1 ส่วน หรือประกอบด้วย 10% Dextrose 1ส่วน กับ 1.7% KHCO₃ 1 ส่วน
ก็โดยผลไม่ต่างกัน เมื่อ Collins เปลี่ยนสูตรน้ำยาใหม่ส่วนประกอบคล้าย intracellular
fluid เรียกว่าน้ำยา Solution C พบว่าโดยผลดี โดยเฉพาะเมื่อไตได้รับปรุงเต็มส่วนประกอบของ
น้ำยาจนได้ Solution C₁, C₂, C₃ และ C₄ ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1

C ₁	C ₂	C ₃	C ₄		Gm/Lt
X	X	X	X	KH ₂ PO ₄	2.05
X	X	X	X	K ₂ HPO ₄ · 3H ₂ O	9.7
X	X	X	X	KCL	1.12
X	X	X	X	NaHCO ₃	0.84
		X	X	Procaine	0.16
X	X	X	X	Heparin 5,000 U/L	
			X	Phenoxybenzamine	0.025
	X	X	X	Glucose	25.0
X	X	X	X	MgSO ₄ · 7H ₂ O	7.38

น้ำยา C₁ นั้น มี glucose และ Collins พบว่าทำให้ไตขม แต่เมื่อเติม glucose เป็นน้ำยา C₂ ไตไม่ขม นอกจากนั้นผลการทดลองครั้งถัดมาเติม Procaine (=C₃) obenoxy benzamine (=C₄) โดยน้ำยา C₄ นี้ Collins ได้ทดลองเก็บรักษาไตไว้ได้ถึง 30 ชั่วโมงในสุนัข 3 ตัว

Collins ไม่เห็นด้วยกับน้ำยา C ที่กล่าวมา B หรือ A ก็เพราะน้ำยา C มี potassium และ magnesium สูงใกล้เคียงกับ intracellular fluid ทำให้สามารถป้องกันการสูญเสียของ potassium และ magnesium ออกจาก cell ที่เก็บไว้ที่อุณหภูมิต่ำได้ Collins เห็นว่าข้อดีที่มีค่านี้ active transport mechanism ของ Cells ที่ปกคลุมไว้ในการทำให้ ionic concentration ของทั้ง 2 ข้างของ cell membrane ไม่เท่ากันกับมนุษย์ทำงาน

2.2 ความสำคัญของ Potassium

ก่อนหน้านั้น Keele⁽⁴¹⁾ ได้พบว่าในการทดลองในหนู ถ้า perfuse ไตของหนูด้วยสารละลาย normal saline solution ที่ 0.3% เป็นเวลา 3 ชั่วโมง พบว่าเมื่อไตสูญเสีย potassium ไปอย่างรวดเร็ว โดยเสียไปประมาณ 50% ภายใน 1/2 ชั่วโมง และเสียไปถึง 60% ในเวลา 3 ชั่วโมง นอกจากนั้น magnesium ก็เสียไป 10% เมื่อครบ 3 ชั่วโมง Keeler ได้ทดลองเก็บสุนัขโดย perfuse ไตตลอดเวลา 3 ชั่วโมง ด้วยน้ำยาต่าง ๆ พบว่าถ้าใช้น้ำยาที่มี potassium สูงถึง 150 mEq/L และ magnesium 50 mEq/L ปรากฏว่าไตสัตว์ที่ตาย แต่ไตที่ perfuse ด้วยน้ำยา Tyrode (ซึ่งสามารถระเหยกลายเป็น extracellular fluid คือมี sodium สูง) เป็นเวลา 3 ชั่วโมงนั้นไม่สามารถจะทำงานได้อีก เป็นที่น่าสังเกตว่าในการทดลองของ Keeler นั้นใช้สุนัขน้อย คือ กลุ่มละ 1 - 2 ตัว เท่านั้น นอกจากนั้นน้ำยาของ Keeler ไม่ได้มีส่วนผสมของ glucose อนุกรม

งานของ Collins ได้เป็นประโยชน์แก่แพทย์หลายคน มีผู้ทดลองไตในหมาสุนัขหลายตัวโดยมีค่าเช่นกับสัตว์หลายชนิด (18) (23) (26) (44) (46)

คณะผู้วิจัยได้ทดลองในสุนัข⁽⁴⁷⁾ พบว่าในการเก็บไตสุนัขไว้ด้วยน้ำยา Collins C₃ นี้ ถ้าเก็บไว้ 18 ชั่วโมง จะไม่พบความแตกต่างของสมรรถภาพของไต (หมายถึง creatinine clearance และ para-aminohippurate clearance) ในกลุ่มเก็บไตสุนัขที่ใช้เป็น controls (คือ ตัดไตมาถอดทันทีไปเลยโดยไม่ได้อเก็บรักษาไว้ 18 ชั่วโมง)

2.3 ความสำคัญของ Magnesium sulphate

อย่างไรก็ตามมี ผู้ทำการทดลองอื่นที่ไม่สามารถจะเป็นแบบของ Collins ได้⁽⁸⁾ (35) (39) (45) ซึ่งสันนิษฐานว่า เกิดจากมีการลดระดับขึ้นในน้ำยาหลังจากเติม magnesium sulphate⁽³⁵⁾ (45) หรืออาจเกิดจากพิษของ magnesium sulphate โดยตรงก็ได้⁽⁸⁾ ผู้วิจัยคนอื่น⁽⁴⁴⁾ ได้ทดลองไม่ใช้ magnesium sulphate ก็ได้ผลดีเช่นกัน เหตุผลในการเติม magnesium sulphate ลงไปนั้น Collins ทำการทำให้มีน้ำยามีส่วนประกอบด้วย intracellular fluid Watkins คิดว่า magnesium sulphate ใน intracellular fluid ที่เห็นเป็นเพียงส่วนประกอบของ enzyme ใน cells ไม่ใช้ free magnesium ที่จะเข้าหรือออก cells ได้โดยง่าย⁽⁴⁴⁾ เหตุผลอีกอย่างหนึ่งที่ใช้ magnesium sulphate ก็เพราะ magnesium มีคุณสมบัติเป็น metabolic inhibitor ฉะนั้น magnesium sulphate เป็นผลเสียในน้ำจะมากขึ้น ซึ่งถ้าไม่ใช้ก็จะทำให้ น้ำยานี้แพร่กระจายขึ้นด้วย

เนื่องจากเหตุผลดังกล่าวจึงทำให้หาหาค่าความสำคัญของ magnesium sulphate ใน Collins solution

2.4 ความสำคัญของ osmolarity

ปัจจัยที่นอกเหนือจาก magnesium ในการทำให้น้ำยา Collins ใช้ได้หรือไม่ได้ควรมี osmolarity ของน้ำยา เมื่อ Collins เริ่มทำการทดลองความเข้มข้น C_1 ซึ่งใช้ glucose⁽¹¹⁾ และมี osmolarity ประมาณ 190 mOsm/L ในขณะที่ทำการทดลอง โดยไม่ต่างจากการใช้ surface cooling ตามปกติแล้ว แต่ความเข้มข้น C_2 ซึ่ง Collins ใช้ glucose ลงไปมีน้ำยา C_1 นั้น พบว่า ถ้าทดลองเก็บไตไว้ 24 ชั่วโมง ผลจะดีกว่าการใช้ surface cooling ตามปกติได้

เพื่อที่จะเข้าใจความสำคัญของ osmolarity ในการเก็บรักษา cells ที่ขาด metabolism ต้องเข้าใจสรีรวิทยาของ cells นี้ไปปกติ กับ cells ที่ขาด metabolism (เช่น cells ที่ขาดเลือดมาเลี้ยงเหมือน cells ของไตที่ขาดออกมาแล้ว) โดยเฉพาะเกี่ยวกับการควบคุม intracellular fluid เรื่องนี้ได้วิจารณ์ไว้ และสนับสนุนโดยการทดลองด้วยไตของ zebra pig⁽²⁵⁾ โดยปกติ ๆ ก็คือ ในภาวะปกติ intracellular fluid กับ extracellular fluid มีออสโมลิตีที่ใกล้เคียงกัน โดยอาศัยพลังงานจาก metabolism ทำให้ "sodium pump" ทำงาน เพื่อจะผลัก sodium ออกนอก cells ซึ่งจะ

ทำให้หน้าไม่ถูกดูดเข้ามาใน cells ด้วยแรง osmotic pressure ซึ่งเกิดจาก proteins และ organic phosphates ใน cells แต่ในภาวะที่ cells ขาดพลังงานจาก metabolism, "sodium pump" ก็จะไม่ทำงาน sodium จึงเข้ามาอยู่ใน cells, chloride ก็ตามเข้ามาใน cells ด้วย ส่วน potassium ก็จะถูกขับออกจาก cells อย่างไรก็ดีตามปริมาณของ sodium และ chloride ที่เข้าไปใน cells จะต้องมีมากกว่าปริมาณของ potassium ทำให้หน้าตามเข้ามาอยู่ใน cells มากขึ้น และ cells ก็ขยาย ส่วนนี้จะต้องกลับคืนสู่ภาวะปกติได้ถ้า cells ยังไม่ตาย และมีพลังงานพอเข้าไปใน cells ใหม่อีก

ในการทดลองโดย Shoy (16) พบว่า ถ้าทำให้ไตเกิด ischaemia 60 - 180 นาที เวลาเลือดกลับไหลเวียนไตใหม่จะเกิด 'no flow' phenomenon คือไตไม่สามารถขับน้ำสภาวะออกมาได้ อีกหนึ่งเพราะภาวะ ischaemia ทำให้ cells ขวม และถ้า cells ขวมก็จะบวมหลอดโลหิตเล็ก ๆ ทำให้โลหิตไหลเวียนไม่เต็ม cells ไตเล็ก จึงเกิด ischaemia มากขึ้น พลังงานจาก metabolism จึงไม่เกิดขึ้นใน cells ทำให้ "sodium pump" ไม่ทำงาน ปรากฏการณ์นี้จะป้องกันได้โดยการได้ hyperosmotic solution เช่น mannitol ซึ่งจะทำให้ cells ไม่บวม

ในการทดลองเกี่ยวกับภาวะไตของสุนัข Sacks ได้ศึกษาผลของ Collins ได้งานโดยไม่เติม glucose และ magnesium sulphate แต่เติม mannitol หาระดับ osmolarity ของน้ำยาได้ 410 - 430 mOsm/L พบว่าไตปกติ เก็บไตได้ถึง 48 - 72 ชั่วโมง (35)

โดยการศึกษาจำนวนของ sodium, potassium, chloride และน้ำใน cells ของไตซึ่ง perfuse โดยให้หลอดนำสวนความเข้มข้นต่างกัน ๆ ที่ของมี 4.7. Aquapella และผลพบว่า (4) ถ้าใช้น้ำยาที่เป็น extracellular solution, cells จะบวม และระดับปริมาณ sodium และ chloride ใน cells จะขึ้น ขึ้นกับปริมาณของ potassium ถ้า ปริมาณการที่ cells ขวมจะป้องกันได้ถ้าเติม glucose ลงในน้ำ extracellular solution และถ้าเติม glucose ลงในหลอดในปริมาณของ sodium, chloride และ potassium ด้วย เมื่อ perfuse ด้วย potassium สูง และ osmolarity สูง และด้วย sulphate เป็น anion ถ้าใช้ น้ำยาที่เติมโพแทสเซียมโพแทสเซียม sulphate และ potassium phosphate และเติมปริมาณของ glucose อีกด้วย

ความเห็นของนักวิจัยไตในสุนัข (15) ว่าการขยายขนาดการเปลี่ยนแปลงโดยปริมาณของ potassium ใน cells นั้น ไม่ใช่สิ่งที่จำกัดเท่าใดนัก ถึงแม้ว่าเซลล์มีค่า cells จะเปลี่ยน

ของ phosphates ถึงกล่าวคงที่อยู่ ถ้าให้ allopurinol เชื่อกัน เป็นที่ขึ้นว่าระดับ ADP, GDP และ AMP นี้เกี่ยวข้องกับพลังงานที่ไว้ใน cells ที่เกี่ยวข้องกับ ATP, ADP และ AMP ส่วนซึ่งจาก ischaemia แล้วจะอยู่ในใจ⁽⁹⁾ เนื่องจากนั้นคือใช้ allopurinol รวมกับวิธีใดวิธีหนึ่งในการเก็บรักษาไต และพบว่าสามารถป้องกันผลเสียของ warm ischaemia ได้^{(31) (41) (42)} และยังไม่มีวิธีอื่นร่วมกับวิธีเก็บรักษาไต ตามแบบของ Collins เลย

จึงเห็นที่กล่าวกันว่า ในกรณี warm ischaemia กับเก็บรักษาไตด้วยวิธีของ Collins นี้ ถ้าให้ allopurinol ก่อนจะช่วยในไตด้วยหรือไม่



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 3

วัตถุประสงค์ วัตถุประสงค์ วิธีการ และ ผล

การทำการศึกษาทดลองครั้งนี้เป็นการทำสืบเนื่องจากการทดลองที่ได้รับทุนวิจัยจาก สภากาชาดไทย
ปี 2515 โดยมีวัตถุประสงค์ ดังนี้

1. ทดสอบความสำคัญของ magnesium sulphate ในน้ำยา Collins
2. ทดสอบความสำคัญของ osmolarity ในน้ำยา Collins
3. ทดสอบความสำคัญของ electrolytes ในน้ำยา
4. ผลของ initial warm ischaemia ต่อสมรรถภาพของไต
5. ผลของ allopurinol ในการพยายามที่จะแก้อาการของ initial warm ischaemic

วัตถุประสงค์และวิธีการใช้ adult dogs ในอาสาสมัครคน Thiopentone ให้ intravenous fluid ด้วยจำนวน 5% dextrose in water และ normal saline เท่า ๆ กัน 1500 - 2000 ตลอดการทดลองแต่ละครั้ง ก่อนการเก็บรักษาไตโดยทำหลังเส้นโดย midline incision, ทำหน้าไต และสอดท่อปัสสาวะ ขนาด 5F เข้าไปหลังไตจนถึง pelvis ของไตทันที เพื่อเก็บตัวอย่างไตไปตรวจหา endogenous creatinine clearance, paraaminobiphenyl clearance, จำนวน urine flow ในช่วง 10 นาที รวม 5 ครั้ง ไตจะเปลี่ยนเป็น Baseline แล้วฉีดด้วย 20% mannitol 50 ml โดยเร็วจนหมดแล้ว จึงตัดไตออก ซึ่งนำท่อนไตความยาว perfuse ด้วย น้ำยาทดลอง การ perfuse ท่อนไตโดยสอดสายท่อนไตเล็ก ในน้ำยาในหลอดนำจากท่อนไตในแนวตั้งสูงกว่า ไตประมาณ 150 cm สายท่อนไตสอดตักเข้าด้วย cannula แล้วสอดเข้าไปใต้รูใน renal artery ประกอบใช้น้ำยาไหลเข้าในไต จนกระทั่งน้ำที่ออกจากรูจาก vein ใต้ ไตโดยนำทิ้งจนหมดประมาณ 200 ม.ล. แล้วจึงจับเก็บไตไปไว้ในน้ำยาในภาชนะปิด และไว้ในภาชนะปิดอีกใบหนึ่ง ซึ่งใช้กันซึ่งมี sterile ภาชนะทั้งหมัดนี้ใส่ไว้ใน picnic type ice box ที่ทำแห้ง เพื่อรักษาอุณหภูมิ ไตประมาณ 0 - 4° C

เมื่อครบเวลา 22 ชั่วโมง ที่ต้องการเก็บรักษาไตไว้ คั้นน้ำไตนี้มาคั้นลงในสุญญากาศเพื่อ ทำค่าสุญญากาศ เก็บอยู่ในสภาวะที่อุณหภูมิไม่ต่ำกว่า 0° C เก็บในสุญญากาศข้างหนึ่ง (โดยมีเวลาปฏิกริยา redox-tion จะไม่เกิดภายใน 1 - 2 ชั่วโมงแรก) การกลั่นไตทำโดยเก็บ renal artery เข้ากับ femoral artery ส่วน renal vein นั้นตัดโดยสอดหลอด silastic เส้น ๓ เข้าใน renal

vein ข้างหนึ่ง อีกข้างหนึ่งเข้าไป femoral vein แล้วฉีด Heparin 1 mg/kg และ Furosemide 40mg เข้าทางเส้นเลือด เมื่อไตกลับทำงานปกติก็เริ่มตรวจหา clearances, urine flow และตรวจหา urinary lactic dehydrogenase ด้วยอีก 50-60 นาที ในกรณีที่ไตคู่ซ้ายทั้งสองไตถูก ureters ของสุนัขตัวที่ระคาย ในการทดลองบางครั้งได้ตัดไตสุนัขตัวแรก ออก ทั้ง 2 ข้าง และใช้กับสุนัขตัวที่สองทั้ง 2 ข้าง ทำโดยเวลาการทดลองได้

ไตสุนัขแบ่งออกเป็น 10 พวก

1. ไตน้ำยา Collins C₃ solution
2. ไตน้ำยา Collins C₃ solution ที่ไม่เติม magnesium sulphate แต่เติม 50% glucose ลงไปเป็นจำนวน เท่า เท่ากัน เพื่อรักษา osmolarity
3. ไตน้ำยา Collins C₃ solution ที่ไม่เติมปริมาณ glucose เป็น 2 เท่า
4. เหมือนข้อ 3 แต่ไม่เติม magnesium sulphate (ไม่ได้เติม 50% glucose แทนเหมือนข้อ 2 เพราะ osmolarity สูงอยู่แล้ว)
5. ไต Collins C₃ ที่เติมปริมาณ glucose จนเป็น 4 เท่า และเติม magnesium sulphate
6. ไตน้ำยา extracellular ที่มี sodium สูง แต่ glucose ลดลงทำให้ osmolarity สูงประมาณ 430 mOsm/L
7. ไตน้ำยา glucose 7.8% ที่มี osmolarity ประมาณ 430 mOsm/L
8. ไตน้ำยา glucose 10% มี osmolarity ประมาณ 555.5 mOsm/L
9. ไตน้ำยา Collins C₃ ที่ไม่เติม glucose 1% (osmolarity 392 mOsm/L)
10. Allopurinol experiment
 - ก. ฉีดตัดไตสุนัขให้ Heparin 1 mg/kg แล้วตัดไตทิ้งไว้ในช่องท้องเป็นเวลา 1 ชั่วโมง ก่อน perfuse ด้วย Collins C₃ solution แล้วเก็บไว้ 24 ชั่วโมง ที่ 0-4°C
 - ข. ทำเหมือน ก. แต่ใช้ sodium allopurinol ฉายเข้าเส้นเลือดเป็นเวลา 30 นาที ก่อนให้ Heparin หลังจากทิ้งไว้ในช่องท้องเป็นเวลา 1 ชั่วโมง ก่อน perfuse ด้วย Collins C₃ solution แล้วเก็บไว้ 24 ชั่วโมง ที่ 0-4°C

ในน้ำยาทุกการทดลองได้เติม Heparin 5,000 units และ Xylocaine 100 mg
คือน้ำยา 500 ml.

ตารางที่ 2 แสดงปริมาณ และ osmolarity ของน้ำยาในแต่ละการทดลอง
น้ำยา Collins C₃ solution ทำไว้โดยผสม 4 ส่วนแรก (KH_2PO_4 , $\text{K}_2\text{HPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, KC
และ NaHCO_3) ใน pyrogen-free distilled water ให้ได้ความเข้มข้นมากกว่าในสูตรเดิม
10 เท่า (เวลาใช้จะผสมน้ำ หรือน้ำกลั่นอีก 9 ส่วน จะได้ความเข้มข้นเหมือนสูตรเดิม) เสร็จแล้ว
กรองผ่าน millipore filter ขนาด 0.22 ไมครอน บรรจุใน ampoule เข็มโกชขนาด 20
ม.ล. แล้วนำไป autoclave เก็บไว้จนถึงเวลาใช้

เมื่อจะใช้กรองผ่าน millipore filter ขนาด 0.22 ไมครอน อีกครั้งหนึ่งผสมเข้า
ในน้ำ glucose หรือน้ำกลั่นแช่เย็น (แล้วแต่ว่าในการทดลองนั้นต้องการอะไร และปริมาณ glucose
เท่าไร) เสร็จแล้วจึงเติม Heparin และ Xylocaine กับ 50% magnesium sulphate ตาม
ต้องการ ในกรณีที่ไม่ใช้ magnesium sulphate แต่เพิ่ม glucose แทนเป็นจำนวน millimole
เท่ากันนั้นก็เติม 50% glucose จนได้ปริมาณที่ต้องการ

น้ำยา sodium allopurinol เตรียมจากใส่ผง allopurinol 1 gm into 5%
dextrose in water จำนวนเล็กน้อย ค่อย ๆ เติม saturated sodium hydroxide ลงใน
ส่วนผสมช้า ๆ พร้อมกับคนจนผง allopurinol ละลายหมด (ใช้ sodium hydroxide เพียงน้อย
กว่า 1 ml เท่านั้น) เสร็จแล้วจึงเติม 5% dextrose in water ลงไป จนได้ปริมาณ 100 ml
(1 ml มี 10 mg) ซ้ำเช็คว่าการกรองผ่าน millipore filter ขนาด 0.22 micron

การตรวจหา clearances ต่าง ๆ นั้น ให้เก็บปัสสาวะเป็นเวลา 10 นาที รวม 5 ครั้ง
(เมื่อ urine flow มากกว่า 1 ml/min) จะะเลือกทั้งเวลาของ 10 นาที รวม 5 ครั้ง เช่นกัน
สำหรับ endogenous creatinine clearance นั้น เมื่อได้หาค่า urine และ plasma
creatinine และ จำนวนปัสสาวะที่ขับออกมาในช่วง 10 นาที แล้ว ก็คำนวณหา creatinine
clearance โดยเทียบกับน้ำหนักของไตข้างนั้นด้วย ให้หน่วยเป็น ml/100 Gm ของน้ำหนักไต/min

ส่วน para-aminohippurate clearance (PAH clearance) นั้นหาโดยเริ่มที่
PAH จำนวน 200 mg. เขาเส้นเลือดดำแล้วตามด้วยการ infuse น้ำยา PAH ใน 5% dextrose
water อีก 30 นาที ด้วยเครื่อง Harvard pump ซึ่งจะทำให้ได้ปริมาณยาที่ฉีดเข้าสุนัขในอัตราที่ค่อนข้าง
จะแน่นอน คำนวณทำให้ plasma PAH มีค่าเกือบจะคงที่ตลอดช่วงการทดลอง และมีค่าอยู่ใน

ตารางที่ ๒
ส่วนประกอบของน้ำยาในแต่ละกลุ่ม

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Gm/L	Gm/L	Gm/L	Gm/L	Gm/L	Gm/L	Gm/L	Gm/L	Gm/L	Gm/L
KH_2PO_4	2.05	2.05	2.05	2.05	2.05	-	-	-	2.05	2.05
$\text{K}_2\text{HPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	9.70	9.70	9.70	9.70	9.70	-	-	-	9.70	9.70
KCL	1.12	1.12	1.12	1.12	1.12	-	-	-	1.12	1.12
NaHCO_3	0.84	0.84	0.84	0.84	0.84	3.75	-	-	0.84	0.84
NaCL	-	-	-	-	-	6.0	-	-	-	-
$\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	7.38	-	7.38	-	-	-	-	-	7.38	7.38
Glucose	25.00	35.80	50.00	50.00	100.00	25.00	78.00	100.00	-	25.00
	mM/L	mM/L	mM/L	mM/L	mM/L	mM/L	mM/L	mM/L	mM/L	mM/L
K	115	115	115	115	115	-	-	-	115	115
Na	10	10	10	10	10	147	-	-	10	10
Mg	30	-	30	-	-	-	-	-	30	30
SO_4	30	-	30	-	-	-	-	-	30	30
CL	15	15	15	15	15	102	-	-	15	15
HCO_3	10	10	10	10	10	45	-	-	10	10
HPO_4	42	42	42	42	42	-	-	-	42	42
H_2PO_4	15	15	15	15	15	-	-	-	15	15
Glucose	139	199	278	278	566	139	433	556	-	139
Estimated Osmolarity	379*	379*	520*	460*	798*	433	433	556	242*	379*

หมายเหตุ ก) น้ำยาทุกการทดลองเติม Heparin 5000 units และ Xylocaine 100 mg. ต่อน้ำยา 500 มล.
 ข) การทดลองที่สิบเป็น การทดลองเรื่อง Allopurinol และ เพิ่ม warm ischaemic time ใช้น้ำยา C_3
 * ไม่เท่ากับผลบวกเพราะ KH_2PO_4 และ K_2HPO_4 เป็น buffer ไม่โคแสดงตัวเป็นโมเลกุลอิสระทั้งหมด.

ระหว่าง 2-5 mg% การคำนวณ clearance ก็คล้ายกับข้างบนคิดห้เทียบกับน้ำหนักของไตข้างนั้น หน่วยเป็น ml/100 Gm/min.

ค่า PAH clearance นี้ได้นักวิจัย isotope ด้วย ฟังก์ชันโดยผสม radioisotope hippuran เข้าในน้ำยา PAH ที่ infuse เมื่อหาค่าของ activity ของ hippuran ในเลือด และปัสสาวะแล้วก็คำนวณหา clearance ออกมาด้วยวิธีเดียวกัน เปรียบคับน้ำหนักไต หน่วยเป็น ml/100 Gm/min.

ค่า urine flow นั้นได้จากค่าเฉลี่ยของปริมาณเป็น ml/10 minutes โดยเฉลี่ยจาก 5 ครั้งที่เกิดขึ้นปัสสาวะ ในกรณีที่ urine flow ไม่คืนหลังจากทำ transplantation จำเป็นต้องเก็บปัสสาวะในแต่ละช่วงนานกว่า 10 นาที ก็ใช้คิดเฉลี่ยหาค่าเป็น ml/10 minutes เหมือนกัน

ค่าของ urinary lactic dehydrogenase (LDH) มาจากปัสสาวะที่เก็บก้อนที่หลัง จาก transplantation หน่วยเป็น international units คือ 100 Gm. ของน้ำหนักไต

เราจำเป็นต้องทำการทดลองบางอย่างอันเพราะมีการผิดพลาดทางเทคนิคที่เห็นได้ชัด เช่น การอ่านเส้นเลือดไม้ตี หรือค่า clearances แหวงมากไป (จากการคำนวณ standard deviation และ co-efficient of variation ของ mean ของ clearances นั้น ๆ) หรือผู้ช่วยก่อนการทดลองสิ้นสุด

เราได้พยายามที่จะทำให้ช่วงระยะเวลาของการเก็บรักษาไตในแต่ละช่วง (คือ initial warm ischaemic time, cold ischaemic time, และ reanastomotic time) ใกล้เคียงกัน แต่ก็ยังมีความแตกต่างกันบ้างไม่มากนัก ดังแสดงไว้ในตารางที่ 3

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 3

แสดงถึงระยะเวลาต่าง ๆ ในการทดลองเก็บรักษาไต

ไตคู่ซีกกลุ่มที่	จำนวนไต	Mean Initial warm ischaemic time (minute \pm S.D.)	Mean Cold ischaemic time (Hr:min \pm S.D.min)	Mean Reanastomotic time (min \pm S.D.)
1	7	5.0 \pm 1.7	21:52 \pm 42	17.7 \pm 6.9
2	5	2.8 \pm 0.8	22:17 \pm 47	14.8 \pm 3
3	5	3.0 \pm 0	21:28 \pm 7	21.4 \pm 7.5
4	5	3.2 \pm 0.4	21:03 \pm 31.4	12.8 \pm 3
5	4	4.5 \pm 1.3	22:19 \pm 19.3	16.0 \pm 1.4
6	4	2.0 \pm 0	24:33 \pm 7.0	14.2 \pm 5.1
7	4	2.8 \pm 1	22:29 \pm 17.3	17 \pm 4.5
8	2	3.0	21:56	13
9	2	3.5	22:22	20.5
10 *	1	65	21:57	32
10 **				
10 A	2	60	21:33	15.5

* เป็นการทดลองเริ่ม warm ischaemic time

** เป็นการทดลองเริ่ม warm ischaemic time และผลของ allopurinol

Mean initial warm ischaemic time = เวลาตั้งแต่ clamp เริ่มเลือดแดงของไตจนถึงเวลาที่เริ่ม perfuse ไต

Mean cold ischaemic time = เวลาตั้งแต่เริ่ม perfuse ไต จนถึงเวลาที่เอาไตออกจากน้ำแข็ง เพื่อมาคอกกลับเข้าใหม่

Mean reanastomotic time = เวลาตั้งแต่เอาไตออกจากน้ำแข็ง จนกระทั่งเปิดหลอดเลือดเข้าไตได้

ผลการทดลอง

ผลของการตรวจหาของ creatinine clearance (C_{cr}), para-aminohippurate clearance (C_{PAH}), Hippuran clearance (C_{Hip}), urinary output ก่อนและ 22 ชั่วโมงหลังเก็บรักษาไต ตลอดจนค่า urinary L.D.H. ได้แสดงไว้ใน ตารางที่ 4 - 6

เพื่อจะเห็นการเปรียบเทียบให้ชัดเจนขึ้น ได้ยกค่า mean ของแต่ละกลุ่มมา เปรียบเทียบกัน และคำนวณหาหัยสำคัญทางสถิติด้วย Student's 't-test' ดังแสดงไว้ใน ตารางที่ 7 และในรูปที่ 1 - 6

1. ความสำคัญของ magnesium sulphate

การเปรียบเทียบโคลกลุ่ม 1 กับ 2 จะพบว่า ค่าของ C_{cr} กับค่าของ urine output ไม่มีความแตกต่างกัน ค่าของ C_{PAH} กับ C_{Hip} มี ข้อขัดแย้งกันเองอยู่ โดยที่ความแตกต่างของ C_{Hip} ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ความแตกต่างของ C_{PAH} มีโดยที่ C_{PAH} ในพวกที่ไม่เติม $MgSO_4$ นั้นต่ำกว่า ส่วน urinary L.D.H. ซึ่งน่าจะแสดงถึง damage ต่อไตนั้นกลับแสดงให้เห็นว่าในพวกที่เติม $MgSO_4$ นั้นมี damage มากกว่า (ดูตารางที่ 7.1)

การเปรียบเทียบโคลกลุ่ม 3 กับ 4 ซึ่งเป็นการทดลองในพวกที่มีกลูโคส 5% นั้น ค่าของ C_{cr} ไม่มีความแตกต่างกัน โดยที่นัยสำคัญ ส่วนค่า urine output นั้น ในกลุ่ม 4 ที่ไม่มี $MgSO_4$ นั้นกลับดีกว่า ส่วนค่าของ C_{PAH} กับ C_{Hip} มีข้อขัดแย้งกันเองอยู่ ค่าของ urinary L.D.H. ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (ดูตารางที่ 7.3)

2. ความสำคัญของ osmolarity ของน้ำยา โดยการเพิ่ม

osmolarity ด้วยการเปลี่ยนจำนวนกลูโคสจาก 2.5% เป็น 5% และ เป็น 10% เราพบว่าถ้าวัดจาก C_{cr} กับ urine output แล้วไตที่เพิ่มกลูโคสเป็น 5% ทำงานได้เสวกว่า ส่วนค่า C_{PAH} กับ C_{Hip} กลับมีความขัดแย้งกัน และค่า urinary L.D.H. ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (ดูตารางที่ 7.2)

ตารางที่ 4

เปรียบเทียบค่า Mean creatinine clearances ก่อนและหลังเก็บรักษาไต

(ml/100 Gm/minute)

Group	Kidney	Before	After	% retained
1	53	59.10	6.02	10.1
	57	41.86	14.28	34.1
	60	34.52	16.43	47.6
	63	40.96	8.45	20.63
	85L/87	43.10	9.54	22.13
	91L/93	50.45	17.14	33.97
	92L	38.64	4.59	11.88
				Mean
			± S.D.	13.49
2	68R/69	29.81	18.13	60.82
	70L/71	30.40	23.11	76.02
	88L/90	51.29	10.39	20.26
	88R/90	46.44	4.25	9.15
	94R/96	17.39	0.95	5.46
			Mean	34.34
			± S.D.	32.04
3	64/65	41.42	9.98	24.09
	66L	35.78	3.31	9.25
	66R	30.77	1.8	5.85
	94L/96	17.61	3.91	22.20
	95L/97	28.46	4.44	15.60
			Mean	15.40
			± S.D.	7.91

17
 ตารางที่ 4 (ต่อ)

Group	Kidney	Before	After	% retained
4	82R/84	51.20	17.62	34.41
	83L	34.84	11.08	31.80
	83R	35.68	6.12	17.15
	91R/93	58.80	10.41	17.70
	92R	51.04	3.43	6.72
			Mean	21.56
			±S.D.	11.45
5	75L/76	31.22	0.1	0.32
	75R/76	27.54	0.25	0.92
	77L/78	17.62	4.08	23.16
	77R/78	16.31	1.83	11.22
			Mean	8.90
			±S.D.	10.74
6	79R	62.43	8.54	13.68
	79L	51.62	2.72	5.27
	80L/81	54.59	13.41	24.56
	80R/81	50.64	7.73	12.77
			Mean	14.07
			±S.D.	7.94
7	102L/104	20.94	10.42	49.76
	102R/104	25.85	16.64	64.37
	103L/105	31.93	5.37	16.82
	103R/105	18.82	4.63	24.60
			Mean	38.89
			±S.D.	22.05

Group	Kidney	Before	After	% retained
8	73L/74	33.05	0.43	1.30
	73R/74	36.76	0.17	0.46
			Mean	0.88
9	72L	30.64	0.1	0.33
	72R	35.08	0.75	2.14
			Mean	1.24
10	98L/101 (=without allopurinol)	44.20	.09	.20
	98R/101 (=with allopurinol)	28.87	.02	.07
	99R/100 (=with allopurinol)	47.95	.04	.08
				Mean

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เปรียบเทียบค่า Mean PAH and Isotope Hippuran clearances

(ml/100 Gm / minute) ก่อนและหลังเก็บรักษาไต

Group	Kidney	PAH			Isotope hippuran		
		Before	After	% retained	Before	After	% retained
1	53	323.43	289.98	89.66	(not estimated)		
	57	230.16	71.99	31.28	141.96	29.79	20.98
	60	189.12	102.42	54.16	175.48	38.72	22.06
	63	202.54	68.21	33.68	(not estimated)		
	85L/87	116.82	26.81	22.95	(not estimated)		
	91L/93	150.31	37.26	24.79	291.33	78.14	26.82
	92L	177.43	7.67	4.32	355.26	17.74	4.99
			Mean	37.26		Mean	18.71
			S.D.	27.46		S.D.	9.49
2	68R/69	122.74	55.45	45.18	101.34	55.49	54.76
	70L/71	172.36	42.11	24.43	151.58	43.22	28.51
	88L/90	362.37	44.22	12.20	613.45	57.40	9.36
	88R/90	339.84	19.25	5.66	560.42	31.41	5.60
	94R/96	68.58	1.76	2.57	(not estimated)		
			Mean	18.01		Mean	24.56
			S.D.	17.35		S.D.	22.50

ตารางที่ 5 (ต่อ)

Group	Kidney	PAH			Isotope hippuran		
		Before	After	% retained	Before	After	% retained
3	64/65	190.79	37.23	19.51	182.50	55.66	30.50
	66L	107.86	32.03	29.7	97.35	61.65	63.33
	66R	93.22	11.17	11.98	96.03	26.17	27.25
	94L/96	72.86	8.06	11.06	(not estimated)		
	95L/97	103.46	11.22	10.85	(not estimated)		
			Mean	16.62		Mean	40.36
			S.D.	8.14		S.D.	19.96
4	82R/84	139.26	65.20	46.82	287.26	110.20	38.36
	83L	111.24	30.08	27.04	304.86	55.82	18.31
	83R	99.86	17.55	17.57	244.61	28.52	11.66
	91R/93	145.48	20.04	13.18	320.04	45.34	14.17
	92R	218.46	5.63	2.58	428.26	13.17	3.08
			Mean	21.56		Mean	17.12
			S.D.	16.62		S.D.	13.12
5	75L/76	150.49	0.43	0.28	133.37	0.22	0.16
	75R/76	141.49	0.96	0.68	123.92	0.59	0.48
	77L/78	114.55	8.52	7.44	204.45	22.25	10.88
	77R/78	93.81	4.0	4.26	158.52	6.29	3.97
			Mean	3.16		Mean	3.87
			S.D.	3.36		S.D.	4.98

ตารางที่ 5 (ต่อ)

Group	Kidney	PAH			Isotope hippuran		
		Before	After	% retained	Before	After	% retained
6	79R	310.04	30.84	9.95	382.75	53.41	13.95
	79L	273.64	9.77	3.57	355.83	18.96	5.33
	80L/81	200.20	61.85	30.89	301.83	90.09	29.85
	80R/81	229.00	38.83	16.96	325.60	60.88	18.70
			.Mean	15.34		.Mean	16.96
			S.D.	11.72		S.D.	10.22
7	102L/104	102.00	19.69	19.30	145.67	32.17	22.08
	102R/104	82.42	25	30.33	73.52	3.18	4.32
	103L/105	96.13	6.91	7.19	(not estimated)		
	103R/105	82.61	8.71	10.54	90.82	1.14	1.26
			.Mean	16.83		.Mean	9.22
			S.D.	10.34		S.D.	11.24
8	73L/74	182.98	0.05	0.03	203.41	1.05	0.52
	73R/74	219.33	0.01	0.004	263.82	0.67	0.25
			.Mean	.02		.Mean	0.38
9	72L	154.83	0.22	0.14	155.59	0.90	0.58
	72R	172.08	1.73	1.01	163.73	2.50	1.53
			.Mean	0.58		.Mean	1.06
10	98L/101 (=without allopurinol)	106.85	.07	.07	(not estimated)		
	98R/101 (=with allopurinol)	80.93	.02	.03	(not estimated)		
	99R/100 (=with allopurinol)	153.80	.0198	.01	(not estimated)		
			.Mean	.02			

เปรียบเทียบค่า Mean Urinary Output (ml/10 min) ก่อนและหลังเก็บรักษาไต
และ ค่า Urinary L.D.H. หลังเก็บรักษาไต

Group	Kidney	Urinary output			Post preservative Urinary L.D.H.	
		Before	After	% retained		
1	53	33.2	28.4	25.5	237.5	
	57	21.2	27.6	130.0	916.6	
	60	14.5	24	165.5	788.5	
	63	40.2	39	97.0	131.9	
	85L/87	21.9	11.5	52.5	125.6	
	91L/93	24.1	32.9	136.51	238.1	
	92L	24.6	15.9	64.63	178.7	
			Mean	104.51	Mean	373.84
			S.D.	41.05	S.D.	332.11
2	68R/69	17.8	26.4	148.3	122.6	
	70L/71	19.4	43.8	225.8	36.36	
	88L/90	16.7	28.6	171.26	108.06	
	88R/90	22.5	11.6	51.56	157.75	
	94R/96	18.5	9.0	43.24	214.06	
			Mean	128.05	Mean	127.8
			S.D.	78.85	S.D.	65.42

ตารางที่ 6 (ต่อ)

Group	Kidney	Urinary output			Post-preservative Urinary L.D.H.	
		Before	After	% retained		
3	64/65	19.8	25.4	78.0	720	
	66L	46.2	36.8	79.65	530.6	
	66R	39.4	14.4	36.5	1543.5	
	94L/96	16.5	8.0	48.5	26.1	
	95L/97	37.5	10.2	27.2	18.8	
			Mean	53.56	Mean	567.8
			S.D.	23.38	S.D.	626.77
4	82R/84	14.2	28.3	199.3	584.2	
	83L	13.0	27.5	211.5	152.0	
	83R	18.7	11.0	58.9	187.5	
	91R/93	24.6	15.4	62.6	113.6	
	93R	23.9	8.8	36.8	152.2	
			Mean	113.83	Mean	238.70
			S.D.	84.38	S.D.	197.11
5	75L/76	19.8	0.3	1.52	163.3	
	75R/76	18.9	0.8	4.23	340.0	
	77L/78	15.6	13.4	85.9	162.5	
	77R/78	14.2	6.0	42.2	104.2	
			Mean	33.48	Mean	192.5
			S.D.	39.59	S.D.	102.15

ตารางที่ 6 (ต่อ)

Group	Kidney	Urinary output			Post-preservative	
		Before	After	% retained	Urinary L.D.H.	
6	79R	56.6	34.7	61.2	138.6	
	79L	49.0	11.0	22.4	212.8	
	80L/81	27.4	25.4	92.7	10.8	
	80R/81	25.2	11.3	44.8	48.8	
			Mean	55.31	Mean	102.75
			S.D.	29.57	S.D.	90.84
7	102L/104	14.2	26.2	184.51	119.44	
	102R/104	10.7	22.2	207.48	739.39	
	103L/105	24.9	8.75	35.14	221.74	
	103R/105	9.3	11.1	119.35	485.71	
			Mean	136.62	Mean	391.57
			S.D.	77.27	S.D.	278.53
8	73L/74	27.4	0.2	0.7	70	
	73R/74	21.4	0.04	0.2	110	
			Mean	0.45	Mean	90
9	72L	19.2	0.2	1.1	(not enough urine was produced for L.D.H. estimation)	
	72R	19.9	1.0	5.02		
			Mean	3.06		
10	98L/101 (without allopurinol)	26.5	0.17	0.63	185.3	
	98R/101 (with allopurinol)	27.8	0.1	0.004	155.6	
	99R/100 (with allopurinol)	42.6	0.1	.002	263.64	
			Mean	.003	Mean	209.62

ตารางที่ 7

เปรียบเทียบค่า mean \pm S.D. ของ retained clearances,
urinary output, ค่า mean \pm S.D. ของ urinary LDH

7.1 Collins C₃ Solution กับ Collins C₃ Solution ที่ไม่เติม MgSO₄ แต่เติม glucose 5% (group 1 & 2)

	C ₃ n = 7	C ₃ -MgSO ₄ + glucose n = 5	p
C _{cr} %	25.77 \pm 13.49	34.34 \pm 32.04	N.S.
C _{PAH} %	37.26 \pm 27.46	17.01 \pm 17.35	.20 > p > .10
C _{Hip} %	18.71 \pm 9.49	24.56 \pm 22.50	N.S.
Urine output %	104.51 \pm 41.05	128.05 \pm 78.75	N.S.
LDH (I.U./100Gm.)	373.84 \pm 332.11	127.80 \pm 65.42	.20 > p > .10

7.2 Collins C₃ Solution กับ Collins C₃ Solution ที่ 5% glucose (group 1 & 3)

	C ₃ n = 7	C ₃ 5% glucose n = 5	p
C _{cr} %	25.77 \pm 13.49	15.40 \pm 7.91	.20 > p > .10
C _{PAH} %	37.26 \pm 27.46	16.62 \pm 8.14	.20 > p > .10
C _{Hip} %	18.71 \pm 9.49	40.36 \pm 19.96	p < .05
Urine output %	104.51 \pm 41.05	53.56 \pm 23.38	p < .05
LDH (I.U./100Gm.)	373.84 \pm 332.11	567.80 \pm 626.77	N.S.

N.S. = not significant.

7.3 Collins C₃ Solution ที่มี 5% glucose กับ Collins C₃ Solution ที่มี 5% glucose แต่ไม่เติม MgSO₄ (group 3 & 4)

		C ₃ 5% glucose n = 5	C ₃ 5% glucose -MgSO ₄ n = 5	p ^a
C _{cr}	%	15.40 ± 7.91	21.56 ± 11.45	N.S.
C _{PAH}	%	16.62 ± 8.14	21.56 ± 16.62	N.S.
C _{Hip}	%	40.36 ± 19.96	17.12 ± 13.12	.10 > p > .05
Urine Output	%	53.56 ± 23.38	113.83 ± 84.30	.20 > p > .10
L.D.H. (I.U./100Gm.)		567.80 ± 626.77	238.70 ± 197.11	N.S.

7.4 Collins C₃ Solution กับ Collins C₃ Solution ที่มี 10% glucose แต่ไม่เติม MgSO₄ (group 1 & 5)

		C ₃ n = 7	C ₃ 10% glucose -MgSO ₄ n = 4	p ^a
C _{cr}	%	25.77 ± 13.49	8.90 ± 10.74	.10 > p > .05
C _{PAH}	%	37.26 ± 27.46	3.16 ± 3.36	p < .05
C _{Hip}	%	18.71 ± 9.49	3.87 ± 4.98	p < .05
Urine Output	%	104.51 ± 41.05	33.48 ± 39.59	p < .05
L.D.H. (I.U./100Gm.)		373.84 ± 332.11	192.50 ± 102.15	N.S.

N.S. = not significant

เมื่อเพิ่มกลูโคสเป็น 10% ความแตกต่างนี้ยังเห็นได้ชัดขึ้น โดยที่ค่าของ C_{cr} กับ urine output แสดงให้เห็นว่าไตที่ให้น้ำยา Collins ที่เพิ่มค่ากลูโคสเป็น 10% นั้นทำงานได้เร็วกว่า ค่าของ C_{PAH} กับ C_{Hip} ไม่มีความขัดแย้งกันเองและแสดงผลเหมือนค่า C_{cr} กับ urine output ส่วนค่าของ urinary L.D.H. ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ ความจริงในกลุ่ม C_3 10% glucose นี้ ไต 2 ไต ทำงานได้น้อยมาก และอีก 2 ไต ทำงานพอใช้ได้ (ดูตารางที่ 7.4)

อย่างไรก็ตามเมื่อลด osmolarity ลง โดยไม่ใช้ glucose ในน้ำยา Collins C_3 เลย พบว่าจากการเปรียบเทียบกลุ่ม 1 ที่ใช้ Collins C_3 Solution กับกลุ่ม 9 ที่ใช้ electrolytes เหมือนกัน แต่ไม่มี glucose และจึงมี osmolarity ต่ำกว่า ไตในกลุ่ม 9 มีสมรรถภาพเร็วกว่า ไตในกลุ่ม 1 มาก เมื่อดูจากการเปรียบเทียบ C_{cr} , C_{PAH} , C_{Hip} และ Urine flow การทดลองในกลุ่ม 9 มีปัสสาวะน้อยไปจึงไม่อาจหาค่า L.D.H. ได้ (ดูตารางที่ 7.9)

3. ความสำคัญของ electrolytes ในน้ำยา เมื่อเปรียบเทียบกลุ่ม 1 ที่ใช้น้ำยา Collins C_3 (มี potassium สูง) กับ กลุ่ม 6 ที่ใช้น้ำยา saline-bicarbonate (มี Sodium สูง) ที่ทำให้ osmolarity ใกล้เคียงกันกับน้ำยา C_3 จะพบว่า โดยการเปรียบเทียบ C_{cr} กับ urinary output ไตในกลุ่ม 1 มีสมรรถภาพดีกว่า ทานองเดียวกับ C_{PAH} ก็สูงกว่า แต่ ค่า C_{PAH} ขัดกันเองกับค่าของ C_{Hip} (ดูตารางที่ 7.5)

เมื่อทดลองไม่ใช้ electrolytes เลย แต่ทาน้ำยา glucose ให้มี osmolarity เท่ากันกับน้ำยา saline-bicarbonate พบว่า เมื่อเทียบค่า C_{cr} กับ urinary output ในกลุ่ม 1 ที่ใช้น้ำยา Collins C_3 กับ กลุ่ม 7 ที่ใช้น้ำยา 7.8% glucose นี้ พบว่าไตในทั้ง 2 กลุ่มมีสมรรถภาพไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ค่าของ C_{PAH} กับค่าของ C_{Hip} มีความขัดแย้งกันเองอีก และค่า urinary L.D.H. ไม่ต่างกัน (ดูตารางที่ 7.6)

เมื่อเปรียบเทียบค่าของ C_{cr} กับ urinary output ในกลุ่ม 6 (saline-bicarbonate) กับกลุ่ม 7 (7.8% glucose) จะเห็นว่าไตในกลุ่ม 7

7.5 Collins C₃ Solution กับ Hyperosmolar Saline-bicarbonate Solution (group 1 & 6)

		C ₃ n = 7		Saline-bicarb n = 4		P
C _{cr}	%	25.77	13.49	14.07	7.94	.20>p>.10
C _{PAH}	%	37.26	27.46	15.34	11.72	.20>p>.19
C _{Hip}	%	18.71	9.49	16.96	10.22	N.S.
Urine Output	%	104.51	41.05	55.31	29.57	.10>p>.05
L.D.H. (I.U./100Gm.)		373.84	332.11	102.75	90.84	.20>p>.10

7.6 Collins C₃ Solution กับ 7.8% glucose Solution (group 1 & 7)

		C ₃ n = 7		7.8% glucose n = 4		P
C _{cr}	%	25.77	13.49	38.89	22.05	N.S.
C _{PAH}	%	37.62	27.46	16.84	10.34	.20>p>.10
C _{Hip}	%	18.71	9.49	9.22	11.24	N.S.
Urine Output	%	104.51	41.05	136.62	77.27	N.S.
L.D.H. (I.U./100Gm.)		373.84	332.11	391.57	278.53	N.S.

N.S. = not significant.

ตารางที่ 7 (ต่อ)

7.7 Saline-bicarbonate Solution กับ 7.8% glucose (group 6 & 7)

	Saline-bicarb n = 4	7.8% glucose n = 4	p
C _{cr} %	14.07 ± 7.94	38.89 ± 22.05	.10>p>.05
C _{PAH} %	15.34 ± 11.72	16.84 ± 10.34	N.S.
C _{Hip} %	16.96 ± 10.22	9.22 ± 11.24	N.S.
Urine output %	55.31 ± 29.57	136.62 ± 77.27	.10>p>.05
L.D.H. (I.U./100Gm.)	102.75 ± 90.84	391.57 ± 278.53	.10>p>.05

7.8 Collins C₃ Solution (group 1) กับ 10% glucose solution (group 8)

	Collins C ₃ (n = 7)	10% glucose (n = 2)
Creatinine clearance. (%)	25.77 ± 13.49	0.88
PAH clearance (%)	37.26 ± 27.46	0.02
Hippuran clearance (%)	18.71 ± 9.49	0.38
Urinary output (%)	104.51 ± 41.05	0.45
LDH. (I.U./100Gm.) (I.U.)	373.84 ± 332.11	90.0

7.9 Collins C₃ Solution (group 1) กับ Collins C₃ Solution ที่ไม่มี glucose (=group 9)

	Collins C ₃ (n = 7)	Collins C ₃ without glucose (n = 2)
Creatinine clearance (%)	25.77 ± 13.49	1.24
PAH clearance (%)	37.26 ± 27.46	0.58
Hippuran clearance (%)	18.71 ± 9.49	1.06
Urinary output (%)	104.51 ± 41.05	3.06
L.D.H. (I.U./100Gm.)	373.84 ± 332.11	-

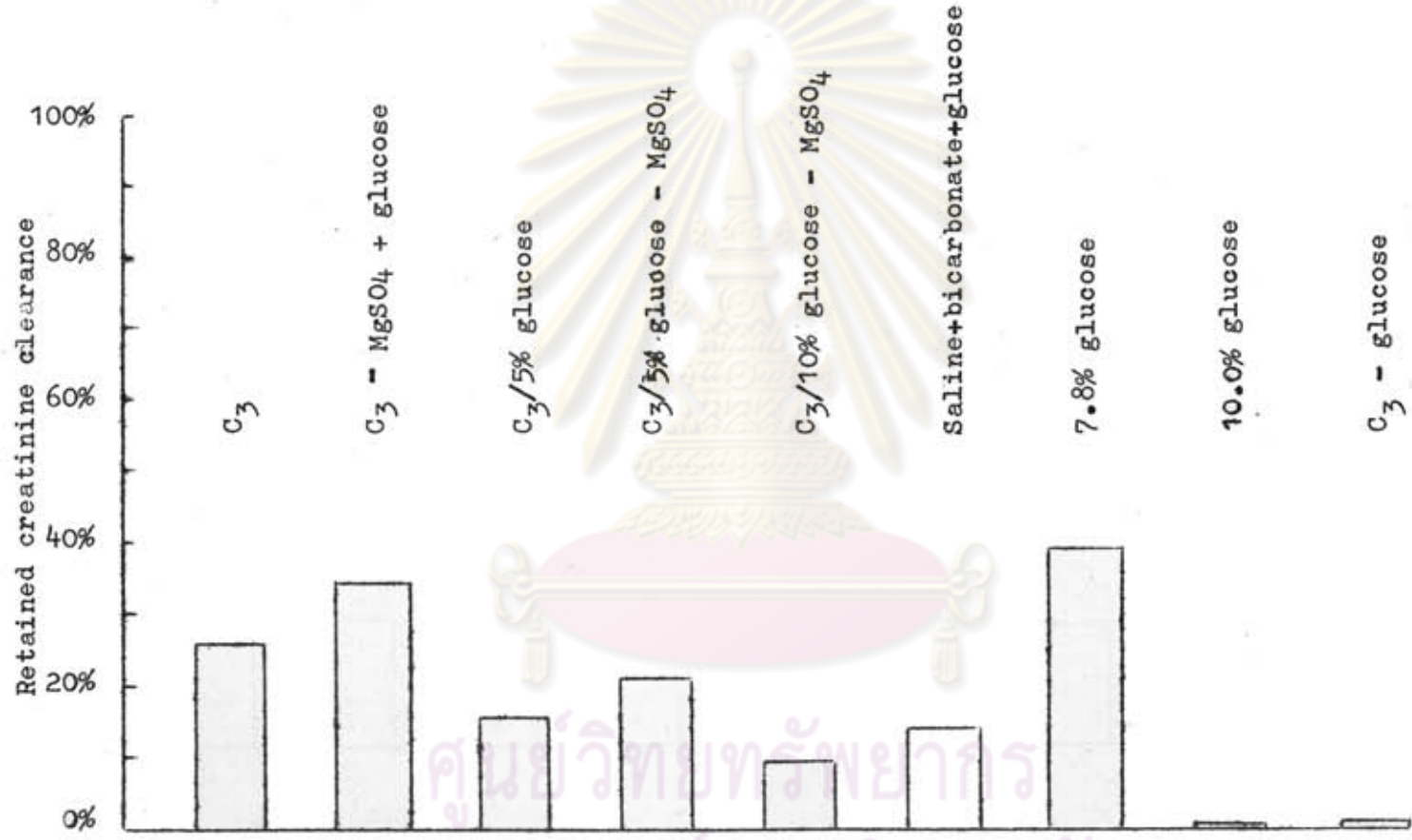
N.S. = not significant.

ตารางที่ 7 (ต่อ)

7.10 ใช้ Collins C₃ Solution, เปรียบเทียบไตที่ warm ischaemia time..1 ชั่วโมง โดยไม่ใช้และใช้ allopurinol

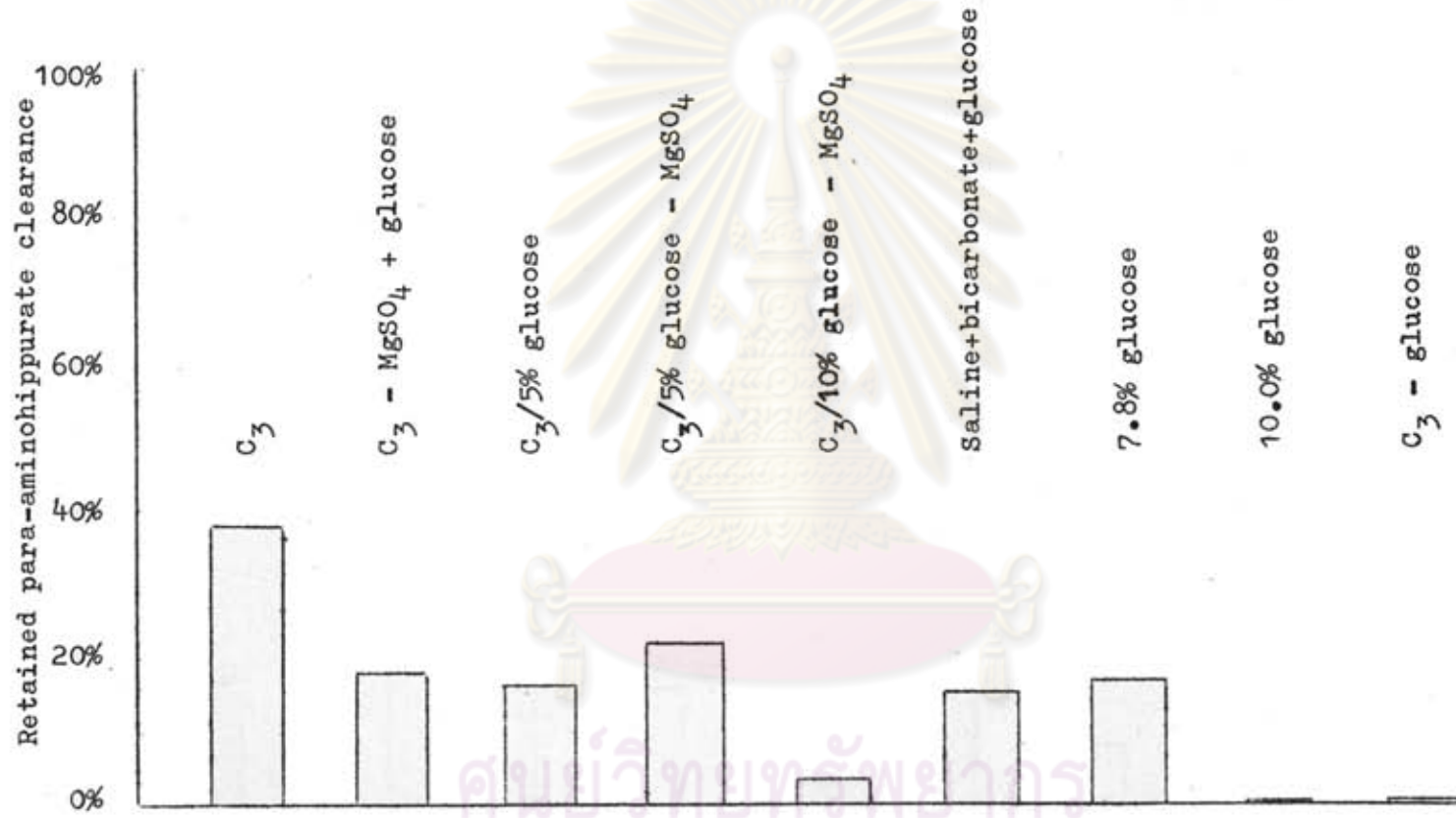
	1 hour of warm ischaemia (n = 1)	1 hour of warm ischaemia with allopurinol pretreatment (n = 2)
Creatinine clearance (%)	.20	.075
PAH clearance (%)	.07	.02
Hippuran clearance (%)	-	-
Urinary output (%)	.63	.003
LDH. (I.U./100Gm.)	185.3	209.62

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

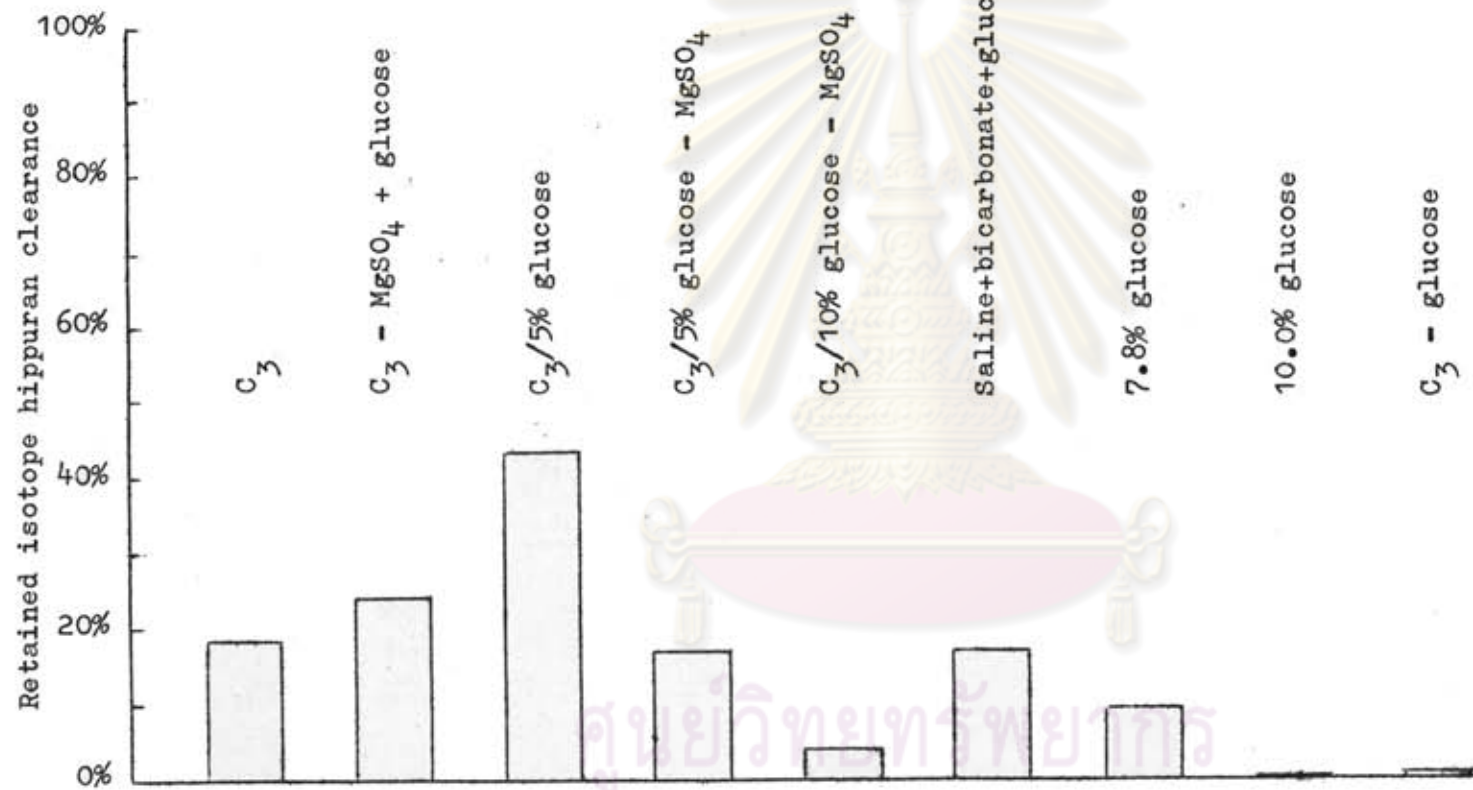


รูปที่ ๑

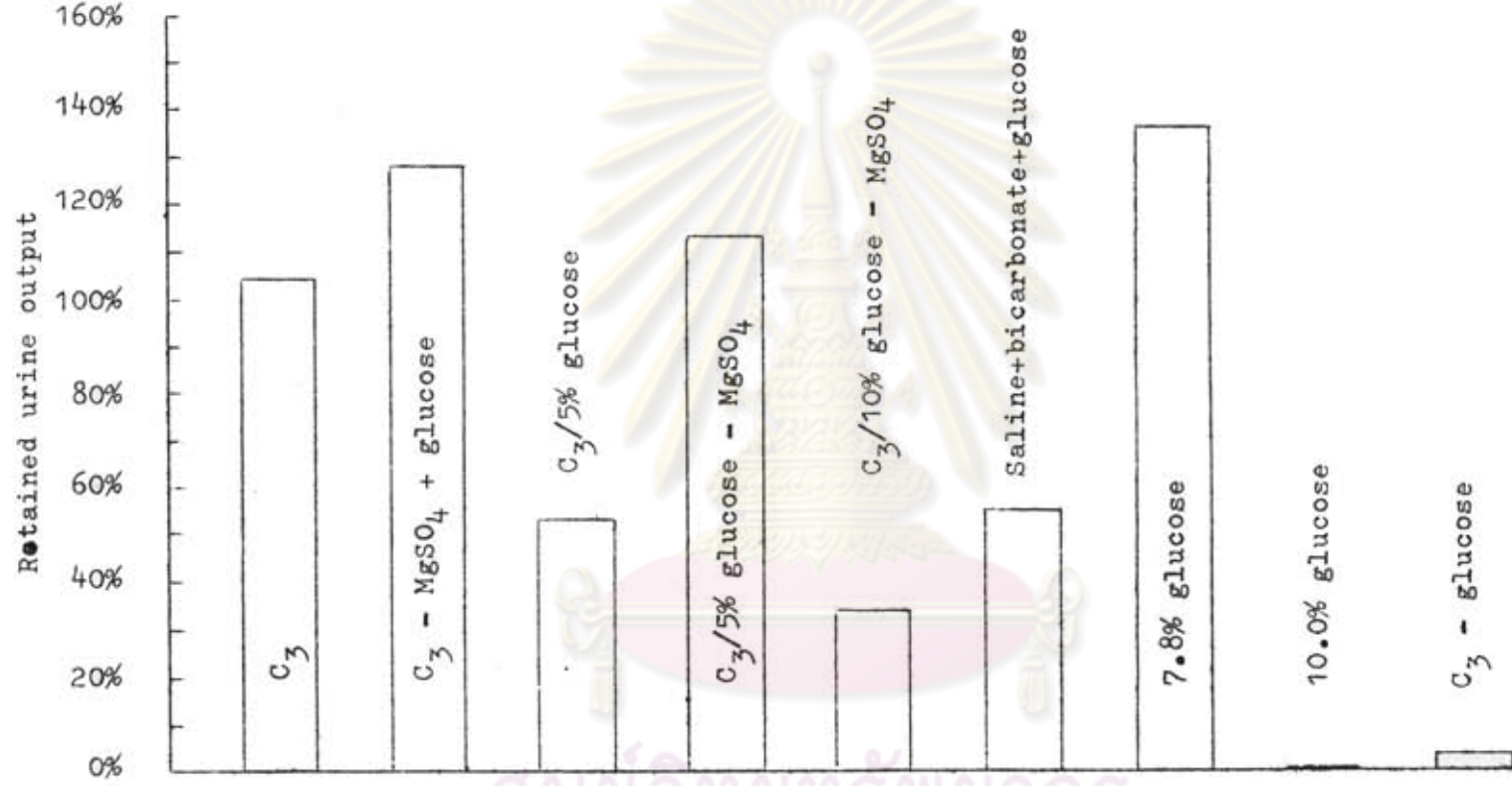
เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของ creatinine clearance ที่เหลืออยู่ (คิดเป็นร้อยละของ clearance เดิม) หลังจากเก็บรักษาไต



รูปที่ ๒ เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของ para - aminohippurate clearance ที่เหลืออยู่ (คิดเป็นร้อยละของ clearance เดิม) หลังจากเก็บรักษาไต

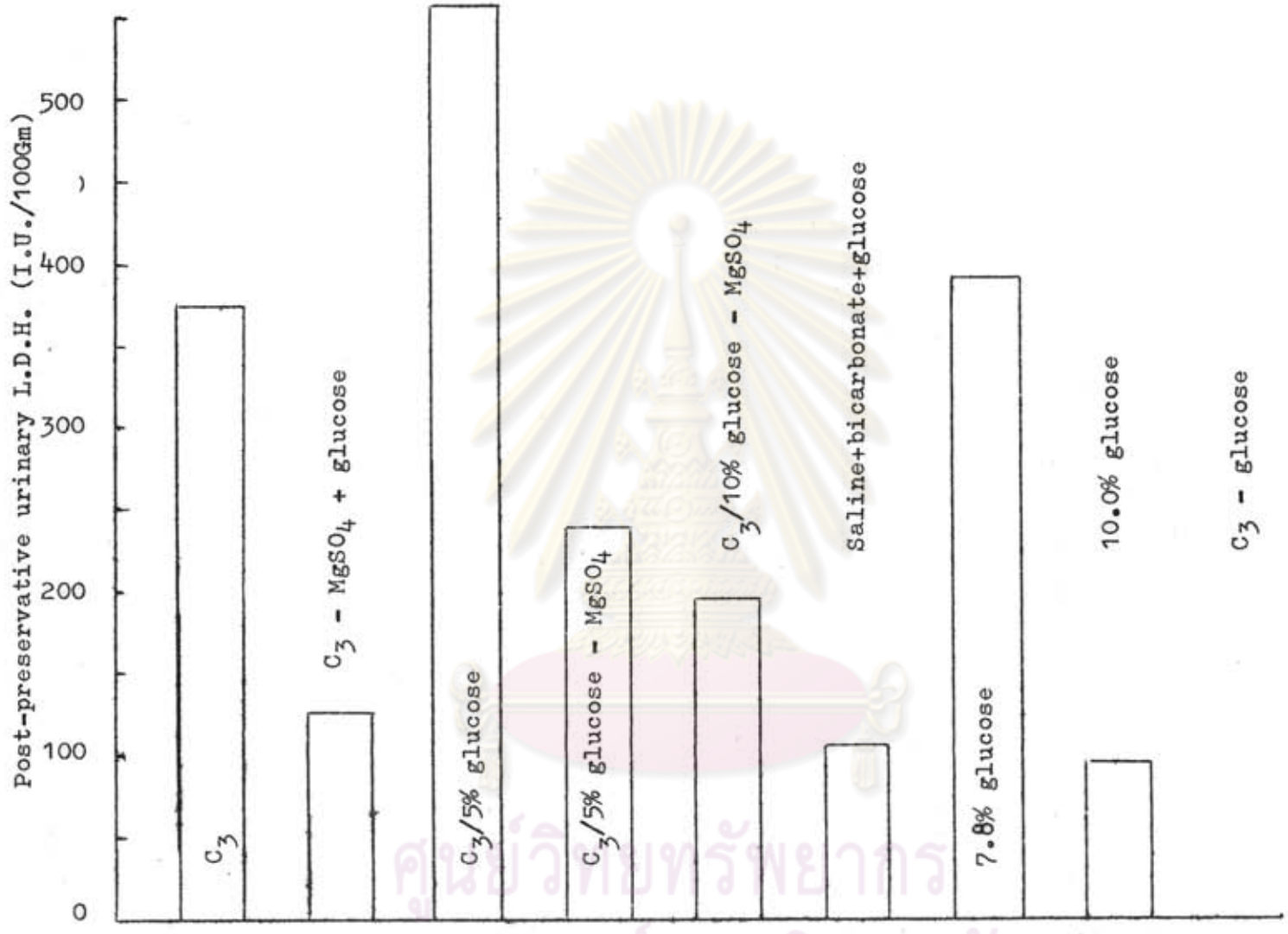


รูปที่ ๓ เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของ isotope hippuran clearance ที่เหลืออยู่ (คิดเป็นร้อยละของ clearance เดิม) หลังจากเก็บรักษาไต

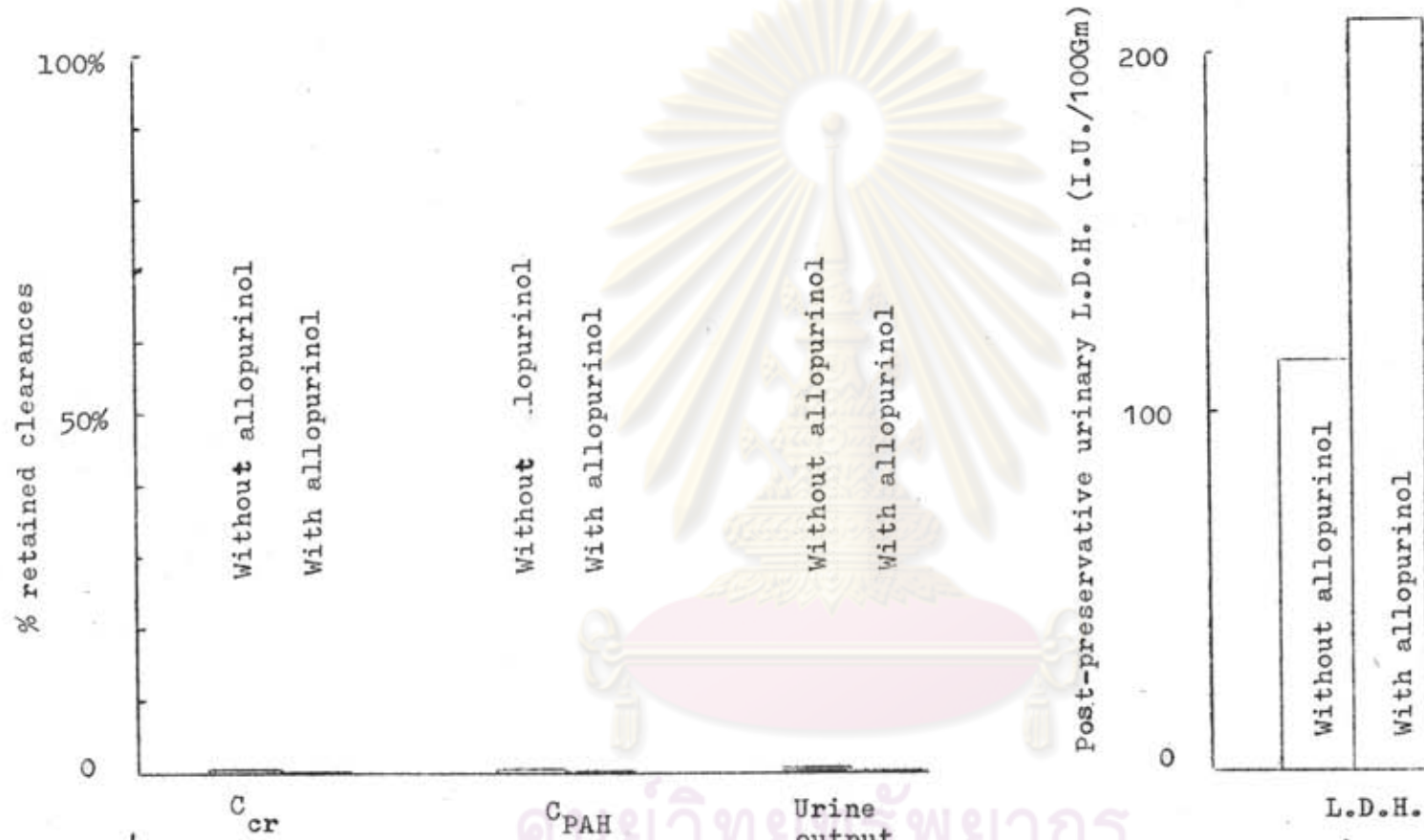


รูปที่ ๔

เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของ urine output (คิดเป็นร้อยละของ urine output เดิม) หลังจากเก็บรักษาไต



รูปที่ ๕ เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของ urinary L.D.H. (เป็น Units /100 Gm. ของน้ำหนักรักษาไต) หลังจากเก็บรักษาไต



รูปที่ ๖

เปรียบเทียบ clearances, urine output และ urinary L.D.H. ในไตที่มี warm ischaemia ๑ ชั่วโมง และเก็บรักษาไตด้วยน้ำยา Collins C3 เป็นเวลา ๒๒ ชั่วโมงกับในไตที่ได้รับ allopurinol ก่อนมี warm ischaemia ๑ ชั่วโมง และเก็บรักษาไตด้วยน้ำยา Collins C3 เป็นเวลา ๒๒ ชั่วโมง

ทำงานได้ดีกว่า ส่วน C_{PAH} กับ C_{Hip} ของ 2 กลุ่มนี้ไม่แตกต่างกัน ค่าของ urinary L.D.H. ของกลุ่ม 7 สูงกว่า (ดูตารางที่ 7.7)

ในการทดลอง มีอยู่ครั้งหนึ่งที่เมื่อดูหีบเอา 10% glucose ที่ไม่มี electrolytes เลย มาใช้แทนอยู่ 2 โตะ ซึ่งมาทราบทีหลังเมื่อเสร็จการทดลองแล้ว จึงได้นำมาเปรียบเทียบดูด้วย ซึ่งจะเห็นว่าไตในกลุ่ม 8 ที่ใช้ 10% glucose เมื่อเทียบกับกลุ่ม 1 แล้ว มีสมรรถภาพเลวกวามาก จากการเปรียบเทียบ C_{cr} , C_{PAH} , C_{Hip} และ urinary output ส่วน L.D.H. นั้นในกลุ่มแรกกลับสูงกว่า (ดูตารางที่ 7.8)

อย่างไรก็ตามในกลุ่ม 7 ที่ใช้ 7.8% glucose กับกลุ่ม 8 ที่ใช้ 10% glucose ไตพบปรากฏการณ์อย่างหนึ่งที่น่าสนใจ กล่าวคือมีปัสสาวะขับออกมาอย่างรวดเร็วและเป็นจำนวนมากทันทีที่ปล่อยให้เลือดกลับเลี้ยงไตใหม่ ซึ่งต่างจากในกลุ่มอื่นที่มักจะทิ้งช่วงเวลา 5 - 30 นาที กว่าจะเริ่มมีปัสสาวะออกมาอย่างช้า ๆ และค่อย ๆ เพิ่มขึ้น ในกลุ่ม 7 มีปัสสาวะขับออกมาจนสุดสิ้นการทดลองประมาณ $1\frac{1}{2}$ - 2 ชั่วโมงต่อมา ส่วนในกลุ่ม 8 ปัสสาวะขับออกมาเพียงประมาณ 30 นาที แล้วลดน้อยลงอย่างรวดเร็ว จนทำให้สมรรถภาพทั่วทั้งร่างกายลดลงอย่างมาก

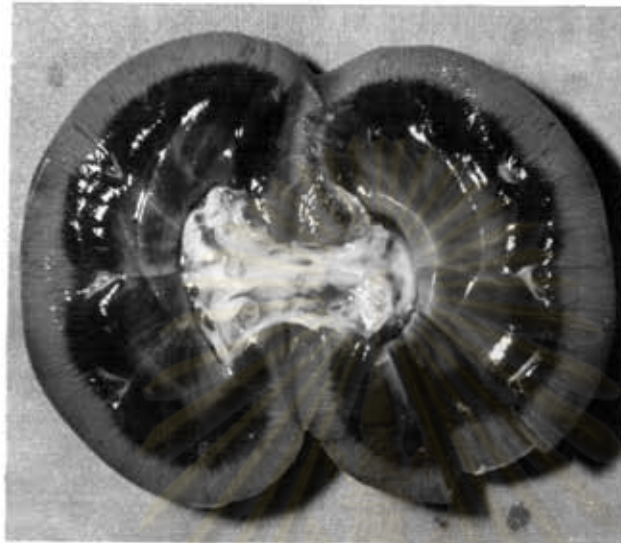
4. ความสำคัญของ warm ischaemia เมื่อเพิ่ม warm ischaemic time เป็น 60 นาที แล้วเก็บรักษาไตไว้โดยน้ำยา Collins C₃ เป็นเวลา 22 ชั่วโมง พบว่ามีผลต่อสมรรถภาพของไตเป็นอย่างมาก ไตไม่อาจทำงานได้ ปัสสาวะที่ขับออกมาก็มีปริมาณน้อยมาก จนไม่อาจจะหา clearance ได้โดยละเอียด ส่วนค่า urinary L.D.H. นั้นสูงไม่มาก

5. ผลของ allopurinol ต่อผลของ warm ischaemia
เมื่อทดลองให้ Sodium allopurinol ก่อนทำให้เกิด warm ischaemia แล้วเก็บรักษาไตไว้โดยน้ำยา Collins C₃ เป็นเวลา 22 ชั่วโมง ก็พบว่าสมรรถภาพของไตลดลงเป็นอย่างมากเช่นกัน ปัสสาวะที่ขับออกมามีปริมาณน้อยจนไม่อาจจะหา clearances ให้แม่นยำได้ ค่าของ urinary L.D.H. ก็สูงไม่มากเช่นกัน (ดูตารางที่ 7.10)

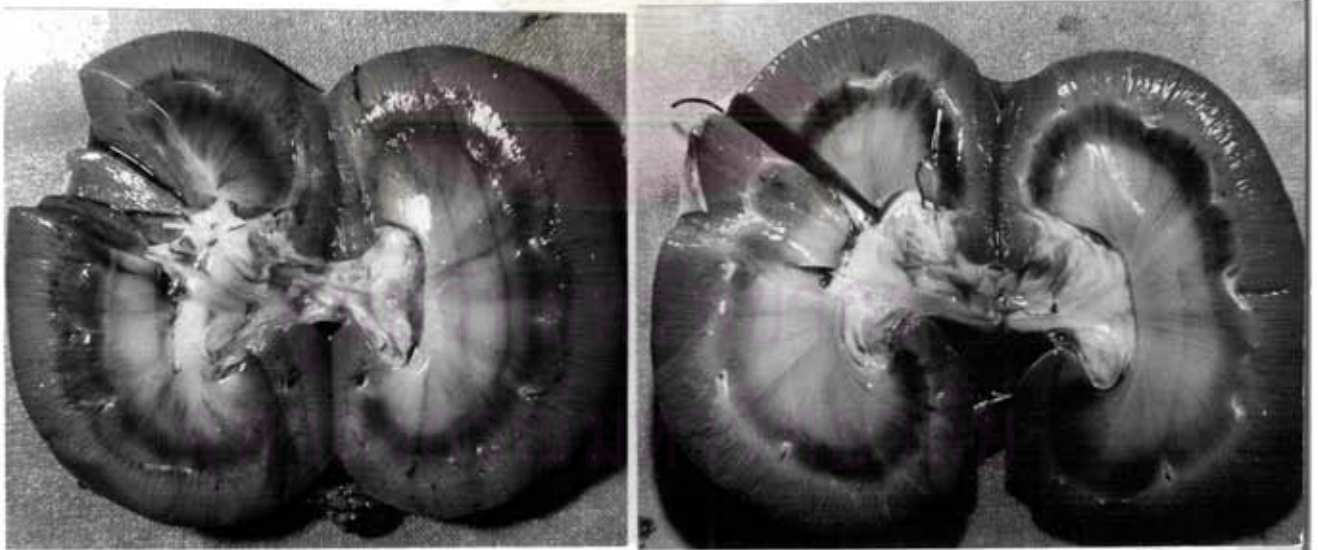
อย่างไรก็ตามพบว่าไตที่ไม่ได้รับ allopurinol นั้นมี severe
 medullary haemorrhage เมื่อเทียบกับไตที่ได้รับ allopurinol ปรากฏ
 การฉีกขาดสามารถมองเห็นไตด้วยตาเปล่า (ดูรูปที่ 7)



ศูนย์วิทยทรัพยากร
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ ๗.๑ ไทที่มี warm ischaemia ๑ ชั่วโมงแล้วเก็บรักษาด้วย Collins C₃ เป็นเวลา ๒๒ ชั่วโมง สังเกตพบ medullary haemorrhage (ไทที่ 98L/101)



รูปที่ ๗.๒ ไทที่ได้ allopurinol ทันทีก่อนมี warm ischaemia ๑ ชั่วโมง แล้วเก็บรักษาด้วย Collins C₃ เป็นเวลา ๒๒ ชั่วโมง สังเกตคุณลักษณะของ medulla ซึ่งไม่มี haemorrhage (ไทที่ 98R/101 และ 99R/100)

บทที่ 4

วิจารณ์ผล

ในการทดลองนี้เป็นการศึกษาสมรรถภาพของไตในทันที หลังคอเส้นเลือดให้โลหิตไหลเวียนเข้าไตใหม่ เทคนิคที่ใช้นั้นดัดแปลงมาจากของ Bartlett (5) ซึ่งคือให้โลหิตไหลเวียนเข้าไตผ่านทาง external shunt (คือท่อ cannulae 2 อัน คือทางเส้นเลือดแดง และอีกอันต่อทางเส้นเลือดดำ) เทคนิคนี้เราได้ทดลองแล้ว (48) พบว่าถ้าใช้ cannula ทางเส้นเลือดแดงด้วยจะทำให้สมรรถภาพของไตลดลงมาก เนื่องจากหาขนาดของ cannula ที่เล็กเหมาะสมกับเส้นเลือดแดงไม่ได้ จึงได้ดัดแปลงมาเย็บเส้นเลือดแดงเข้าด้วยกัน แต่เส้นเลือดดำยังใช้ cannula อยู่

การตรวจ viability ของไต อาจทำได้หลายวิธี เช่นการทำ transplantation ของไตที่เก็บรักษาไว้แล้ว และตัดไตออกข้างออกซึ่งวิธีนี้ใช้นับจำนวนสัตว์ที่รอดชีวิต (แสดงว่าไตที่ผ่านการเก็บรักษาแล้ว ยังดีพอจะทำให้สัตว์มีชีวิตได้) กับอาจวัดระดับ serum creatinine ที่สูงที่สุดกับต่ำสุด นอกจากนี้อาจหาโรคโดยวิธีอื่น ๆ เช่น การวัดระดับของ ATP, ADP และ AMP ในเนื้อไต (9) ตลอดจนระดับของ enzymes และ ions ในเนื้อไต (1)(4)(22)(34) วิธีการทำ transplantation นั้นต้องอาศัย ความสมบูรณ์ทางเทคนิค ต้องคอยดูแลสัตว์ทดลองหลังผ่าตัดไม่ให้ตายจากสาเหตุอื่น และบางครั้งเมื่อสัตว์ทดลองตายไปก็ไม่อาจจะบอกได้แน่ชัดว่า เพราะไตทำงานได้ไม่ดีพอ หรือเพราะภาวะแทรกซ้อนของการผ่าตัด เช่นการเสียเกลือของน้ำและเกลือ ส่วนการวัดค่าสารเคมีหรือ enzymes ในเนื้อไตไม่เหมาะในทางปฏิบัติ เพราะจะต้องเสียเนื้อไตไปในการวิเคราะห์ วิธีอื่นเช่นการตรวจ histology ของเนื้อไตเพื่อเปรียบเทียบ degree of cellular damage นั้นค่อนข้างจะหยابและไม่แน่ว่าจะมีความสัมพันธ์กับสมรรถภาพของไตในที่สุดหรือไม่

ดังนั้นเราได้ใช้การตรวจวัดสมรรถภาพของไตในทันที หลังคอเส้นเลือดเสร็จแล้ว (ประมาณ 30 นาที หลังจากคอเส้นเลือด โดยที่รอให้ PAH ได้ equilibrium ก่อน) เชื่อว่าค่าที่วัดได้ในช่วงประมาณ 1 ชั่วโมงนี้จะเป็นค่าที่ต่ำที่สุด และเมื่อถึงไตจะฟื้นขึ้นมา

สมรรถภาพไต (2) . การตรวจสอบสมรรถภาพของไตในการวิจัยนี้ใช้ creatinine clearance กับ PAH clearance ซึ่งจะบอกถึง glomerular filtration rate (GFR) กับ effective renal plasma flow (ERPF) เนื่องจาก PAH clearance ค่อนข้างจะหาได้แม่นยำยาก จึงได้เพิ่มหา Isotope Hippuran clearance ด้วยเพื่อตรวจสอบ PAH clearance ส่วน urine output นั้น มีความสัมพันธ์กับสมรรถภาพของไตโดยตรง เช่นเดียวกับ creatinine clearance, (1) urinary L.D.H. นั้น น่าจะมีความสัมพันธ์กับสมรรถภาพของไต โดยเหตุที่ L.D.H. ในเลือดเป็นสัดส่วนโดยตรงกับ damage ต่อไต (2) อย่างไรก็ตาม ในการทดลองนี้ค่าของ C_{PAH} กับ C_{Hip} ที่เหลือเปรียบเทียบกับ C_{PAH} กับ C_{Hip} ก่อนเก็บรักษาไม่คอยจะแน่นอน และมีข้อแย้งกันเองอยู่หลายครั้ง จึงอาจจะไม่เหมาะสมสำหรับเป็น criterion สำหรับบ่งว่าสมรรถภาพของไตคือแค่ไหน ท่านองเดียวกันค่าของ L.D.H. ในปัสสาวะก็ควรจะกลับกับความ เป็นจริง เช่นไตที่ทำงานเกือบไม่ได้ในกลุ่ม 8, 9 และ 10 มีค่าของ L.D.H. สูงไม่มาก เมื่อเทียบกับในกลุ่มแรก ทั้งนี้ น่าจะเกิดจากไตส่วนที่เสื่อมถดถอยนั้นบรรเทา เลือดไปเลี้ยงไม่ทำให้ไม่สามารถล้างเอา enzymes ออกมาในปัสสาวะได้ เมื่อถือเอาค่า C_{cr} กับ urine output เป็นเกณฑ์เปรียบเทียบแล้วจะเห็นได้ว่า

1. ความสำคัญของ magnesium sulphate ในน้ำยาที่ไม่มี
magnesium sulphate ไตการไตไม่ต่างจากที่มี ข้อตรงกันที่สังเกตโดย
ผู้อื่น (4) (35) (44) แต่ในการทดลองของเราได้รักษา osmolarity ของน้ำยาด้วย
โดยเติม 50% glucose แทนในน้ำยา C_3 เพราะ (ถึงจะไม่ได้เห็นต่อไป) เราคิดว่า
osmolarity มีความสำคัญ
Collins (13) คิดว่า ส่วนที่สำคัญมากในน้ำยา C_3 คือ
magnesium sulphate แต่ในการทดลองของเขา Collins ไม่ได้
magnesium sulphate และไม่เพิ่ม glucose เพื่อรักษา osmolarity

ผู้วิจัยคิดว่าความจริงข้อนี้อาจอธิบายได้ว่าทำไมเมื่อไม่ใช้ magnesium sulphate, Collins จึงได้ผลต่ำกว่า โดยเฉพาะน้ำยาสูตรเดิมของ Collins C₃ มี osmolarity 330 mOsmol/L เมื่อขาด magnesium sulphate ไปอีก 60 mM ทำให้ osmolarity ต่ำกว่า critical level ในการทดลองของ Sacks (35) ใช้น้ำยาที่มี osmolarity ถึง 410 mOsmol/L กับการใช้ mannitol ดังนั้นเมื่อเอา magnesium sulphate ออกจึงไม่ต้องแก้ด้วยการเติม glucose แทน เช่นเดียวกับการทดลองของ Watkins (44) เมื่อเอา magnesium sulphate ออกก็ไม่ได้แก้ด้วย glucose เพราะ Watkins ใช้น้ำยา C₅ ซึ่งมี osmolarity สูงกว่า C₃ อยู่แล้ว

Magnesium sulphate เชื่อว่ามีคุณสมบัติเป็น metabolic inhibitor และยังพบว่ามีความสัมพันธ์ป้องกัน thrombosis ในเส้นเลือดเล็กๆ ทั้งที่สังเกตเห็นในการทำ microvascular surgery (3) แต่ถ้ามองคุณสมบัติดังกล่าวนี้ไม่สามารถจะพิสูจน์ได้ก็ไม่แน่ว่าใช้ magnesium sulphate อีก เนื่องจากยังมีความสงสัยว่าจะมีผลเสียหรือไม่ (8) และเนื่องจาก magnesium sulphate ทำให้เกิดการตกตะกอนในน้ำยา C₃ (45) ซึ่งไม่น่าจะเป็นผลคือเนื้อไตแต่อย่างใด

2. ความสำคัญของ osmolarity ของน้ำยา โดยการเปลี่ยนปริมาณของ glucose ในน้ำยา C₃ ทำให้ osmolarity เปลี่ยนจาก 242 จนถึง 780 mOsmol/L พบว่าน้ำยาที่ใช้ไตดีที่สุดคือ C₃ เมื่อมี osmolarity ประมาณ 379 mOsmol/L (2.5% glucose) ถ้า osmolarity สูงกว่านี้ เป็น 506 mOsmol/L (5% glucose) สมรรถภาพของไตเริ่มเสื่อม เมื่อสูงเป็น 780 mOsmol/L (10% glucose) ผลการทดลองเริ่มไม่แน่นอน เพราะได้ผลใช้ไตเพียง 2 ครั้ง และได้ผลใช้ไตไม่ได้อีก 2 ครั้ง

ผลการทดลองนี้ทำให้คิดถึงผลงานของ Acquatella (4) ซึ่งแนะนำให้ใช้ glucose เพิ่มเป็น 200 mM ในน้ำยา C₃ แทน 137 mM เพราะ glucose ทำให้ cells บวม ทานองเดียวกัน Sacks (35) ก็ได้ผลดีกว่าน้ำยา C₃ เดิม

โดยเพิ่ม osmolarity ของน้ำยา เป็น 410 - 430 mOsm/L Chapman⁽¹⁰⁾
พบว่าในการทดลองด้วย continuous perfusion ด้วย Collins solution ถ้า
ได้เพิ่มให้ osmolarity ค่อย ๆ มากขึ้นขณะที่ perfuse อยู่มัน โดยสีกว่า
perfusion ด้วยน้ำยาที่มี osmolarity คงที่

ความสำคัญของ osmolarity ของน้ำยานี้จะเห็นชัดขึ้นว่าการเพิ่ม
osmolarity สูง แต่อย่างเดียว (ด้วยการใช้ 7.8% glucose ที่มี 430 mOsmol/L)
ก็เพียงพอที่จะเก็บรักษาไตไว้ให้มีสมรรถภาพพอใช้ได้ แต่น้ำยา 10% glucose ในกลุ่ม 8 ใช้
ไม่ได้น่าจะเป็นเพราะ osmolarity สูงไป (556 mOsmol/L) ค่าของ osmolarity
ที่เหมาะสมที่สุดน่าจะอยู่ระหว่าง 379 mOsmol/L กับ 430 mOsmol/L

3. ความสำคัญของ electrolytes ในการพิจารณาว่า potassium
หรือ sodium จะสำคัญกว่ากันหรือไม่ในน้ำยาที่ใช้ perfuse ไต เราได้แสดง
ให้เห็นว่าน้ำยาที่มี potassium สูง มีประสิทธิภาพในการเก็บรักษาไตสูงกว่าน้ำยาที่มีส่วน
ประกอบของ sodium สูง หรือน้ำยาที่มี 7.8% glucose นอกจากนั้นยังแสดง
ให้เห็นว่า 7.8% glucose กับน้ำยาที่มี sodium สูง

Acquatella (4) ได้ทดลองหาปริมาณของน้ำใน cells ไตหลัง
จากไตในน้ำยา Lactated Ringer's พบว่า cells บวมขึ้นทันที ถ้าเพิ่ม
glucose ลงใน Lactated Ringer's จะป้องกัน cells บวมได้
บาง แต่ cells ยังมีปริมาณของ sodium สูงกว่าปกติ และมี potassium
น้อยกว่าปกติ การเปลี่ยนแปลงของ ions นี้จะป้องกันไตโดยใช้น้ำยาที่มี potassium
สูง

Downes⁽¹⁵⁾ ใช้น้ำยาที่มี sodium สูงเหมือน extracellular
fluid และเติม sucrose เพื่อให้ osmolarity ถึง 330 mOsmol/L
พบว่า cells ไม่บวมและมี potassium น้อยลง 33% แต่เมื่อทดลองต่อกลับเข้า
ในสัตว์ทดลองและตัดไตอีกไตหนึ่ง สัตว์ทดลองสามารถมีชีวิตอยู่ได้ทุกตัว อาจเป็นไปได้ว่าในการ
ทดลองของ Downes การที่ cells ไม่บวมเปิดโอกาสให้เลือดมาเลี้ยง cells

โคเหมือนเก่า ทำให้ "sodium pump" กลับทำงานโคและแก่การ เปลี่ยนแปลง
 ในสัดส่วนของ potassium และ sodium ใน cells โค
 อย่างไรก็ตามในการทดลองของเรา แสดงให้เห็นว่าน้ำยา extracellular
 มีประสิทธิภาพน้อยกว่าน้ำยา C₃ อย่างน้อยก็ใน 1 ชั่วโมงแรกหลังปล่อยให้โลหิตไหลหมุน
 เวียนเข้าในโคอีกครั้ง ซึ่งข้อนี้อาจจะมีความสำคัญในการใช้โคป่วยเปลี่ยนโค ซึ่งเราต้องการ
 ให้โคกลับทำงานโคได้เร็วที่สุดที่จะเร็วโค

ในโคกลุ่มที่ 7 ที่ใช้ 7.8% glucose ที่ไม่มี electrolytes เมื่อเทียบ
 กับโคกลุ่มที่ 6 ที่ใช้ extracellular fluid พบว่า โคกลุ่มที่ใช้ 7.8%
 glucose มีสมรรถภาพดีกว่า อาจอธิบายได้ว่า การที่ไม่มี electrolytes
 ทำให้ไม่มี sodium เข้าไปใน cells คงมีแต่เสีย potassium
 อย่างเดียว potassium จะกลับเข้า cells โคอีกครั้ง (เมื่อโคกลับ
 เข้าในสุนัขใหม่) เพราะ cells ไม่ขวม ทำให้ cells ไม่ขาดโลหิตเสีย ดังนั้น
 โคในกลุ่มนี้จึงน่าจะฟื้นตัวโคเร็วกว่าในกลุ่มที่ใช้ extracellular fluid ซึ่งน่าจะเสีย
 เวลาในการปรับการ เปลี่ยนแปลงของ sodium ใน cells อีกครั้ง

การใช้ 7.8% glucose ที่ไม่มี electrolytes นั้นข้อเสียอยู่ที่
 ในการล้างโลหิตออกจากโคนั้น น้ำยา glucose จะไม่สามารถผสมปนเปไปกับเลือดโค
 แต่จะทำให้เลือดจับตัวเป็นลิ่มเล็ก ๆ ซึ่งอาจจะทำให้เกิดสงสัยได้ว่าโคล้างเลือดออกหมดหรือ
 เปล่า หรือมีบางส่วนของโคยังมีลิ่มเล็ก ๆ อุดอยู่หรือเปล่า

น้ำยาที่สังเคราะห์จะมี potassium เป็น ions ที่สำคัญ และน่าจะ
 ต้องเติม glucose ให้มี osmolarity สูง

4. ผลของ warm ischaemia ถึงแมว่าเราจะทดลองควายโคเพียง
 โคเดียว แต่โคก็แสดงให้เห็นว่า damage จาก ischaemia นั้นรุนแรง
 เช่นเดียวกับที่ผู้อื่น (17)(20)(37) โคทดลองไว้ ซึ่งเป็นการย้ำให้เห็นว่าการที่ initial
 warm ischaemia ยาวนานถึง 1 ชั่วโมง ทำให้น้ำยา Collins C₃ ไม่
 สามารถจะเก็บโคได้ 22 ชั่วโมงอีกต่อไป ทั้งนี้จะต้องหาวิธีอื่นในการ เก็บรักษา

ไต ถ้าไตนั้นจะคงผ่านระยะ warm ischaemia เซนไซ continuous perfusion หรือใช้ส่วนประกอบอย่างอื่น (33)

5. การแก้ผลจาก warm ischaemia ด้วย allopurinol

ในการทดลองของเรา ไม่สามารถจะแสดงให้เห็นได้ชัดว่า allopurinol จะแก้ damage จาก warm ischaemia ความจริงต้องยอมรับว่า จำนวนไตที่ทดลองมีเพียง 2 ไตเท่านั้น แต่ถึงกระนั้นก็พอจะเห็นแล้วว่า เราไม่อาจทดสอบผลของ allopurinol โคควายวีน ไตที่ได้รับ allopurinol แล้วอาจจะดีกว่าที่ไม่ได้รับก็ยังคงแสดงให้เห็นด้วยลักษณะของไตที่รับ allopurinol จะมี medullary haemorrhage น้อยกว่าพวกที่ไม่ได้รับ

การทดลองของผู้อื่นเกี่ยวกับการใช้ allopurinol ในการแก้ผลจาก warm ischaemia นั้นพบว่าโคควายวีนไม่มีการเก็บรักษาไตไว้ด้วย collins C₃ solution เป็นเวลานานถึง 22 ชั่วโมงในการทดลองของเรา Owens (31) โคควายวีนในสภาวะทดลองทันทีหลังจาก ischaemia และ flush ด้วย Lactated Ringer's Solution แล้ว Toledo - Pereyra (42) ให้ allopurinol สัตว์ทดลองกินเป็นเวลา 4 วันก่อนผ่าตัด และใช้ allopurinol ผสมกับ perfusate ที่ใช้ใน continuous perfusion ตลอด 24 ชั่วโมง พบว่าสามารถป้องกันแก้ไขผลของ warm ischaemia ได้ Cunningham (14) ใช้การวัดระดับ ATP, ADP และ AMP ในเนื้อไตเป็นการวัดประสิทธิภาพของ allopurinol ในการแก้ผลของ warm ischaemia เราไม่อาจสรุปได้ว่า allopurinol มีผลคือไตที่ผ่าน warm ischaemia 1 ชั่วโมง แล้วเก็บรักษาไว้ 22 ชั่วโมงด้วย Collins C₃ Solution แต่ผลงานของผู้อื่นและความแตกต่างของลักษณะพยาธิสภาพอาจจะชวนให้คิดว่าน่าจะเป็น จะได้รับการทดลองเพิ่มเติมขึ้น

บทที่ 5
ข้อสรุป

เราไม่พบว่า magnesium sulphate ทำให้ประสิทธิภาพการเก็บรักษาไตควายน้ำยา Collins C₃ คำนึง โดยเฉพาะเมื่อเติม glucose 50% ลงไปแทนเพื่อรักษา osmolarity แต่ด้วยหลักฐานที่มียูนิที่ประกอบด้วยความสงสัยเกี่ยวกับหน้าที่ของ magnesium sulphate คณะผู้วิจัยเห็นว่าไม่มีความจำเป็นจะต้องใช้ magnesium sulphate ในน้ำยา Collins C₃ โดยเฉพาะอย่างยิ่งมีข้อสงสัยว่า magnesium จะมีส่วนต่อไตหรือไม่

ในด้านการทดลองเกี่ยวกับ osmolarity เราได้แสดงว่าไตที่เก็บรักษาควายน้ำยา Collins C₃ โดยใส่แค่ osmolarity ลงหรือเพิ่มขึ้น พบว่าประสิทธิภาพของน้ำยาเลวลง นอกจากนั้นดูเหมือนว่า osmolarity ของน้ำยาอย่างเคียวก็สามารถจะเก็บรักษาไตอย่างพอได้ไตซึ่งจะเห็นจากการที่ 7.8% glucose โซแทน้ำยา Collins C₃ ก็พอทำให้ไตทำงานไบบาง ความสำคัญของ osmolarity นี้ จะเห็นได้อีกเมื่อใช้น้ำยา extracellular ที่เติม glucose จนมี osmolarity ถึง 430 mOsmol/L ก็ยังพอใช้เก็บไตได้ 22 ชั่วโมงเทียบกับผลงานในภาค 1 ซึ่งน้ำยา extracellular (Lactated Ringer's) ไม่สามารถจะเก็บไตอย่างมีประสิทธิภาพได้ถึง 18 ชั่วโมงได้ ผู้วิจัยคิดว่าการรักษา osmolarity จะมีความสำคัญไม่น้อยกว่าปัจจัยอื่น และการที่จะเปลี่ยนแปลงส่วนประกอบของน้ำยา Collins ใดๆก็สมควรจะต้องแก้ osmolarity ไม่ให้ต่ำกว่า 379 หรือสูงกว่า 430 mOsmol/L

ความสำคัญของ potassium ในน้ำยาได้แสดงให้เห็น ในการทดลองนี้ถึงแม้ความสำคัญจะไม่มากเท่าที่เคยมีรายงานไว้ ด้วยเหตุที่ว่าเมื่อเราเปลี่ยนไปใช้น้ำยา extracellular ที่มี sodium สูง (saline - bicarbonate solution) และน้ำยาที่ไม่มี electrolytes เลย (7.8% glucose) ไตก็ยังมีสมรรถภาพพอสมควร แต่กลับพบว่าถ้าไม่มี potassium แล่น้ำยานั้นประสิทธิภาพไม่สูง

ผู้วิจัยคิดว่า น้ำยาที่ใช้เก็บรักษาไต ควรเป็นน้ำยา intracellular ที่มี
 potassium สูง และต้องมี osmolarity สูงพอเหมาะพอดีด้วย
 อย่างไรก็ตามถ้าไตที่จะเก็บรักษาคายน้ำยา Collins นั้นมัน warm
 ischaemia มาถึง 1 ชั่วโมงแล้ว เราพบว่าไม่อาจเก็บรักษาไตได้ 22 ชั่วโมง
 พบมี severe medullary haemorrhage น่าจะต้องหาวิธีอื่น
 การทดลองใช้ allopurinol แทนของ warm ischaemia
 ในการทดลองของเรา ยังเห็นไม่ชัดเนื่องจากไตไม่อาจทำงานได้หลังจากเก็บรักษาไว้ 22
 ชั่วโมง อย่างไรก็ตาม พบว่า medullary haemorrhage นั้นมันน้อยกว่าใน
 พวกที่ไม่ใช้ allopurinol

ศูนย์วิทยทรัพยากร
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 6

ข้อเสนอแนะสำหรับผู้จะมาทำวิจัยต่อ

เช่นเดียวกับ Collins ผู้วิจัยไม่คิดว่าน้ำยาที่ทดลองนี้เป็นน้ำยาที่สมบูรณ์แล้ว แต่เชื่อว่าคงจะมีวิธีทำให้น้ำยานี้ดีขึ้นอีกได้ ทั้งนี้โดยอาศัยสิ่งซึ่งเราเรียนรู้จากการวิจัยนี้ว่า น้ำยาที่จะใช้เก็บรักษาไตโดยวิธีที่ perfuse ไตคว้น้ำยาเย็นจึกแล้วแช่ไว้ที่อุณหภูมิ 0-4 °C นั้น จำเป็นต้องเป็นน้ำยาที่มี potassium สูง และ osmolarity สูงควยพอเหมาะพอที่ ส่วน potassium จะอยู่ในรูปใดจึงจะดีที่สุดนั้นอาจจะศึกษาต่อว่าจำเป็นต้องใช้ phosphate buffer ทั้งเช่นน้ำยา Collins หรือไม่ หรือจะใช้เป็น sulphate ตามที่ได้เสนอแนะโดย Acquatella

ผู้วิจัยคิดว่า น้ำยา Collins C3 น่าจะไค้คักแปลงโดยวิธีที่เราได้ศึกษา ในการวิจัยนี้ กล่าวคือควรจะไม่ใช้ magnesium sulphate และควรเติม glucose ให้มากขึ้นเพื่อให้ osmolarity ของน้ำยาอยู่ประมาณ 379 ถึง 430 mOsmole/น้ำยาที่ไค้คักแปลงแล้วนี้น่าจะไค้นำไปใช้ในการผ่าตัดเปลี่ยนไตในคนไค้

สำหรับ allopurinol นั้น ผู้วิจัยคิดว่าควยหลักฐานที่เราไค้ไค้ยังไม่พอเพียงที่จะยืนยันว่า allopurinol สามารถช่วยป้องกันผลเสียจาก warm ischaemia ที่มีต่อไตได้ แต่ผู้วิจัยคิดว่า หลักฐานที่เราพบเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงในเนื้อไตที่เห็นไค้ว่าพวกไม่ใช้ allopurinol มี severe medullary haemorrhage นั้น ขวนให้ทำการศึกษาเพิ่มเติมขึ้นโดยละเอียดต่อไป ถ้าแม้ว่า allopurinol สามารถป้องกันการเสื่อมของไตที่มี warm ischaemia แต่ไม่ผ่านการเก็บรักษาไค้ ก็ยังจะเป็นประโยชน์ไค้ไม่ไค้

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เอกสารอ้างอิง

1. Abouna GM, Pashley DH, Ginsbury JM, Delong TG, Sobel RE, Jeske AH: Kidney preservation by hypothermic perfusion with albumin vs plasma and with pulsatile vs non-pulsatile flow. Brit J Surg 61:555, 1974.
2. Ackerman JRW, et al : Successful 24-48 hour canine kidney preservation, in "Advances in Transplantation", Dausset J, Hamburger J, Mathe G, editors, Copenhagen, Munksgaard, 1967.
3. Acland R: Prevention of thrombosis in microvascular surgery by the use of magnesium sulphate, Brit J Plast Surg 25:292, 1972.
4. Acquatella H et al: Ionic and histological changes in the kidney after perfusion and storage for transplantation. Transplantation 14:480, 1972.
5. Bartlett M, Nkposong E, Richards B: Extracorporeal perfusion on an arteriovenous shunt as a method of functional assessment of preserved kidneys. Brit J Urol 42:129, 1970.
6. Benyajati C, Pochanugool C, Sitprija V, Suvannapha R, Bunyaratavej P, Satitpunwaycha P, Pathnadabutr U, Sthavara S, Mullikamus S: Early experience in renal transplantation in Thailand. J Med Ass Thailand 56:399, 1973.
7. Blohme I, Claes G: Letter to editor - Kidney preservation. Lancet 1:440, 1973.
8. Braf ZF: Letter to editor - Toxicity of Collins solution. Lancet 1:563, 1974.
9. Calman KC, Bell PRF: The prediction of organ viability. Brit J Surg 60:322, 1973.

10. Chapman J: Hypothermic perfusion preservation of the canine kidney with a simulated intracellular fluid. *Brit J Urol* 43:421, 1971.
11. Collins GM, Bravo-Shugarman M, Terasaki PI: Kidney preservation for transportation. Initial perfusion and 30 hours ice storage. *Lancet* 2:1219, 1969.
12. Collins GM, Hartley LCJ, Clunie GJA: Kidney preservation for transportation. 5. Comparison of perfusates for hypothermic storage. *Med J Aust* 1:1171, 1971.
13. Collins GM, Hartley LCJ, Clunie GJ: Kidney preservation for transportation. Experimental analysis of optimal perfusate composition. *Brit J Surg* 59:187, 1972.
14. Cunningham SK, Keaveny TV, Fitzgerald P: Effect of allopurinol on tissue ATP, ADP and AMP concentration in renal ischaemia. *Brit J Surg* 61:562, 1974.
15. Downes G, Hoffman R, Huang J, Belzer FO: Mechanism of action of washout solution for kidney preservation. *Transplantation* 16:46, 1973.
16. Flores J, Dibona DR, Beck CH, Leaf A: The role of cell swelling in ischaemic renal damage and the protective effect of hypertonic solute. *J Clin Invest* 51:118, 1972.
17. Frost AB, Ackerman J, Finch WT et al: Letter to editor - Kidney preservation for transportation. *Lancet* 1:620, 1970.

18. Grenier JF, Dauchel J, Jaeck D, Kachelhoffer J, Stock C:
Comparison of two electrolytes solution for short perfusion and hypothermic storage in experimental renal preservation. *Brit J Surg* 60:964, 1973.
19. Grundmann R, Berr H, Pitschi R et al: Ninety-six hour preservation of canine kidneys. *Transplantation* 17:299, 1974.
20. Hart WH, Manax WG: Viability, function and transportation of preserved canine kidneys. *Transplantation Proc.* 3:630, 1971.
21. Keeler R, Swinney J, Taylor RMR, Uldall PR: The problem of renal preservation. *Brit J Urol* 38:653, 1966.
22. Kohn M, Ross H: Lactate dehydrogenase output of the excised kidney as an index of acute ischaemic renal damage. *Transplantation* 11:461, 1971.
23. Kr4is H et al: Influence of ischaemia on post-transplant function of 188 cadaveric renal grafts. A collaborative study from 4 Paris hospitals. *Lancet* 2:887, 1972.
24. Leading article: Preservation of kidneys for transplantation. *Med J Aust* 2:475, 1973.
25. Leaf A: Regulation of intracellular fluid volume and disease. *Am J Med* 49: 291, 1970.
26. Liu WP, Humphries AL, Russel R, Stoddard LD, Moretz WH:
48-Hour storage of canine kidneys after brief perfusion with Collins' solution. *Ann Surg* 173:748, 1971.

27. Magnusson MO, Kiser WS: Human kidney preservation for transplantation. *Surg Clin N Amer* 51:1235, 1971.
28. Mannick JA, Egdahl RH: Chapter 44. Kidney transplantation, in "Diseases of the Kidney" 2nd edition, Strauss MB, Welt LG editors, Little Brown & Co, Boston, 1971, p.1439.
29. McLoughlin GA, Sells RA, Tyrell I: An evaluation of kidney preservation techniques. *Brit J Surg* 61:406, 1974.
30. Miller HC, Alexander JW, Nathan P: Effect of warm ischaemic damage on intrarenal distribution of flow in preserved kidneys. *Surgery* 72:193, 1972.
31. Owens ML, Lazarus HM, Wolcott MW et al: Allopurinol and hypoxanthine pretreatment of canine kidney donors. *Transplantation* 17:424, 1974.
32. Petritsch PH, Sacks SA, Newell ME, Kaufman JJ: Ex-vivo renal surgery Further use of a new perfusate. *Am J Surg* 128:408, 1974.
33. Pryor JP, Keaveny TV, Reed TW, Belzer FO: Improved immediate function of experimental cadaver renal allografts by elimination of agonal vasospasm. *Brit J Surg* 58:184, 1971.
34. Ruile K, Rickart A, Braun R, Voss R: Hyperbaric kidney preservation with gaseous media. *Transplantation Proc.* 3:619, 1971.
35. Sacks SA, Petritsch PH, Leong CH, Kaufman JJ: Experiments in renal preservation: 48 and 72 hour canine kidney preservation by initial perfusion and hypothermic storage. *J Urol* 111:434, 1974.
36. Sacks SA, Petritsch PH, Linder R, Kaufman JJ: Renal autotransplantation: Further use of a new perfusate. *Am J Surg* 128:402, 1974.

37. Scott DF, Stephens FO, Keaveney TV et al: Evaluation of preservation of cadaveric kidneys. *Transplantation* 11:90, 1971.
38. Simmons RL, Kjellstrand CM, Najarian JS: Technique, complications and results, in "Transplantation" Najarian JS, Simmons RL editors. Lea & Febiger, Philadelphia, 1972, p.845.
39. Sinha BP, Atkinson SM, Pierce JB: Comparative evaluation of 2 kidney preservation techniques in dogs. *Lancet* 1:421, 1971.
40. Straffon RA, Hewitt CB, Kiser WS, Stewart BH: Surgery of renal transplantation, in "Urologic Surgery", Glenn JF, Boyce WH editors, Hoeber Medical Division, Harper & Row Publishers, New York, Evanston and London, 1969, p. 724.
41. Toledo-Pereyra LH, Najarian JS: Total recovery of ischaemic kidneys treated with allopurinol before transplantation. *Surg. Forum* 24:302, 1973.
42. Toledo-Pereyra LH, Simmons RL, Najarian JS: Effect of allopurinol on the preservation of ischaemic kidneys perfused with plasma or plasma substitutes, *Ann Surg* 180:780, 1974.
43. Vasko KA, Dewall RA, Riley AM: Effect of allopurinol in renal ischaemia. *Surgery* 71:787, 1972.
44. Watkins GM, Prentiss NA, Couch NP: Successful 24-hour kidney preservation with simplified hyperosmolar hyperkalaemic perfusate. *Transplantation Proc* 3:612 1971.
45. Welch LT, Flanigan WJ: Letter to editor - Kidney preservation. *Lancet* 2: 1444, 1973.

46. Wu MS, Linke CA, Panner B, Roberts A, Cockett ATK: Early evaluation of renal function after prolonged hypothermic preservation. Invest Urol 11:154, 1973.
47. พิชัย บุญยรัตเวช,พร สติกพันธ์เวชชา, วิเชียร อินนาจิต, วิชัย สุภนรานนท์: การทดลองเก็บรักษาไตของสุนัขเพื่อใช้ในการผ่าตัดเปลี่ยนไต วารสารวิจัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 2:143, 2518.
48. พิชัย บุญยรัตเวช, พร สติกพันธ์เวชชา : รายงานฉบับสมบูรณ์ ทุนวิจัยรัชกาลที่หกสมโภช ปี 2515 เรื่อง การทดลองเก็บรักษาไตของสุนัขเพื่อใช้ในการผ่าตัดเปลี่ยนไต



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

46. Wu MS, Linke CA, Panner B, Roberts A, Cockett ATK: Early evaluation of renal function after prolonged hypothermic preservation. Invest Urol 11:154, 1973.
47. พิชัย บุญยรัตเวช,พร สติกพันธ์เวชชา, วิเชียร อินนาจิต, วิชัย สุภนรานนท์: การทดลองเก็บรักษาไตของสุนัขเพื่อใช้ในการผ่าตัดเปลี่ยนไต วารสารวิจัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 2:143, 2518.
48. พิชัย บุญยรัตเวช, พร สติกพันธ์เวชชา : รายงานฉบับสมบูรณ์ ทุนวิจัยรัชกาลที่หกสมโภช ปี 2515 เรื่อง การทดลองเก็บรักษาไตของสุนัขเพื่อใช้ในการผ่าตัดเปลี่ยนไต



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

กิติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ให้ทุนวิจัยรัชกาลที่ ๖ เมื่อก่อนปี
งบประมาณ 2518 สำหรับการวิจัยนี้

นางสาวพรพันธ์ อิงชุมโชค และนายพงษ์ศักดิ์ พันธุสิน นักวิทยาศาสตร์ประจำ
หน่วยไต แผนกอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ให้ความร่วมมือและร่วมแรง ในการทดลอง และ
ในการตรวจสอบสมรรถภาพของไต เป็นอย่างดียิ่ง

คุณสุภา ศุภวัชรกุล หัวหน้าพยาบาลห้องผ่าตัด และพยาบาลห้องผ่าตัดอีกหลายท่าน
ได้อำนวยความสะดวกในด้านการ เตรียม เครื่องมือผ่าตัด

ศาสตราจารย์ นายแพทย์ชฎิโย เพ็ญชาติ ใ้สนับสนุนให้กำลังใจ และอนุญาตให้
ใช้เครื่องมือบางชิ้น ห้องทดลองของหน่วยไต ตลอดจนจัดซื้ออุปกรณ์บางชิ้น และยา allopurinol

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์วิชัย โปษยจินดา ใ้กรุณาแนะนำ และอนุญาตให้ใช้
ห้องปฏิบัติการของหน่วย ไอโซโทปส์ ในการตรวจสอบสมรรถภาพของไตโดยวิธีไอโซโทปส์

สัตวแพทย์ ชวัญเย็น เลาสวัสดิ์ แห่งห้องปฏิบัติการองค์การ ส.ป.อ. ใ้กรุณาสละ
เวลามาให้คำแนะนำ และใ้การป้องกันโรคกลัวน้ำในสัตว์ทดลอง

อาจารย์ แพทย์หญิง วันดี วราวิทย์ แห่งแผนกกุมาร เวชศาสตร์ โรงพยาบาล
รามธิบดี ใ้อนุญาตใ้ใช้เครื่อง osmometer

บริษัท Hoechst จำกัด ใ้มอบยาฉีด Lasix (Furosemide) ใ้ใช้ทดลอง
อย่างเหลือเฟือ บริษัท วิทยาฯ จำกัด ใ้มอบ ยาฉีด Heparin ของ Leo ใ้ใช้ในการทดลอง
จำนวนมาก บริษัท บางกอกสวิส เทรคคิง จำกัด ใ้มอบ ยาฉีด Mannitol 20% และ บริษัท
Kyorin Pharmaceutical (Thailand) จำกัด ใ้มอบยาฉีด Mannitol S ใ้ใช้ในการ
ทดลอง

บทคัดย่อ

ผู้วิจัยทดสอบความสำคัญของส่วนประกอบและปัจจัยต่างๆในน้ำยา Collins C₃ ที่ใช้เก็บรักษาไตสุนัขไว้ที่อุณหภูมิ 0-4°C เป็นเวลา 22-24 ชั่วโมงหลังจาก perfuse ไตก่อนเก็บรักษาไว้ด้วยน้ำยาที่ทดสอบ โดยการเปรียบเทียบ creatinine clearance, urine output, para-aminohippurate clearance ที่เหลืออยู่ และ urinary lactic dehydrogenase ทั้งที่หลังต่อไตกลับเข้าไปในสัตว์ทดลองใหม่ เปรียบว่า การเอา magnesium sulphate ออกจากน้ำยา Collins C₃ แล้วรักษา osmolarity ของน้ำยานั้นด้วย glucose จะไม่ทำให้ผลของการเก็บรักษาไตเปลี่ยนแปลงไป ส่วนการทดสอบน้ำยา Collins C₃ ที่เพิ่ม osmolarity ให้สูงขึ้นโดยใช้ glucose เป็น 5% และ 10% ทำให้ไตทำงานไ้บ้าง แต่ประสิทธิภาพในการเก็บเลวลง เช่น เกี่ยวกับการเลิกใช้ glucose ในน้ำยากังกล่าว จึงแสดงว่า osmolarity เป็นปัจจัยสำคัญอย่างหนึ่งและน่าจะมีค่าของ osmolarity ที่เหมาะสมอยู่ระหว่าง 379 ถึง 430 mOsmole/L. ผู้วิจัยได้ทดสอบความสำคัญของ electrolytes ในน้ำยาที่ใช้เก็บรักษาไตด้วย และพบว่าเมื่อใช้น้ำยาที่มี sodium สูงเป็น extracellular fluid แต่เพิ่ม osmolarity ด้วย glucose เป็น 430 mOsmole/L ไตสามารถจะทำงานพอใช้ได้ (ในการวิจัยภาค 1 ด้วยทุนเดียวกันในปี 2515 เราได้แสดงว่า extracellular fluid คือ Lactated Ringer's solution ที่ไม่ได้เพิ่ม osmolarity ไม่สามารถจะเก็บไตได้เพียง 18 ชั่วโมง) และถึงแม้จะไม่ใช้ electrolytes เลย แต่เพิ่ม glucose เป็น 7.8% มี osmolarity = 430 mOsmole/L ไตก็ยังสามารทำงานพอใช้ได้ แต่ไม่ดีเท่าในกลุ่มที่ใช้ Collins C₃ ผลการทดลองนี้คัดค้านผลงานของ Collins ที่ให้ความสำคัญกับ magnesium sulphate แต่ชี้ให้เห็นว่า osmolarity ของน้ำยาเป็นปัจจัยที่สำคัญกว่า

ผู้วิจัยได้ทำการทดลองเกี่ยวกับผลของ warm ischaemic damage ต่อไต และการแก้โดยใช้ allopurinol นั้น เปรียบว่าไตที่ไม่ได้รับ allopurinol ก่อนมี warm ischaemia เป็นเวลา 1 ชั่วโมงแล้วเก็บรักษาด้วยน้ำยา Collins C₃ ที่อุณหภูมิ 0-4°C เป็นเวลา 22 ชั่วโมงนั้นไม่สามารถจะทำงานได้ ไตมี severe medullary haemorrhage อันถึง damage ต่อไต แต่ถ้าให้ allopurinol ก่อนได้รับ warm ischaemia ไตนั้นไม่มี medullary haemorrhage อย่างไรก็ตาม ไตทั้งสองพวกนี้ไม่อาจทำงานได้

ผู้วิจัยแนะว่าในการผ่าตัดในคนควรใช้น้ำยาเก็บรักษาไตที่มี potassium สูง ไม่เพิ่ม magnesium sulphate และเพิ่ม glucose จน osmolarity อยู่ประมาณ 379 ถึง 430 mOsmole/L. ส่วน allopurinol นั้นควรจะได้รับการศึกษาเพิ่มเติมก่อนใช้ในคน

The investigators also studied the effect of warm ischaemic damage to the kidney and its prevention with allopurinol, we found that the kidney, which had not received allopurinol before one hour of warm ischaemia and 22 hours of preservation with Collins C₃ solution could not function. The kidney showed severe medullary haemorrhage indicating high degree of damage. However, the kidneys which had received allopurinol before one hour of warm ischaemia and 22 hours of preservation with Collins C₃ solution did not show medullary haemorrhage. The kidneys did not function either.

Our work suggests that in human kidney transplantation the solution used for brief perfusion before hypothermic storage should contain high potassium, no magnesium sulphate, and more glucose to obtain an osmolarity of between 379 - 430 mOsmole/L. We have been unable to improve the function of kidneys which underwent a period of warm ischaemia before preservation by allopurinol pre-treatment, but the present studies indicated that allopurinol may minimize the effect of warm ischaemia and warranted further study before applying it in human.

สารบัญ

1	กิติกรรมประกาศ	(i)
2	บทคัดย่อภาษาไทย	(ii)
3	บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	(iii)
4	บทที่ 1 บทนำ	1
5	บทที่ 2 การสำรวจแนวความคิด	4
	- 2.1 นัยของ Collins	4
	- 2.2 ความสำคัญของ potassium	5
	- 2.3 ความสำคัญของ magnesium sulphate	6
	- 2.4 ความสำคัญของ osmolarity	6
	- 2.5 ผลของ warm ischaemia และหนทางแก้ไข allopurinol	8
6	บทที่ 3 วัตถุประสงค์ วิธีกร และผล	10
	- วัตถุประสงค์	10
	- วิธีกรและวิธีการ	10
	- ผลการทดลอง : ความสำคัญของ magnesium sulphate	15
	- ผลการทดลอง : ความสำคัญของ osmolarity	15
	- ผลการทดลอง : ความสำคัญของ electrolytes	27
	- ผลการทดลอง : ความสำคัญของ warm ischaemia	37
	- ผลการทดลอง : ผลของ allopurinol ต่อผลของ warm ischaemia	38
7	บทที่ 4 วิจารณ์ผล	40
	- ความสำคัญของ sulphate	41
	- ความสำคัญของ osmolarity	42
	- ความสำคัญของ electrolytes	43
	- ผลของ warm ischaemia	44

	- การแก้ของ warm ischaemia	ด้วย allopurinol	45
8	บทที่ 5	ข้อสรุป	46
9	บทที่ 6	ข้อเสนอแนะสำหรับผู้ที่จะมาทำวิจัยคือ	48
10	เอกสารอ้างอิง		49

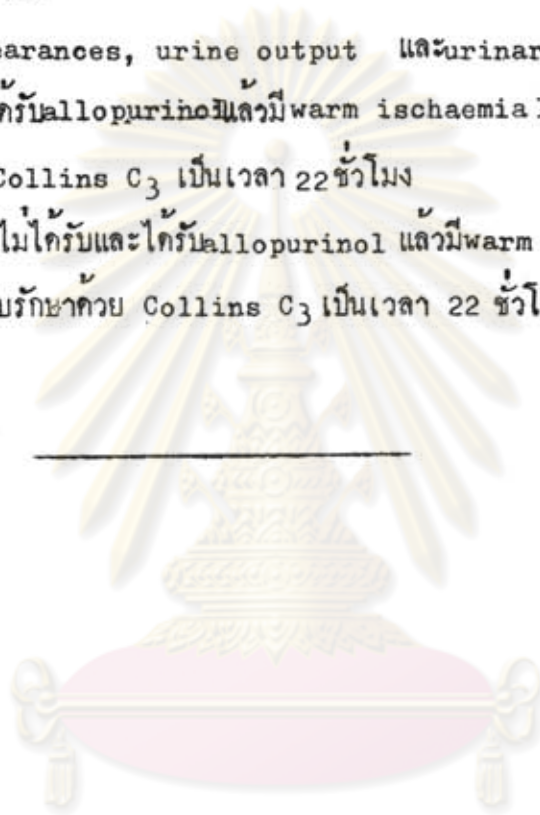
ตารางประกอบ

1	ส่วนประกอบของน้ำยา Collins		4
2	ส่วนประกอบของน้ำยาที่ทดลองในแต่ละกลุ่ม		12a
3	แสดงช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ในการทดลอง เก็บรักษาไต		14
4	เปรียบเทียบค่า mean creatinine clearance ก่อนและหลังเก็บรักษาไต		16 - 18
5	เปรียบเทียบค่า mean PAH and isotope hippuran clearance ก่อนและหลังเก็บรักษาไต		19 - 21
6	เปรียบเทียบค่า mean urinary output ก่อนและหลังเก็บรักษาไต และค่า urinary L.D.H. หลังเก็บรักษาไต		22 - 24
7	เปรียบเทียบค่า mean \pm S.D. ของ retained clearances, urine output, ค่า mean \pm S.D. ของ urinary L.D.H.		25 - 26, 28 - 30

รูปประกอบ

1	เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของ creatinine clearance ที่เหลืออยู่ (คิดเป็นร้อยละของ clearance เดิม) หลังจากเก็บรักษาไต	31
2	เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของ para-aminohippurate clearance ที่เหลืออยู่ (คิดเป็นร้อยละของ clearance เดิม) หลังจากเก็บรักษาไต	32
3	เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของ isotope hippuran clearance ที่เหลืออยู่ (คิดเป็นร้อยละของ clearance เดิม) หลังจากเก็บรักษาไต	33

- 4 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของ urine output (กิกเป็นร้อยละของ urine output เดิม) หลังจากเก็บรักษาไต 34
- 5 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของ urinary LDH (เป็น units/100 Gm. ของน้ำหนักไต) หลังจากเก็บรักษาไต 35
- 6 เปรียบเทียบ clearances, urine output และ urinary L.D.H. ในไตที่ไม่ได้รับ และ ได้รับ allopurinol แล้วมี warm ischaemia 1 ชั่วโมง ก่อนเก็บรักษาด้วยน้ำยา Collins C₃ เป็นเวลา 22 ชั่วโมง 36
- 7 รูปถ่ายของไตที่ไม่ได้รับและได้รับ allopurinol แล้วมี warm ischaemia 1 ชั่วโมงก่อนเก็บรักษาด้วย Collins C₃ เป็นเวลา 22 ชั่วโมง



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 1

บทนำ

การผ่าตัดเปลี่ยนไตเป็นการผ่าตัดเพื่อรักษา terminal renal failure และไต
พบจากการผ่าตัดทดลองมา เป็นการผ่าตัดเพื่อใช้ในผู้ป่วยจริง ๆ โดยลึกลับเมื่อไตไตจากญาติพี่น้องผู้-
ป่วยที่ยังมีชีวิตอยู่ และเนื้อไตเข้ากันได้ (37) อย่างไรก็ตาม ตาม transplant registry จะพบ
ว่าไตจากผู้บริจาคมีชีวิตอยู่ (living donor) นั้น มีน้อยกว่าไตจากผู้เสียชีวิตแล้ว

ในประเทศไทย การผ่าตัดเปลี่ยนไตได้ทำเป็นครั้งแรก เมื่อ มีนาคม 2515 (6) ตั้ง
แต่นั้นจนถึงเดือน กันยายน 2518 ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ได้ทำผ่าตัดไปรวม 17 ครั้ง ซึ่งได้ใช้ไต
จากผู้เสียชีวิตแล้ว 16 ครั้ง การที่มีการผ่าตัดเปลี่ยนไตแบบนี้เพราะมีจำนวนผู้ให้ไตไม่มาก ไตส่วน
ใหญ่ได้ในโรงพยาบาลจุฬาฯ เอง ในกรุงเทพมหานครมีโรงพยาบาลใหญ่ ๆ หลายแห่ง ซึ่งมี
potential donors อยู่ไม่ใช่น้อยจากอุบัติเหตุ แต่การนำไตจากโรงพยาบาลหนึ่งไปอีกโรงพยาบาล
หนึ่งยังไม่ค่อยทำบ่อยนัก เนื่องจากสาเหตุหลายประการ สาเหตุอย่างหนึ่งที่สำคัญ คือ เมื่อตัดไตออกจาก
ระบบหมุนเวียนโลหิตแล้ว ไตอยู่ได้อีกประมาณเพียง 1 ชั่วโมง (39) โดยสามารถจะกลับฟื้นสมรรถภาพ
ได้อีก ถ้าใช้ชุดหมุนเวียนอย่างเร็วมาช่วยหลังจากล้างหลอดเลือดไตด้วยยา physiologic (คือ
Lactated Ringer's solution) แล้วจะอยู่ได้ไม่เกิน 6 ชั่วโมง หลังจากนั้นแล้วไตจะ
เสื่อมสมรรถภาพจนไม่สามารถจะใช้การได้อีก (28)

การเก็บรักษาไตไว้ไม่ให้เสื่อมสมรรถภาพ หรือเสื่อมไปเล็กน้อยที่สุดนั้นจะมีประโยชน์ในแง่
ปฏิบัติโดยที่

1. ทำให้เตรียมผู้รับไตได้ดียิ่งขึ้น เพราะมีเวลามากขึ้น
2. ทำให้หาผู้รับไตที่เหมาะสมที่สุดได้โดยวิธีทาง immunology
3. ทำให้สามารถนำไตจากโรงพยาบาลหนึ่งไปหาผู้รับไตที่เหมาะสมที่สุดได้
4. ทำให้มีเวลาพอที่จะทำการตรวจพบบริจาคไตโดยละเอียด เพื่อจะได้ไม่ใส่ไตเข้า
จากผู้บริจาคที่เป็นโรครุนแรง หรือโรคเรื้อรังเรื้อรังที่ไม่ทราบแน่ชัด
5. ทำให้ผู้บริจาคไตเป็นผู้บริจาคนิรนาม ป้องกันการติดคามรบกวนผู้รับไตจากผู้
บริจาคไต เพื่อเรียกร้องค่าตอบแทน หรืออื่น ๆ
6. ทำให้สามารถตรวจสอบสมรรถภาพของไตได้ดี เป็นก่อนจะใส่เข้าไปในผู้รับไต นอกจากนี้
จะได้ทราบว่าไตนั้นมีพยาธิสภาพอยู่หรือไม่

7. อาจจะทำให้สามารถเปลี่ยนภูมิคุ้มกันทางร่างกายของผู้รับไตให้ยอมรับไตที่ไถ่มานั้น (induce tolerance) โดยวิธีการทาง immunology

8. ข้อนี้น่าจะเกี่ยวข้องกับการยาคัดเปลี่ยนไต แต่ใช้วิธีการเก็บรักษาไต เก็บเครื่องสนับสนุนการนำขจัดไตบางอย่าง ซึ่งจะทำให้ไตงายขึ้น ถ้าไตคัดไตออกมาแล้วใส่ยาพิษสาร เช่น นิวหรืออะเร็ง เสียก่อน แล้วใส่กลับเข้าในผู้ป่วยคนเดิม (32) (36)

9. ในกรณีทำวิธีที่ประสิทธิภาพลัวิ่ง ๆ ทำให้สามารถตั้งคลังไต (Kidney bank) ขึ้นมาไต ผ่านลงเกี่ยวกับการตั้งคลังเลือด (Blood bank) ทำให้มีไตใหญ่กว่าที่ของการไหลลงเวลาหรือเกือบคลอเวลา

ในการเก็บรักษาไตที่มีหลักอยู่ 2 วิธี คือ

1. ลดหรือหยุด metabolism ของไตเพื่อเก็บพลังงานไว้ และเพื่อป้องกันอันตรายต่อ cells ของไต จาก metabolic waste products เช่น ammonia วิธีนี้ได้แก่การใช้ hypothermia หรือแม้ freezing และการใช้ metabolic inhibitor บางอย่างเช่น magnesium, Chlorpromazine

2. สนับสนุน metabolism ของไต ให้ดำเนินต่อไปได้ด้วยการใช้ O₂ และอาหารแก่ไตหรือที่ตรงหน้าของเสียออกจากไตด้วย

ในทางปฏิบัติวิธีที่ใดอยู่ มี

1. การใช้ hypothermia หลังจากล้างหลอดเลือดไตออกด้วยยาบางชนิด
2. การใช้ pump นำเอา O₂ และอาหารแก่ไต ซึ่งเป็นวิธีที่ยอมรับกันทั่วไป ผลการต่างก็ (7) สามารถเก็บไตได้ถึง 36 ชั่วโมง (19) ในขณะนั้นไตว่าวิธีการใหม่ ๆ นำมาใช้ในหลักนี้โดยใช้ pulsatile หรือ non-pulsatile pumps (1) (27) และไตเปลี่ยนน้ำมาที่ไตหลายอย่าง เช่น cryoprecipitated plasma, (29) albumin, (1) Collins solution (10) และอื่น ๆ

3. การทำให้ไตแข็งด้วยอุณหภูมิที่ต่ำมาก เช่น -196° C ซึ่งที่อุณหภูมิต่ำนี้หยุด metabolism ของไตได้หมด และเชื่อว่า จะเก็บไตนานเท่าไรก็ได้ และละนึ่งยังมีหลายอย่าง เช่น cells ของไตที่ถูกทำลายโดยความแรงในขณะที่ทำให้ลุ่มขึ้นมา ในอนาคตอันใกล้คงมีมากที่จะแสดงให้เห็นค่าของชนิดหาอันนี้ได้ อย่างไรก็ตามในขณะนี้เอง เห็นว่า วิธีนี้อาจเป็นคำตอบสำหรับการเก็บรักษาไตเพื่อใช้ยาคัด (24) สามารถทำให้นำไตจากประเทศหนึ่งไปตั้งประเทศหนึ่งที่อยู่ทางไกลกันได้

ผู้วิจัยได้สนใจในการเก็บรักษาไตโดยวิธีแรก เพราะเห็นว่า เป็นวิธีที่เสียค่าใช้จ่ายน้อย ไม่ต้องเตรียมการล่วงหน้า และสะดวกแก่การขนย้ายไต ในการวิจัยด้วยเทคนิคอิเล็กตรอนไมโครสโคป 2515⁽⁴⁷⁾ ผู้วิจัยได้ยื่นต้นผลงานของ Collins⁽¹¹⁾ และ ผู้อื่น^{(18) (23) (26) (44) (46)} โดยแสดงให้เห็นว่าในการใส่น้ำยาล้างหลอดเลือดของไตสุนัขนั้น ถ้าใช้ Collins C₃ solution ที่มีส่วนประกอบคล้าย intracellular fluid (คือมี potassium ในจำนวนมาก) จะได้ออกดีกว่าการใช้ Lactated Ringer's solution ที่มีส่วนประกอบคล้าย extracellular fluid

อย่างไรก็ตามน้ำยาของ Collins นั้น ยังไม่ใช่น้ำยาที่ใสสะอาด เพราะเมื่อตั้งทิ้งไว้จะเกิดตะกอน^{(10) (45)} Collins⁽¹²⁾ ได้แก้ไขและนำให้กรองน้ำยาด้วย sintered glass filter ขนาด 5 ไมครอน นอกเหนือจากนี้ Collins เอง ก็ยังมีคิดว่า ส่วนประกอบของน้ำยานี้จะเพิ่มประสิทธิภาพเพื่อเฉพาะพอ⁽¹¹⁾ ผลงานของผู้วิจัยผู้อื่น^{(4) (35) (44)} ได้ปรับปรุงเปลี่ยนแปลงสูตรของน้ำยานี้ตลอดจนก็แสดงให้เห็นว่าได้ออกดีกว่า ผู้วิจัยจึงต้องการจะหาวิธีทำให้น้ำยานี้สามารถขึ้นไตของขานานกว่าวิธีอื่นได้สำเร็จในการทำไตด้วยหลอดเลือดไต และ เก็บรักษาไต มีจุดมุ่งหมายในการเก็บรักษาไต



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การสำรวจแนวความคิด

2.1 น้ำยาของ Collins

Collins⁽¹¹⁾ ในปี 1960 ได้พิมพ์ผลงานการทดลองเก็บรักษาไตของสุนัขโดยวิธีข้าง ๆ หมายความว่า surface cooling อย่างเดียวสามารถเก็บไตไว้ได้ 16 ชั่วโมง โดยเสียสมรรถภาพไปเล็กน้อย แต่ถ้าใช้ mannitol ก่อนตัดไตออกจะไยผลดีขึ้น แต่ถ้าใช้ปลอมน้ำยาเป็นไอในขณะเข้าหรือคัดเลือกแดงของไตก่อนแล้วทศกรเก็บรักษาไตไว้ 16 - 24 ชั่วโมง ในอุดมคติค่าพบว่า solution A ประกอบด้วย Ringer's lactate 2 ส่วน plasma 1ส่วน ไม่สามารถจะเก็บไตไว้ได้ถึง 24 ชั่วโมง (สุนัขตาย 3 ตัว จาก 4 ตัว ตัวที่ไม่ตายก็มี serum creatinine สูงกว่าปกติ อันแสดงถึงการเสื่อมสมรรถภาพของไต) ถ้าใช้ Solution B ประกอบด้วย 10% Dextrose 1ส่วน กับ 1.3% NaHCO₃ 1ส่วน หรือประกอบด้วย 10% Dextrose 1ส่วน กับ 1.7% KHCO₃ 1ส่วน ก็โดยผลไม่ต่างกัน เมื่อ Collins เปลี่ยนสูตรน้ำยาไปเป็นส่วนประกอบคล้าย intracellular fluid เรียกว่าน้ำยา Solution C พบว่าโดยผลดี โดยเฉพาะเมื่อไตได้รับปรุงเต็มส่วนประกอบของน้ำยาจนได้ Solution C₁, C₂, C₃ และ C₄ ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1

C ₁	C ₂	C ₃	C ₄		Gm/Lt
X	X	X	X	KH ₂ PO ₄	2.05
X	X	X	X	K ₂ HPO ₄ · 3H ₂ O	9.7
X	X	X	X	KCL	1.12
X	X	X	X	NaHCO ₃	0.84
		X	X	Procaine	0.16
X	X	X	X	Heparin 5,000 U/L	
			X	Phenoxybenzamine	0.025
	X	X	X	Glucose	25.0
X	X	X	X	MgSO ₄ · 7H ₂ O	7.38

น้ำยา C₁ นั้น มี glucose และ Collins พบว่าทำให้ไตขม แต่เมื่อเติม glucose เป็นน้ำยา C₂ ไตไม่ขม นอกจากนั้นผลการทดลองครั้งถัดมาเติม Procaine (=C₃) obenoxy benzamine (=C₄) โดยน้ำยา C₄ นี้ Collins ได้ทดลองเก็บรักษาไตไว้ได้ถึง 30 ชั่วโมงในสุนัข 3 ตัว

Collins ไม่เห็นด้วยกับน้ำยา C ที่กล่าวมา B หรือ A ก็เพราะน้ำยา C มี potassium และ magnesium สูงใกล้เคียงกับ intracellular fluid ทำให้สามารถป้องกันการสูญเสียของ potassium และ magnesium ออกจาก cell ที่เกี่ยวพันกับการรักษาไตได้ Collins เห็นว่าข้อดีที่มีค่านี้ active transport mechanism ของ Cells ที่ปกคลุมไตในการทำให้ ionic concentration ของทั้ง 2 ข้างของ cell membrane ไม่เท่ากันกับภายนอก

2.2 ความสำคัญของ Potassium

ก่อนหน้านั้น Keele⁽⁴¹⁾ ได้พบว่าในการทดลองในหนู ถ้า perfuse ไตของหนูด้วยสารละลาย normal saline solution ที่ 0.3% เป็นเวลา 3 ชั่วโมง พบว่าเมื่อไตสูญเสีย potassium ไปอย่างรวดเร็ว โดยเสียไปประมาณ 50% ภายใน 1/2 ชั่วโมง และเสียไปถึง 60% ในเวลา 3 ชั่วโมง นอกจากนั้น magnesium ก็เสียไป 10% เมื่อครบ 3 ชั่วโมง Keeler ได้ทดลองเก็บสุนัขโดย perfuse ไตตลอดเวลา 3 ชั่วโมง ด้วยน้ำยาต่าง ๆ พบว่าถ้าใช้น้ำยาที่มี potassium สูงถึง 150 mEq/L และ magnesium 50 mEq/L ปรากฏว่าไตล้มเหลว แต่เมื่อ perfuse ด้วยน้ำยา Tyrode (ซึ่งสารประกอบคล้าย extracellular fluid คือมี sodium สูง) เป็นเวลา 3 ชั่วโมงนี้ไม่สามารถจะทำงานได้อีก เป็นที่น่าสังเกตว่าในการทดลองของ Keeler นั้นได้สุนัขครบ คือ กลุ่มละ 1 - 2 ตัว เท่านั้น นอกจากนั้นน้ำยาของ Keeler ไม่ได้มีส่วนผสมของ glucose อนุกรม

งานของ Collins ได้เป็นรู้อย่างแพร่หลาย มีผู้ทดลองโดยนำยาสูตรคล้ายกันโดยมีค่าเช่นกับอีกหลายคน (18) (23) (26) (44) (46)

คณะผู้วิจัยได้ทดลองในสุนัข⁽⁴⁷⁾ พบว่าในการเก็บไตสุนัขไว้ด้วยน้ำยา Collins C₃ นี้ ถ้าเก็บไว้ 18 ชั่วโมง จะไม่มีความแตกต่างของสมรรถภาพของไต (หมายถึง creatinine clearance และ para-aminobipurate clearance) ในกลุ่มเก็บไตซึ่งใช้เป็น controls (คือ ตัดไตมาถอดทันทีไปเลยโดยไม่ได้อะไรไว้ 18 ชั่วโมง)

2.3 ความสำคัญของ Magnesium sulphate

อย่างไรก็ตามมี ผู้ทำการทดลองอื่นที่ไม่สามารถจะเป็นแบบของ Collins ได้⁽⁸⁾ (35) (39) (45) ซึ่งสันนิษฐานว่า เกิดจากมีการลดระดับขึ้นในน้ำยาหลังจากเติม magnesium sulphate⁽³⁵⁾ (45) หรืออาจเกิดจากพิษของ magnesium sulphate โดยตรงก็ได้⁽⁸⁾ ผู้วิจัยคนอื่น⁽⁴⁴⁾ ได้ทดลองไม่ใช้ magnesium sulphate ก็ได้ผลดีเช่นกัน เหตุผลในการเติม magnesium sulphate ลงไปนั้น Collins ทำการทำให้มีน้ำยามีส่วนประกอบด้วย intracellular fluid Watkins คิดว่า magnesium sulphate ใน intracellular fluid ที่เห็นเป็นเพียงส่วนประกอบของ enzyme ใน cells ไม่ใช้ free magnesium ที่จะเข้าหรือออก cells ได้โดยง่าย⁽⁴⁴⁾ เหตุผลอีกอย่างหนึ่งที่ใช้ magnesium sulphate ก็เพราะ magnesium มีคุณสมบัติเป็น metabolic inhibitor ฉะนั้น magnesium sulphate เป็นผลเสียในน้ำจะมากขึ้น ซึ่งถ้าไม่ใช้ก็จะทำให้ น้ำยานี้แพร่กระจายขึ้นด้วย

เนื่องจากเหตุผลดังกล่าวจึงทำให้หาเหตุผลหาความสำคัญของ magnesium sulphate ใน Collins solution

2.4 ความสำคัญของ osmolarity

ปัจจัยที่นอกเหนือจาก magnesium ในการทำให้น้ำยา Collins ใช้ได้หรือไม่ได้ควรมี osmolarity ของน้ำยา เมื่อ Collins เริ่มทำการทดลองความเข้มข้น C_1 ซึ่งใช้ glucose⁽¹¹⁾ และมี osmolarity ประมาณ 190 mOsm/L ในขณะที่ทำงานโดยบัง โดยไม่ต่างจากการใช้ surface cooling ตามปกติแล้ว แต่ความเข้มข้น C_2 ซึ่ง Collins ใช้ glucose ลงไปมีน้ำยา C_1 นั้น พบว่า ถ้าทดลองเก็บไตไว้ 24 ชั่วโมง ผลจะดีกว่าการใช้ surface cooling ตามปกติได้

เพื่อที่จะเข้าใจความสำคัญของ osmolarity ในการเก็บรักษา cells ที่ขาด metabolism ต้องเข้าใจสรีรวิทยาของ cells ที่ไม่ปกติ กับ cells ที่ขาด metabolism (เช่น cells ที่ขาดเลือดมาเลี้ยงเหมือน cells ของไตที่ขาดออกมาแล้ว) โดยเฉพาะเกี่ยวกับการควบคุม intracellular fluid เรื่องนี้ได้วิจารณ์ไว้ และสนับสนุนโดยการทดลองด้วยไตของ zebra pig⁽²⁵⁾ โดยปกติ ๆ ก็คือ ในภาวะปกติ intracellular fluid กับ extracellular fluid มีออสโมลิตีที่ใกล้เคียงกันโดยเยื่อหุ้มของ cell membrane ด้วยจำนวนประจุที่ตรงกัน โดยอาศัยพลังงานจาก metabolism ทำให้ "sodium pump" ทำงาน เพื่อจะผลัก sodium ออกนอก cells ซึ่งจะ

ทำให้หน้าไม่ถูกดูดเข้ามาใน cells ด้วยแรง osmotic pressure ซึ่งเกิดจาก proteins และ organic phosphates ใน cells แต่ในภาวะที่ cells ขาดพลังงานจาก metabolism, "sodium pump" ก็จะไม่ทำงาน sodium จึงเข้ามาอยู่ใน cells, chloride ก็ตามเข้ามาใน cells ด้วย ส่วน potassium ก็จะถูกขับออกจาก cells อย่างไรก็ดีตามปริมาณของ sodium และ chloride ที่เข้าไปใน cells จะต้องมีมากกว่าปริมาณของ potassium ทำให้หน้าตามเข้ามาอยู่ใน cells มากขึ้น และ cells ก็ตาย สาเหตุนี้จะเกิดขึ้นในภาวะปกติได้หรือไม่ ถ้า cells ยังไม่ตาย และมีพลังงานอยู่ใน cells ใหม่อีก

ในการทดลองโดย Sacks (16) พบว่า ถ้าทำให้ไตเกิด ischaemia 60 - 180 นาที เวลาเลือดกลับไหลเวียนไตใหม่จะเกิด 'no flow' phenomenon คือไตไม่สามารถขับน้ำสภาวะออกมาได้ อีกหนึ่งเพราะภาวะ ischaemia ทำให้ cells ขวม และถ้า cells ขวมก็จะบวมและเกิดเลือดออก ๆ ทำให้ไตเกิดไม่ทำงาน cells ไตก็เกิด ischaemia มากขึ้น พลังงานจาก metabolism จึงไม่เกิดขึ้นใน cells ทำให้ "sodium pump" ไม่ทำงาน ปรากฏการณ์นี้จะเกิดขึ้นได้โดยการได้ hyperosmotic solution เช่น mannitol ซึ่งจะทำให้ cells ขวม

ในการทดลองเกี่ยวกับภาวะไตของ Sacks โค้ดักแปลงน้ำของ Collins ได้งานโดยไม่เติม glucose และ magnesium sulphate แต่เติม mannitol ทดแทนที่ osmolarity ของน้ำยาได้ 410 - 430 mOsm/L พบว่าไตปกติ เก็บไตได้ถึง 48 - 72 ชั่วโมง (35)

โดยการพิจารณาจำนวนของ sodium, potassium, chloride และน้ำใน cells ของไตซึ่ง perfuse ไตที่หั่นตามยาวส่วนความยาวปกติต่าง ๆ ที่ของมี 4 ข. Aquapella และของมี 4 ข. (4) ถ้าใช้ปริมาณที่เป็น extracellular solution, cells จำนวน และระดับปริมาณ sodium และ chloride ใน cells เหล่านี้ ที่ปริมาณของ potassium สูง ปรากฏการณ์ที่ cells ขวมจะป้องกันได้โดยเติม glucose ลงในน้ำ extracellular solution และถ้าเติมสารละลายในปริมาณของ sodium, chloride และ potassium สูง เมื่อ perfuse จะทำให้ potassium สูง และ osmolarity สูง และควรจะมี sulphate เป็น anion อีกด้วย การศึกษาเหล่านี้ใช้ potassium sulphate และ potassium phosphate และเติมปริมาณของ glucose อีกด้วย

ความเห็นของนักวิจัยไตในญี่ปุ่น (15) ว่าการขยายขนาดการเปลี่ยนแปลงโดยปริมาณของ potassium ใน cells นั้น ไม่ใช่สิ่งที่จำกัดเท่าใดนัก ถึงแม้ว่าเซลล์มีค่า cells จะเปลี่ยน

ของ phosphates ถึงกล่าวคงที่อยู่ ถ้าให้ allopurinol เชื่อกัน เป็นที่ขึ้นว่าระดับ ADP, GDP และ AMP นี้เกี่ยวข้องกับพลังงานที่ไว้ใน cells ที่เกี่ยวข้องกับ ATP, ADP และ AMP ส่วนซึ่งจาก ischaemia แล้วจะอยู่ในใจ⁽⁹⁾ เนื่องจากนั้นคือใช้ allopurinol รวมกับวิธีใดวิธีหนึ่งในการเก็บรักษาไต และพบว่าสามารถป้องกันผลเสียหายของ warm ischaemia ได้^{(31) (41) (42)} และยังไม่มีวิธีอื่นร่วมกับวิธีเก็บรักษาไต ตามแบบของ Collins เลย

จึงเห็นที่กล่าวกันว่า ในกรณี warm ischaemia กับเก็บรักษาไตด้วยวิธีของ Collins นี้ ถ้าให้ allopurinol ก่อนจะช่วยในไตด้วยหรือไม่



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 3

วัตถุประสงค์ วัตถุประสงค์ วิธีการ และ ผล

การทำการศึกษาทดลองครั้งนี้เป็นการทำสืบเนื่องจากการทดลองที่ได้รับทุนวิจัยจาก สกสว. ปี 2515 โดยมีวัตถุประสงค์ ดังนี้

1. ทดสอบความสำคัญของ magnesium sulphate ในน้ำยา Collins
2. ทดสอบความสำคัญของ osmolarity ในน้ำยา Collins
3. ทดสอบความสำคัญของ electrolytes ในน้ำยา
4. ผลของ initial warm ischaemia ต่อสมรรถภาพของไต
5. ผลของ allopurinol ในการพยายามที่จะแก้อาการของ initial warm ischaemic

วัตถุประสงค์และวิธีการใช้ adult dogs ในอาสาสมัครคน Thiopentone ให้ intravenous fluid ด้วยจำนวน 5% dextrose in water และ normal saline เท่า ๆ กัน 1500 - 2000 ตลอดการทดลองแต่ละครั้ง ก่อนการเก็บรักษาไตโดยทำหลังเส้นโดย midline incision, ทำหน้าไต และสอดท่อปัสสาวะ ขนาด 5F เข้าไปหลังไตจนถึง pelvis ของไตทันที เพื่อเก็บตัวอย่างไตตรวจหา endogenous creatinine clearance, paraaminobipurate clearance, จำนวน urine flow ในช่วง 10 นาที รวม 5 ครั้ง ไตจะเปลี่ยนเป็น Baseline แล้วฉีดด้วย 20% mannitol 50 ml โดยเร็วจนหมดแล้ว จึงตัดไตออก ซึ่งนำท่อนไตความยาว perfuse ด้วย น้ำยาทดลอง การ perfuse ท่อนไตโดยสอดสายเข้าหลอดเลือด ในน้ำยาทั้งสองมาวางท่อนไตในแนวตั้งสูงกว่า ไตประมาณ 150 cm สายนำเลือดสอดเข้าด้วย cannula แล้วสอดเข้าไปใต้รูใน renal artery ประกอบใช้น้ำยาไหลเข้าขั้วไต จนกระทั่งน้ำออกจากรูจาก vein ใต้ ไตโดยนำขั้วไตมาประมาณ 200 ม.ล. แล้วจึงจับขั้วไตไปไว้ในน้ำยาในภาชนะปิด และไว้ในภาชนะปิดอีกใบหนึ่ง ซึ่งใช้กันซึ่งมี sterile ภาชนะทั้งหมัดนี้ใส่ไว้ใน picnic type ice box ที่ทำขึ้น เพื่อรักษาอุณหภูมิ ไตประมาณ 0 - 4° C

เมื่อครบเวลา 22 ชั่วโมง ที่ต้องการเก็บรักษาไตไว้ คั้นน้ำไตนี้มาคั้นลงในสุญญากาศ แล้วนำคั้นสุญญากาศเก็บอยู่ในสภาวะที่อุณหภูมิไม่ต่ำกว่า 0° C เก็บในสุญญากาศไว้หนึ่ง (โดยที่เวลาปฏิกริยา redox-tion จะไม่เกิดภายใน 1 - 2 ชั่วโมงแรก) การกลั่นไตทำโดยเก็บ renal artery เข้ากับ femoral artery ส่วน renal vein นั้นตัดโดยสอดหลอด silastic เส้น ๓ เข้าใน renal

vein ข้างหนึ่ง อีกข้างหนึ่งเข้าไป femoral vein แล้วฉีด Heparin 1 mg/kg และ Furosemide 40mg เข้าทางเส้นเลือด เมื่อไตกลับทำงานปกติก็เริ่มตรวจหา clearances, urine flow และตรวจหา urinary lactic dehydrogenase ด้วยอีก 50-60 นาที ในกรณีที่ไตคู่ซ้ายทั้งสองไตถูก ureters ของสุนัขตัวที่ระลอก ในการทดลองบางครั้งได้ตัดไตสุนัขตัวแรก ออก ทั้ง 2 ข้าง และใช้กับสุนัขตัวที่สองทั้ง 2 ข้าง ทำโดยระยะเวลาการทดลองได้

ไตสุนัขแบ่งออกเป็น 10 พวก

1. ไตน้ำยา Collins C₃ solution
2. ไตน้ำยา Collins C₃ solution ที่ไม่เติม magnesium sulphate แต่เติม 50% glucose ลงไปเป็นจำนวน เท่า เท่ากัน เพื่อรักษา osmolarity
3. ไตน้ำยา Collins C₃ solution ที่ไม่เติมปริมาณ glucose เป็น 2 เท่า
4. เหมือนข้อ 3 แต่ไม่เติม magnesium sulphate (ไม่ได้เติม 50% glucose แทนเหมือนข้อ 2 เพราะ osmolarity สูงอยู่แล้ว)
5. ไต Collins C₃ ที่เติมปริมาณ glucose จนเป็น 4 เท่า และเติม magnesium sulphate
6. ไตน้ำยา extracellular ที่มี sodium สูง แต่ glucose ลดลงทำให้ osmolarity สูงประมาณ 430 mOsm/L
7. ไตน้ำยา glucose 7.8% ที่มี osmolarity ประมาณ 430 mOsm/L
8. ไตน้ำยา glucose 10% มี osmolarity ประมาณ 555.5 mOsm/L
9. ไตน้ำยา Collins C₃ ที่ไม่เติม glucose 1% (osmolarity 392 mOsm/L)
10. Allopurinol experiment
 - ก. ฉีดตัดไตสุนัขให้ Heparin 1 mg/kg แล้วตัดไตทิ้งไว้ในช่องท้องเป็นเวลา 1 ชั่วโมง ก่อน perfuse ด้วย Collins C₃ solution แล้วเก็บไว้ 24 ชั่วโมง ที่ 0-4°C
 - ข. ทำเหมือน ก. แต่ใช้ sodium allopurinol ฉายเข้าเส้นเลือดเป็นเวลา 30 นาที ก่อนให้ Heparin หลังจากทิ้งไว้ในช่องท้องเป็นเวลา 1 ชั่วโมง ก่อน perfuse ด้วย Collins C₃ solution แล้วเก็บไว้ 24 ชั่วโมง ที่ 0-4°C

ในน้ำยาทุกการทดลองได้เติม Heparin 5,000 units และ Xylocaine 100 mg ต่อหน้ายา 500 ml.

ตารางที่ 2 แสดงปริมาณ และ osmolarity ของน้ำยาในแต่ละการทดลอง
น้ำยา Collins C₃ solution ทำไว้โดยผสม 4 ส่วนแรก (KH_2PO_4 , $\text{K}_2\text{HPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, KC และ NaHCO_3) ใน pyrogen-free distilled water ให้ได้ความเข้มข้นมากกว่าในสูตรเดิม 10 เท่า (เวลาใช้จะผสมน้ำ หรือน้ำกลั่นอีก 9 ส่วน จะได้อัตราความเข้มข้นเหมือนสูตรเดิม) เสร็จแล้วกรองผ่าน millipore filter ขนาด 0.22 ไมครอน บรรจุใน ampoule เข็มกลัดขนาด 20 ม.ล. แล้วนำไป autoclave เก็บไว้จนถึงเวลาใช้

เมื่อจะใช้กรองผ่าน millipore filter ขนาด 0.22 ไมครอน อีกครั้งหนึ่งผสมเข้าในน้ำ glucose หรือน้ำกลั่นแช่เย็น (แล้วแต่ว่าในการทดลองนั้นต้องการอะไร และปริมาณ glucose เท่าไร) เสร็จแล้วจึงเติม Heparin และ Xylocaine กับ 50% magnesium sulphate ตามต้องการ ในกรณีที่ไม่ใช้ magnesium sulphate แต่เพิ่ม glucose แทนเป็นจำนวน millimole เท่ากันนั้นก็เติม 50% glucose จนได้ปริมาณที่ต้องการ

น้ำยา sodium allopurinol เตรียมจากใส่ผง allopurinol 1 gm into 5% dextrose in water จำนวนเล็กน้อย ค่อย ๆ เติม saturated sodium hydroxide ลงในส่วนผสมช้า ๆ พร้อมกับคนจนผง allopurinol ละลายหมด (ใช้ sodium hydroxide เพียงน้อยกว่า 1 ml เท่านั้น) เสร็จแล้วจึงเติม 5% dextrose in water ลงไป จนได้ปริมาณ 100 ml (1 ml มี 10 mg) ฆ่าเชื้อด้วยการกรองผ่าน millipore filter ขนาด 0.22 micron

การตรวจหา clearances ต่าง ๆ นั้น ให้เก็บปัสสาวะเป็นเวลา 10 นาที รวม 5 ครั้ง (เมื่อ urine flow มากกว่า 1 ml/min) จะะเลือกทั้งเวลาของ 10 นาที รวม 5 ครั้ง เช่นกัน สำหรับ endogenous creatinine clearance นั้น เมื่อได้หาค่า urine และ plasma creatinine และ จำนวนปัสสาวะที่ขับออกมาในช่วง 10 นาที แล้ว ก็คำนวณหา creatinine clearance โดยเทียบกับน้ำหนักของไตข้างนั้นด้วย ให้หน่วยเป็น ml/100 Gm ของน้ำหนักไต/min

ส่วน para-aminohippurate clearance (PAH clearance) นั้นหาโดยเริ่มที่ PAH จำนวน 200 mg. ฆ่าเส้นเลือดดำแล้วตามด้วยการ infuse น้ำยา PAH ใน 5% dextrose water อีก 30 นาที ด้วยเครื่อง Harvard pump ซึ่งจะทำให้ได้ปริมาณยาที่ฉีดเข้าสุนัขในอัตราที่ค่อนข้างจะแน่นอน คำนวณทำให้ plasma PAH มีค่าเกือบจะคงที่ตลอดช่วงการทดลอง และมีค่าอยู่ใน

ตารางที่ ๒
ส่วนประกอบของน้ำยาในแต่ละกลุ่ม

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Gm/L	Gm/L	Gm/L	Gm/L	Gm/L	Gm/L	Gm/L	Gm/L	Gm/L	Gm/L
KH_2PO_4	2.05	2.05	2.05	2.05	2.05	-	-	-	2.05	2.05
$\text{K}_2\text{HPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	9.70	9.70	9.70	9.70	9.70	-	-	-	9.70	9.70
KCL	1.12	1.12	1.12	1.12	1.12	-	-	-	1.12	1.12
NaHCO_3	0.84	0.84	0.84	0.84	0.84	3.75	-	-	0.84	0.84
NaCL	-	-	-	-	-	6.0	-	-	-	-
$\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	7.38	-	7.38	-	-	-	-	-	7.38	7.38
Glucose	25.00	35.80	50.00	50.00	100.00	25.00	78.00	100.00	-	25.00
	mM/L	mM/L	mM/L	mM/L	mM/L	mM/L	mM/L	mM/L	mM/L	mM/L
K	115	115	115	115	115	-	-	-	115	115
Na	10	10	10	10	10	147	-	-	10	10
Mg	30	-	30	-	-	-	-	-	30	30
SO_4	30	-	30	-	-	-	-	-	30	30
CL	15	15	15	15	15	102	-	-	15	15
HCO_3	10	10	10	10	10	45	-	-	10	10
HPO_4	42	42	42	42	42	-	-	-	42	42
H_2PO_4	15	15	15	15	15	-	-	-	15	15
Glucose	139	199	278	278	566	139	433	556	-	139
Estimated Osmolarity	379*	379*	520*	460*	798*	433	433	556	242*	379*

หมายเหตุ ก) น้ำยาทุกการทดลองเติม Heparin 5000 units และ Xylocaine 100 mg. ต่อน้ำยา 500 มล.
ข) การทดลองที่สิบเป็น การทดลองเรื่อง Allopurinol และ เพิ่ม warm ischaemic time ใช้น้ำยา C_3
* ไม่เท่ากับผลบวกเพราะ KH_2PO_4 และ K_2HPO_4 เป็น buffer ไม่โคแสดงตัวเป็นโมเลกุลอิสระทั้งหมด.

ระหว่าง 2-5 mg% การคำนวณ clearance ก็คล้ายกับข้างบนคือห้เทียบกับน้ำหนักของไตข้างนั้น หน่วยเป็น ml/100 Gm/min.

ค่า PAH clearance นี้ได้นำด้วยวิธี isotope ด้วย ฟังก์ชันโดยผสม radioisotope hippuran เข้าในน้ำยา PAH ที่ infuse เมื่อหาค่าของ activity ของ hippuran ในเลือด และปัสสาวะแล้วก็คำนวณหา clearance ออกมาด้วยวิธีเดียวกัน เทียบกับน้ำหนักไต หน่วยเป็น ml/100 Gm/min.

ค่า urine flow นั้นได้จากค่าเฉลี่ยของปริมาณเป็น ml/10 minutes โดยเฉลี่ยจาก 5 ครั้งที่เกิดขึ้นปัสสาวะ ในกรณีที่ urine flow ไม่คืนหลังจากทำ transplantation จำเป็นต้องเก็บปัสสาวะในแต่ละช่วงนานกว่า 10 นาที ก็ใช้ค่าเฉลี่ยหาค่าเป็น ml/10 minutes เหมือนกัน

ค่าของ urinary lactic dehydrogenase (LDH) หาจากปัสสาวะที่เก็บก้อนที่หลัง จาก transplantation หน่วยเป็น international units คือ 100 Gm. ของน้ำหนักไต

เราจำเป็นต้องทำการทดลองบางอย่างอันเพราะมีการผิดพลาดทางเทคนิคที่เห็นได้ชัด เช่น การอ่านเส้นเลือดไม้ตี หรือค่า clearances แหว่งมากไป (จากการคำนวณ standard deviation และ co-efficient of variation ของ mean ของ clearances นั้น ๆ) หรือสูญเสียการทดลองสิ้นสุด

เราได้พยายามที่จะทำให้ช่วงระยะเวลาของการเก็บรักษาไตในแต่ละช่วง (คือ initial warm ischaemic time, cold ischaemic time, และ reanastomotic time) ใกล้เคียงกัน แต่ก็ยังมีความแตกต่างกันบ้างไม่มากนัก ดังแสดงไว้ในตารางที่ 3

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 3

แสดงถึงระยะเวลาต่าง ๆ ในการทดลองเก็บรักษาไต

ไตคู่ที่	จำนวนไต	Mean Initial warm ischaemic time (minute \pm S.D.)	Mean Cold ischaemic time (Hr:min \pm S.D.min)	Mean Reanastomotic time (min \pm S.D.)
1	7	5.0 \pm 1.7	21:52 \pm 42	17.7 \pm 6.9
2	5	2.8 \pm 0.8	22:17 \pm 47	14.8 \pm 3
3	5	3.0 \pm 0	21:28 \pm 7	21.4 \pm 7.5
4	5	3.2 \pm 0.4	21:03 \pm 31.4	12.8 \pm 3
5	4	4.5 \pm 1.3	22:19 \pm 19.3	16.0 \pm 1.4
6	4	2.0 \pm 0	24:33 \pm 7.0	14.2 \pm 5.1
7	4	2.8 \pm 1	22:29 \pm 17.3	17 \pm 4.5
8	2	3.0	21:56	13
9	2	3.5	22:22	20.5
10 *	1	65	21:57	32
10 **				
10 A	2	60	21:33	15.5

* เป็นการทดลองเริ่ม warm ischaemic time

** เป็นการทดลองเริ่ม warm ischaemic time และผลของ allopurinol

Mean initial warm ischaemic time = เวลาตั้งแต่ clamp เริ่มเลือดแดงของไตจนถึงเวลาที่เริ่ม perfuse ไต

Mean cold ischaemic time = เวลาตั้งแต่เริ่ม perfuse ไต จนถึงเวลาที่เอาไตออกจากน้ำแข็ง เพื่อมาคอกกลับเข้าใหม่

Mean reanastomotic time = เวลาตั้งแต่เอาไตออกจากน้ำแข็ง จนกระทั่งเปิดหลอดเลือดเข้าไตได้

ผลการทดลอง

ผลของการตรวจหาของ creatinine clearance (C_{cr}), para-aminohippurate clearance (C_{PAH}), Hippuran clearance (C_{Hip}), urinary output ก่อนและ 22 ชั่วโมงหลังเก็บรักษาไต ตลอดจนค่า urinary L.D.H. ได้แสดงไว้ใน ตารางที่ 4 - 6

เพื่อจะเห็นการเปรียบเทียบให้ชัดเจนขึ้น ได้ยกค่า mean ของแต่ละกลุ่มมา เปรียบเทียบกัน และคำนวณหาหัยสำคัญทางสถิติด้วย Student's 't-test' ดังแสดงไว้ใน ตารางที่ 7 และในรูปที่ 1 - 6

1. ความสำคัญของ magnesium sulphate

การเปรียบเทียบโคลกลุ่ม 1 กับ 2 จะพบว่า ค่าของ C_{cr} กับค่าของ urine output ไม่มีความแตกต่างกัน ค่าของ C_{PAH} กับ C_{Hip} มี ข้อขัดแย้งกันเองอยู่ โดยที่ความแตกต่างของ C_{Hip} ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ความแตกต่างของ C_{PAH} มีโดยที่ C_{PAH} ในพวกที่ไม่เติม $MgSO_4$ นั้นต่ำกว่า ส่วน urinary L.D.H. ซึ่งน่าจะแสดงถึง damage ต่อไตนั้นกลับแสดงให้เห็นว่าในพวกที่เติม $MgSO_4$ นั้นมี damage มากกว่า (ดูตารางที่ 7.1)

การเปรียบเทียบโคลกลุ่ม 3 กับ 4 ซึ่งเป็นการทดลองในพวกที่มีกลูโคส 5% นั้น ค่าของ C_{cr} ไม่มีความแตกต่างกัน โดยที่นัยสำคัญ ส่วนค่า urine output นั้น ในกลุ่ม 4 ที่ไม่มี $MgSO_4$ นั้นกลับดีกว่า ส่วนค่าของ C_{PAH} กับ C_{Hip} มีข้อขัดแย้งกันเองอยู่ ค่าของ urinary L.D.H. ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (ดูตารางที่ 7.3)

2. ความสำคัญของ osmolarity ของน้ำยา โดยการเพิ่ม

osmolarity ด้วยการเปลี่ยนจำนวนกลูโคสจาก 2.5% เป็น 5% และ เป็น 10% เราพบว่าถ้าวัดจาก C_{cr} กับ urine output แล้วไตที่เพิ่มกลูโคสเป็น 5% ทำงานได้เสวกว่า ส่วนค่า C_{PAH} กับ C_{Hip} กลับมีความขัดแย้งกัน และค่า urinary L.D.H. ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (ดูตารางที่ 7.2)

ตารางที่ 4

เปรียบเทียบค่า Mean creatinine clearances ก่อนและหลังเก็บรักษาไต

(ml/100 Gm/minute)

Group	Kidney	Before	After	% retained
1	53	59.10	6.02	10.1
	57	41.86	14.28	34.1
	60	34.52	16.43	47.6
	63	40.96	8.45	20.63
	85L/87	43.10	9.54	22.13
	91L/93	50.45	17.14	33.97
	92L	38.64	4.59	11.88
				Mean
			± S.D.	13.49
2	68R/69	29.81	18.13	60.82
	70L/71	30.40	23.11	76.02
	88L/90	51.29	10.39	20.26
	88R/90	46.44	4.25	9.15
	94R/96	17.39	0.95	5.46
			Mean	34.34
			± S.D.	32.04
3	64/65	41.42	9.98	24.09
	66L	35.78	3.31	9.25
	66R	30.77	1.8	5.85
	94L/96	17.61	3.91	22.20
	95L/97	28.46	4.44	15.60
			Mean	15.40
			± S.D.	7.91

17
 ตารางที่ 4 (ต่อ)

Group	Kidney	Before	After	% retained
4	82R/84	51.20	17.62	34.41
	83L	34.84	11.08	31.80
	83R	35.68	6.12	17.15
	91R/93	58.80	10.41	17.70
	92R	51.04	3.43	6.72
			Mean	21.56
			±S.D.	11.45
5	75L/76	31.22	0.1	0.32
	75R/76	27.54	0.25	0.92
	77L/78	17.62	4.08	23.16
	77R/78	16.31	1.83	11.22
			Mean	8.90
			±S.D.	10.74
6	79R	62.43	8.54	13.68
	79L	51.62	2.72	5.27
	80L/81	54.59	13.41	24.56
	80R/81	50.64	7.73	12.77
			Mean	14.07
			±S.D.	7.94
7	102L/104	20.94	10.42	49.76
	102R/104	25.85	16.64	64.37
	103L/105	31.93	5.37	16.82
	103R/105	18.82	4.63	24.60
			Mean	38.89
			±S.D.	22.05

Group	Kidney	Before	After	% retained
8	73L/74	33.05	0.43	1.30
	73R/74	36.76	0.17	0.46
			Mean	0.88
9	72L	30.64	0.1	0.33
	72R	35.08	0.75	2.14
			Mean	1.24
10	98L/101 (=without allopurinol)	44.20	.09	.20
	98R/101 (=with allopurinol)	28.87	.02	.07
	99R/100 (=with allopurinol)	47.95	.04	.08
				Mean

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เปรียบเทียบค่า Mean PAH and Isotope Hippuran clearances

(ml/100 Gm / minute) ก่อนและหลังเก็บรักษาไต

Group	Kidney	PAH			Isotope hippuran		
		Before	After	% retained	Before	After	% retained
1	53	323.43	289.98	89.66	(not estimated)		
	57	230.16	71.99	31.28	141.96	29.79	20.98
	60	189.12	102.42	54.16	175.48	38.72	22.06
	63	202.54	68.21	33.68	(not estimated)		
	85L/87	116.82	26.81	22.95	(not estimated)		
	91L/93	150.31	37.26	24.79	291.33	78.14	26.82
	92L	177.43	7.67	4.32	355.26	17.74	4.99
			Mean	37.26		Mean	18.71
			S.D.	27.46		S.D.	9.49
2	68R/69	122.74	55.45	45.18	101.34	55.49	54.76
	70L/71	172.36	42.11	24.43	151.58	43.22	28.51
	88L/90	362.37	44.22	12.20	613.45	57.40	9.36
	88R/90	339.84	19.25	5.66	560.42	31.41	5.60
	94R/96	68.58	1.76	2.57	(not estimated)		
			Mean	18.01		Mean	24.56
			S.D.	17.35		S.D.	22.50

ตารางที่ 5 (ต่อ)

Group	Kidney	PAH			Isotope hippuran		
		Before	After	% retained	Before	After	% retained
3	64/65	190.79	37.23	19.51	182.50	55.66	30.50
	66L	107.86	32.03	29.7	97.35	61.65	63.33
	66R	93.22	11.17	11.98	96.03	26.17	27.25
	94L/96	72.86	8.06	11.06	(not estimated)		
	95L/97	103.46	11.22	10.85	(not estimated)		
			Mean	16.62		Mean	40.36
			S.D.	8.14		S.D.	19.96
4	82R/84	139.26	65.20	46.82	287.26	110.20	38.36
	83L	111.24	30.08	27.04	304.86	55.82	18.31
	83R	99.86	17.55	17.57	244.61	28.52	11.66
	91R/93	145.48	20.04	13.18	320.04	45.34	14.17
	92R	218.46	5.63	2.58	428.26	13.17	3.08
			Mean	21.56		Mean	17.12
			S.D.	16.62		S.D.	13.12
5	75L/76	150.49	0.43	0.28	133.37	0.22	0.16
	75R/76	141.49	0.96	0.68	123.92	0.59	0.48
	77L/78	114.55	8.52	7.44	204.45	22.25	10.88
	77R/78	93.81	4.0	4.26	158.52	6.29	3.97
			Mean	3.16		Mean	3.87
			S.D.	3.36		S.D.	4.98

ตารางที่ 5 (ต่อ)

Group	Kidney	PAH			Isotope hippuran		
		Before	After	% retained	Before	After	% retained
6	79R	310.04	30.84	9.95	382.75	53.41	13.95
	79L	273.64	9.77	3.57	355.83	18.96	5.33
	80L/81	200.20	61.85	30.89	301.83	90.09	29.85
	80R/81	229.00	38.83	16.96	325.60	60.88	18.70
			.Mean	15.34		.Mean	16.96
			S.D.	11.72		S.D.	10.22
7	102L/104	102.00	19.69	19.30	145.67	32.17	22.08
	102R/104	82.42	25	30.33	73.52	3.18	4.32
	103L/105	96.13	6.91	7.19	(not estimated)		
	103R/105	82.61	8.71	10.54	90.82	1.14	1.26
			.Mean	16.83		.Mean	9.22
			S.D.	10.34		S.D.	11.24
8	73L/74	182.98	0.05	0.03	203.41	1.05	0.52
	73R/74	219.33	0.01	0.004	263.82	0.67	0.25
			.Mean	.02		.Mean	0.38
9	72L	154.83	0.22	0.14	155.59	0.90	0.58
	72R	172.08	1.73	1.01	163.73	2.50	1.53
			.Mean	0.58		.Mean	1.06
10	98L/101 (=without allopurinol)	106.85	.07	.07	(not estimated)		
	98R/101 (=with allopurinol)	80.93	.02	.03	(not estimated)		
	99R/100 (=with allopurinol)	153.80	.0198	.01	(not estimated)		
			.Mean	.02	(not estimated)		

เปรียบเทียบค่า Mean Urinary Output (ml/10 min) ก่อนและหลังเก็บรักษาไต
และ ค่า Urinary L.D.H. หลังเก็บรักษาไต

Group	Kidney	Urinary output			Post preservative Urinary L.D.H.	
		Before	After	% retained		
1	53	33.2	28.4	25.5	237.5	
	57	21.2	27.6	130.0	916.6	
	60	14.5	24	165.5	788.5	
	63	40.2	39	97.0	131.9	
	85L/87	21.9	11.5	52.5	125.6	
	91L/93	24.1	32.9	136.51	238.1	
	92L	24.6	15.9	64.63	178.7	
			Mean	104.51	Mean	373.84
			S.D.	41.05	S.D.	332.11
2	68R/69	17.8	26.4	148.3	122.6	
	70L/71	19.4	43.8	225.8	36.36	
	88L/90	16.7	28.6	171.26	108.06	
	88R/90	22.5	11.6	51.56	157.75	
	94R/96	18.5	9.0	43.24	214.06	
			Mean	128.05	Mean	127.8
			S.D.	78.85	S.D.	65.42

ตารางที่ 6 (ต่อ)

Group	Kidney	Urinary output			Post-preservative Urinary L.D.H.	
		Before	After	% retained		
3	64/65	19.8	25.4	78.0	720	
	66L	46.2	36.8	79.65	530.6	
	66R	39.4	14.4	36.5	1543.5	
	94L/96	16.5	8.0	48.5	26.1	
	95L/97	37.5	10.2	27.2	18.8	
			Mean	53.56	Mean	567.8
			S.D.	23.38	S.D.	626.77
4	82R/84	14.2	28.3	199.3	584.2	
	83L	13.0	27.5	211.5	152.0	
	83R	18.7	11.0	58.9	187.5	
	91R/93	24.6	15.4	62.6	113.6	
	93R	23.9	8.8	36.8	152.2	
			Mean	113.83	Mean	238.70
			S.D.	84.38	S.D.	197.11
5	75L/76	19.8	0.3	1.52	163.3	
	75R/76	18.9	0.8	4.23	340.0	
	77L/78	15.6	13.4	85.9	162.5	
	77R/78	14.2	6.0	42.2	104.2	
			Mean	33.48	Mean	192.5
			S.D.	39.59	S.D.	102.15

ตารางที่ 6 (ต่อ)

Group	Kidney	Urinary output			Post-preservative	
		Before	After	% retained	Urinary L.D.H.	
6	79R	56.6	34.7	61.2	138.6	
	79L	49.0	11.0	22.4	212.8	
	80L/81	27.4	25.4	92.7	10.8	
	80R/81	25.2	11.3	44.8	48.8	
			Mean	55.31	Mean	102.75
			S.D.	29.57	S.D.	90.84
7	102L/104	14.2	26.2	184.51	119.44	
	102R/104	10.7	22.2	207.48	739.39	
	103L/105	24.9	8.75	35.14	221.74	
	103R/105	9.3	11.1	119.35	485.71	
			Mean	136.62	Mean	391.57
			S.D.	77.27	S.D.	278.53
8	73L/74	27.4	0.2	0.7	70	
	73R/74	21.4	0.04	0.2	110	
			Mean	0.45	Mean	90
9	72L	19.2	0.2	1.1	(not enough urine was produced for L.D.H. estimation)	
	72R	19.9	1.0	5.02		
			Mean	3.06		
10	98L/101 (without allopurinol)	26.5	0.17	0.63	185.3	
	98R/101 (with allopurinol)	27.8	0.1	0.004	155.6	
	99R/100 (with allopurinol)	42.6	0.1	.002	263.64	
			Mean	.003	Mean	209.62

ตารางที่ 7

เปรียบเทียบค่า mean \pm S.D. ของ retained clearances,
urinary output, ค่า mean \pm S.D. ของ urinary LDH

7.1 Collins C₃ Solution กับ Collins C₃ Solution ที่ไม่เติม MgSO₄ แต่เติม glucose 5% (group 1 & 2)

	C ₃ n = 7	C ₃ -MgSO ₄ + glucose n = 5	p
C _{cr} %	25.77 \pm 13.49	34.34 \pm 32.04	N.S.
C _{PAH} %	37.26 \pm 27.46	17.01 \pm 17.35	.20 > p > .10
C _{Hip} %	18.71 \pm 9.49	24.56 \pm 22.50	N.S.
Urine output %	104.51 \pm 41.05	128.05 \pm 78.75	N.S.
LDH (I.U./100Gm.)	373.84 \pm 332.11	127.80 \pm 65.42	.20 > p > .10

7.2 Collins C₃ Solution กับ Collins C₃ Solution ที่มี glucose 5% (group 1 & 3)

	C ₃ n = 7	C ₃ 5% glucose n = 5	p
C _{cr} %	25.77 \pm 13.49	15.40 \pm 7.91	.20 > p > .10
C _{PAH} %	37.26 \pm 27.46	16.62 \pm 8.14	.20 > p > .10
C _{Hip} %	18.71 \pm 9.49	40.36 \pm 19.96	p < .05
Urine output %	104.51 \pm 41.05	53.56 \pm 23.38	p < .05
LDH (I.U./100Gm.)	373.84 \pm 332.11	567.80 \pm 626.77	N.S.

N.S. = not significant.

7.3 Collins C₃ Solution ที่มี 5% glucose กับ Collins C₃ Solution ที่มี 5% glucose แต่ไม่เติม MgSO₄ (group 3 & 4)

		C ₃ 5% glucose n = 5	C ₃ 5% glucose -MgSO ₄ n = 5	p ^a
C _{cr}	%	15.40 ± 7.91	21.56 ± 11.45	N.S.
C _{PAH}	%	16.62 ± 8.14	21.56 ± 16.62	N.S.
C _{Hip}	%	40.36 ± 19.96	17.12 ± 13.12	.10 > p > .05
Urine Output	%	53.56 ± 23.38	113.83 ± 84.30	.20 > p > .10
L.D.H. (I.U./100Gm.)		567.80 ± 626.77	238.70 ± 197.11	N.S.

7.4 Collins C₃ Solution กับ Collins C₃ Solution ที่มี 10% glucose แต่ไม่เติม MgSO₄ (group 1 & 5)

		C ₃ n = 7	C ₃ 10% glucose -MgSO ₄ n = 4	p ^a
C _{cr}	%	25.77 ± 13.49	8.90 ± 10.74	.10 > p > .05
C _{PAH}	%	37.26 ± 27.46	3.16 ± 3.36	p < .05
C _{Hip}	%	18.71 ± 9.49	3.87 ± 4.98	p < .05
Urine Output	%	104.51 ± 41.05	33.48 ± 39.59	p < .05
L.D.H. (I.U./100Gm.)		373.84 ± 332.11	192.50 ± 102.15	N.S.

N.S. = not significant

เมื่อเพิ่มกลูโคสเป็น 10% ความแตกต่างนี้ยังเห็นได้ชัดขึ้น โดยที่ค่าของ C_{cr} กับ urine output แสดงให้เห็นว่าไตที่ให้น้ำยา Collins ที่เพิ่มค่ากลูโคสเป็น 10% นั้นทำงานได้เร็วกว่า ค่าของ C_{PAH} กับ C_{Hip} ไม่มีความขัดแย้งกันเองและแสดงผลเหมือนค่า C_{cr} กับ urine output ส่วนค่าของ urinary L.D.H. ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ ความจริงในกลุ่ม C_3 10% glucose นี้ ไต 2 ไต ทำงานได้น้อยมาก และอีก 2 ไตทำงานพอใช้ได้ (ดูตารางที่ 7.4)

อย่างไรก็ตามเมื่อลด osmolarity ลงโดยไม่ใช้ glucose ในน้ำยา Collins C_3 เลย พบว่าจากการเปรียบเทียบกลุ่ม 1 ที่ใช้ Collins C_3 Solution กับกลุ่ม 9 ที่ใช้ electrolytes เหมือนกัน แต่ไม่มี glucose และจึงมี osmolarity ต่ำกว่า ไตในกลุ่ม 9 มีสมรรถภาพเร็วกว่า ไตในกลุ่ม 1 มาก เมื่อดูจากการเปรียบเทียบ C_{cr} , C_{PAH} , C_{Hip} และ Urine flow การทดลองในกลุ่ม 9 มีปัสสาวะน้อยไปจึงไม่อาจหาค่า L.D.H. ได้ (ดูตารางที่ 7.9)

3. ความสำคัญของ electrolytes ในน้ำยา เมื่อเปรียบเทียบกลุ่ม 1 ที่ใช้น้ำยา Collins C_3 (มี potassium สูง) กับ กลุ่ม 6 ที่ใช้น้ำยา saline-bicarbonate (มี Sodium สูง) ที่ทำให้ osmolarity ใกล้เคียงกันกับน้ำยา C_3 จะพบว่า โดยการเปรียบเทียบ C_{cr} กับ urinary output ไตในกลุ่ม 1 มีสมรรถภาพดีกว่า ทานองเดียวกับ C_{PAH} ก็สูงกว่า แต่ ค่า C_{PAH} ขัดกันเองกับค่าของ C_{Hip} (ดูตารางที่ 7.5)

เมื่อทดลองไม่ใช้ electrolytes เลย แต่ทาน้ำยา glucose ให้มี osmolarity เท่ากันกับน้ำยา saline-bicarbonate พบว่า เมื่อเทียบค่า C_{cr} กับ urinary output ในกลุ่ม 1 ที่ใช้น้ำยา Collins C_3 กับ กลุ่ม 7 ที่ใช้น้ำยา 7.8% glucose นี้ พบว่าไตในทั้ง 2 กลุ่มมีสมรรถภาพไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ค่าของ C_{PAH} กับค่าของ C_{Hip} มีความขัดแย้งกันเองอีก และค่า urinary L.D.H. ไม่ต่างกัน (ดูตารางที่ 7.6)

เมื่อเปรียบเทียบค่าของ C_{cr} กับ urinary output ในกลุ่ม 6 (saline-bicarbonate) กับกลุ่ม 7 (7.8% glucose) จะเห็นว่าไตในกลุ่ม 7

ตารางที่ 7 (ต่อ)

7.5 Collins C₃ Solution กับ Hyperosmolar Saline-bicarbonate Solution (group 1 & 6)

		C ₃		Saline-bicarb		p
		n = 7		n = 4		
C _{cr}	%	25.77	13.49	14.07	7.94	.20>p>.10
C _{PAH}	%	37.26	27.46	15.34	11.72	.20>p>.19
C _{Hip}	%	18.71	9.49	16.96	10.22	N.S.
Urine Output	%	104.51	41.05	55.31	29.57	.10>p>.05
L.D.H. (I.U./100Gm.)		373.84	332.11	102.75	90.84	.20>p>.10

7.6 Collins C₃ Solution กับ 7.8% glucose Solution (group 1 & 7)

		C ₃		7.8% glucose		p
		n = 7		n = 4		
C _{cr}	%	25.77	13.49	38.89	22.05	N.S.
C _{PAH}	%	37.62	27.46	16.84	10.34	.20>p>.10
C _{Hip}	%	18.71	9.49	9.22	11.24	N.S.
Urine Output	%	104.51	41.05	136.62	77.27	N.S.
L.D.H. (I.U./100Gm.)		373.84	332.11	391.57	278.53	N.S.

N.S. = not significant.

ตารางที่ 7 (ต่อ)

7.7 Saline-bicarbonate Solution กับ 7.8% glucose (group 6 & 7)

	Saline-bicarb n = 4	7.8% glucose n = 4	p
C _{cr} %	14.07 ± 7.94	38.89 ± 22.05	.10>p>.05
C _{PAH} %	15.34 ± 11.72	16.84 ± 10.34	N.S.
C _{Hip} %	16.96 ± 10.22	9.22 ± 11.24	N.S.
Urine output %	55.31 ± 29.57	136.62 ± 77.27	.10>p>.05
L.D.H. (I.U./100Gm.)	102.75 ± 90.84	391.57 ± 278.53	.10>p>.05

7.8 Collins C₃ Solution (group 1) กับ 10% glucose solution (group 8)

	Collins C ₃ (n = 7)	10% glucose (n = 2)
Creatinine clearance. (%)	25.77 ± 13.49	0.88
PAH clearance (%)	37.26 ± 27.46	0.02
Hippuran clearance (%)	18.71 ± 9.49	0.38
Urinary output (%)	104.51 ± 41.05	0.45
LDH. (I.U./100Gm.) (I.U.)	373.84 ± 332.11	90.0

7.9 Collins C₃ Solution (group 1) กับ Collins C₃ Solution ที่ไม่มี glucose (=group 9)

	Collins C ₃ (n = 7)	Collins C ₃ without glucose (n = 2)
Creatinine clearance (%)	25.77 ± 13.49	1.24
PAH clearance (%)	37.26 ± 27.46	0.58
Hippuran clearance (%)	18.71 ± 9.49	1.06
Urinary output (%)	104.51 ± 41.05	3.06
L.D.H. (I.U./100Gm.)	373.84 ± 332.11	-

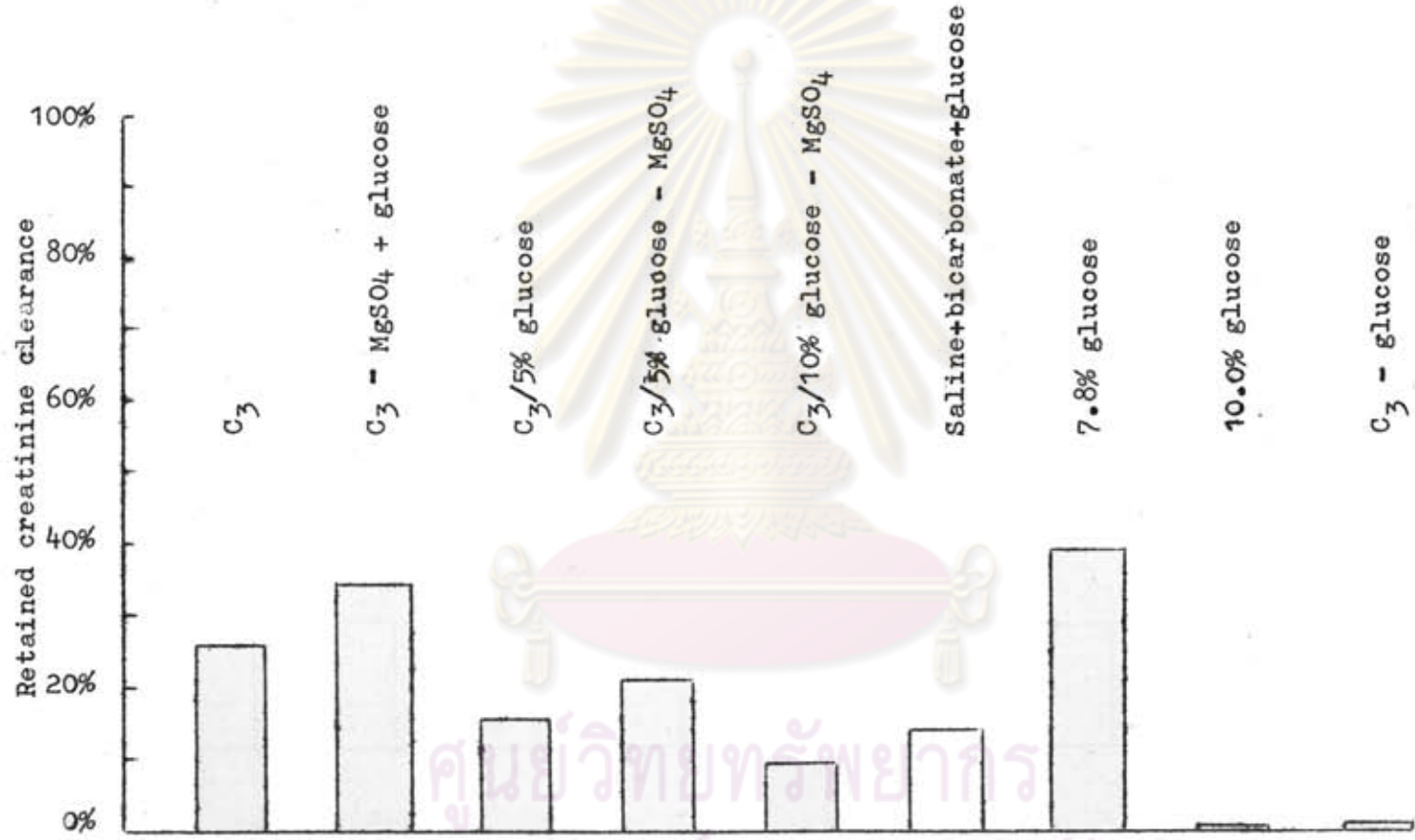
N.S. = not significant.

ตารางที่ 7 (ต่อ)

7.10 ใช้ Collins C₃ Solution, เปรียบเทียบไตที่ warm ischaemia time..1 ชั่วโมง โดยไม่ใช้และใช้ allopurinol

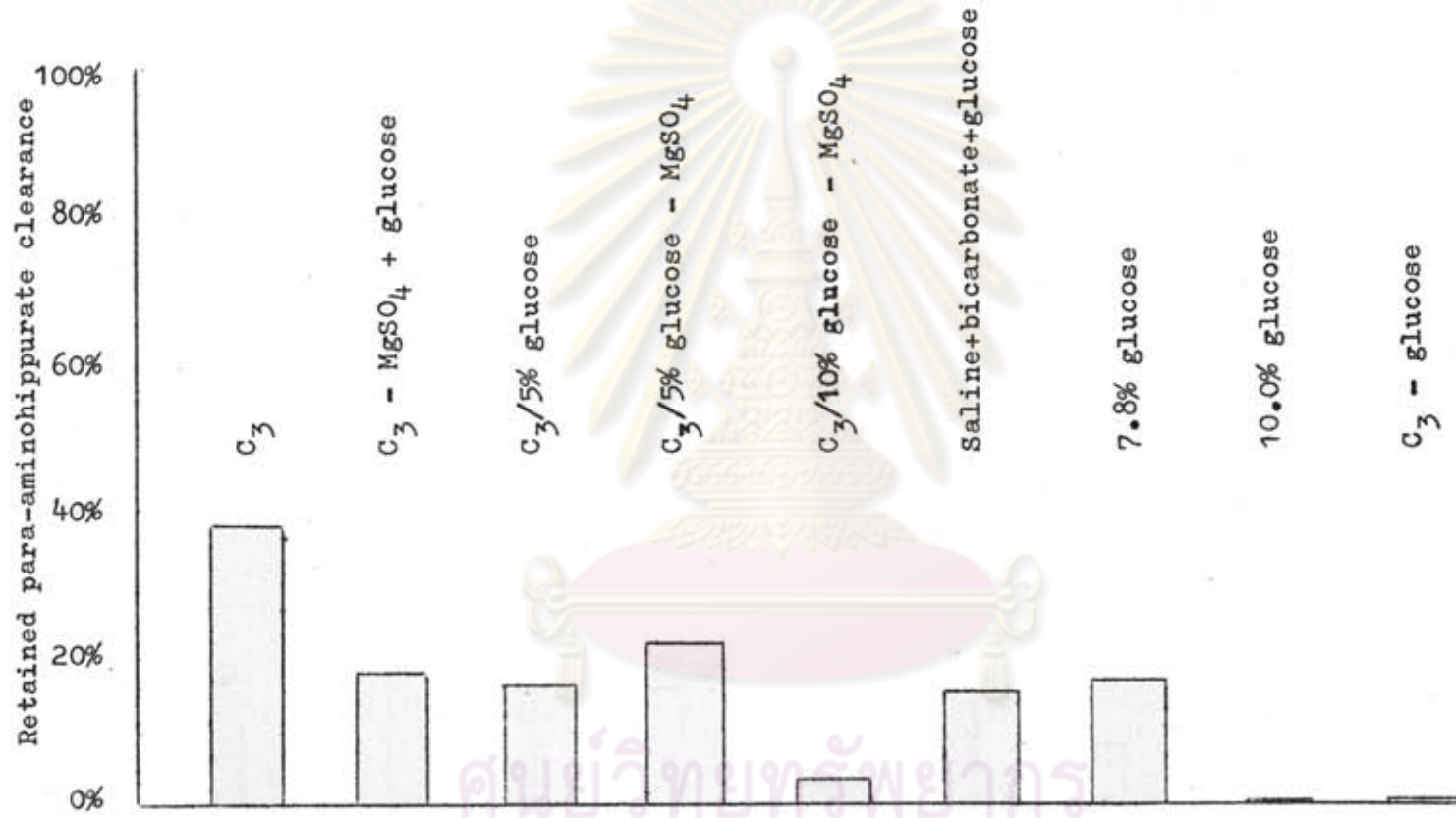
	1 hour of warm ischaemia (n = 1)	1 hour of warm ischaemia with allopurinol pretreatment (n = 2)
Creatinine clearance (%)	.20	.075
PAH clearance (%)	.07	.02
Hippuran clearance (%)	-	-
Urinary output (%)	.63	.003
LDH. (I.U./100Gm.)	185.3	209.62

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

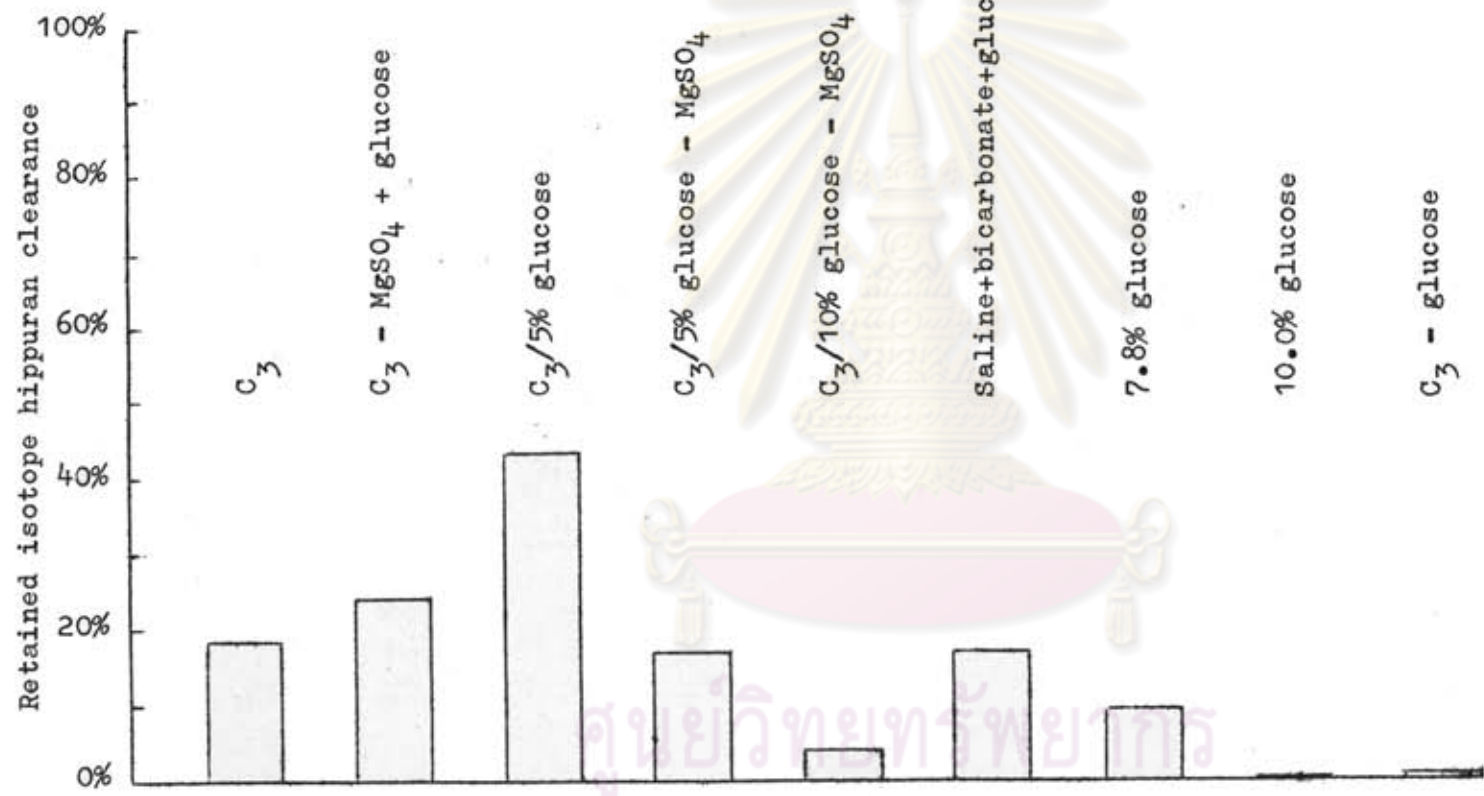


รูปที่ ๑

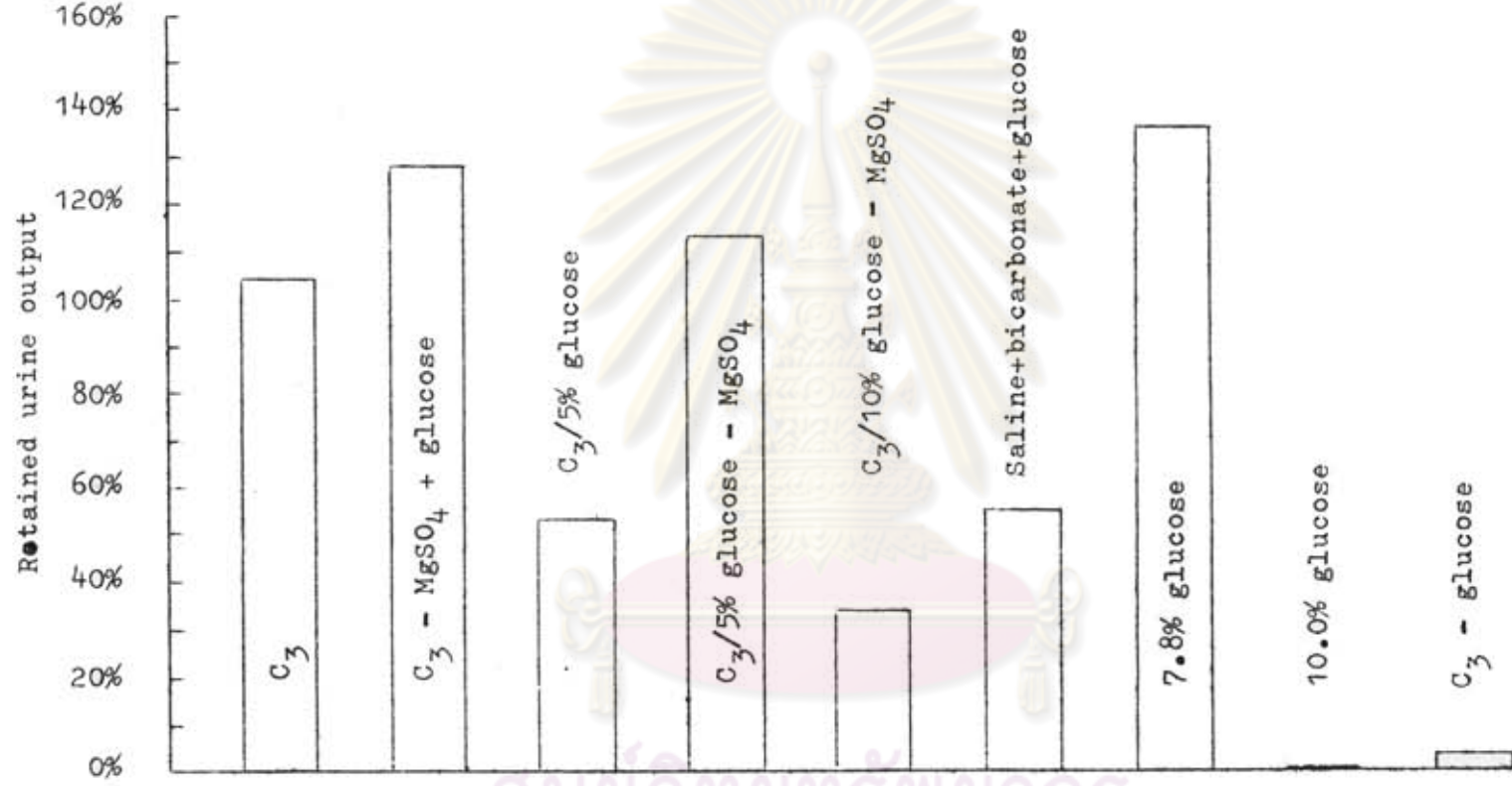
เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของ creatinine clearance ที่เหลืออยู่ (คิดเป็นร้อยละของ clearance เดิม) หลังจากเก็บรักษาไต



รูปที่ ๒ เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของ para - aminohippurate clearance ที่เหลืออยู่ (คิดเป็นร้อยละของ clearance เดิม) หลังจากเก็บรักษาไต

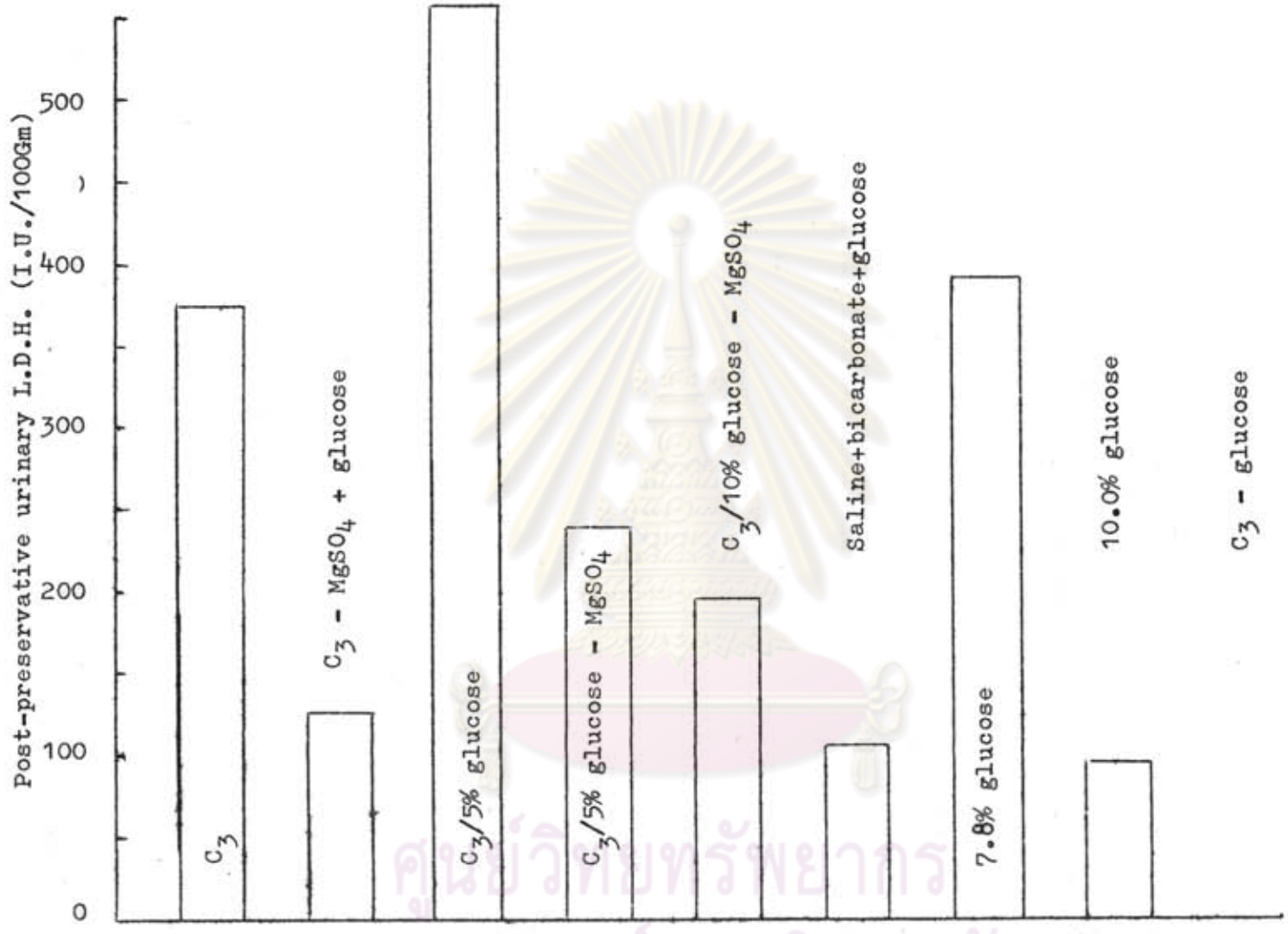


รูปที่ ๓ เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของ isotope hippuran clearance ที่เหลืออยู่ (คิดเป็นร้อยละของ clearance เดิม) หลังจากเก็บรักษาไต

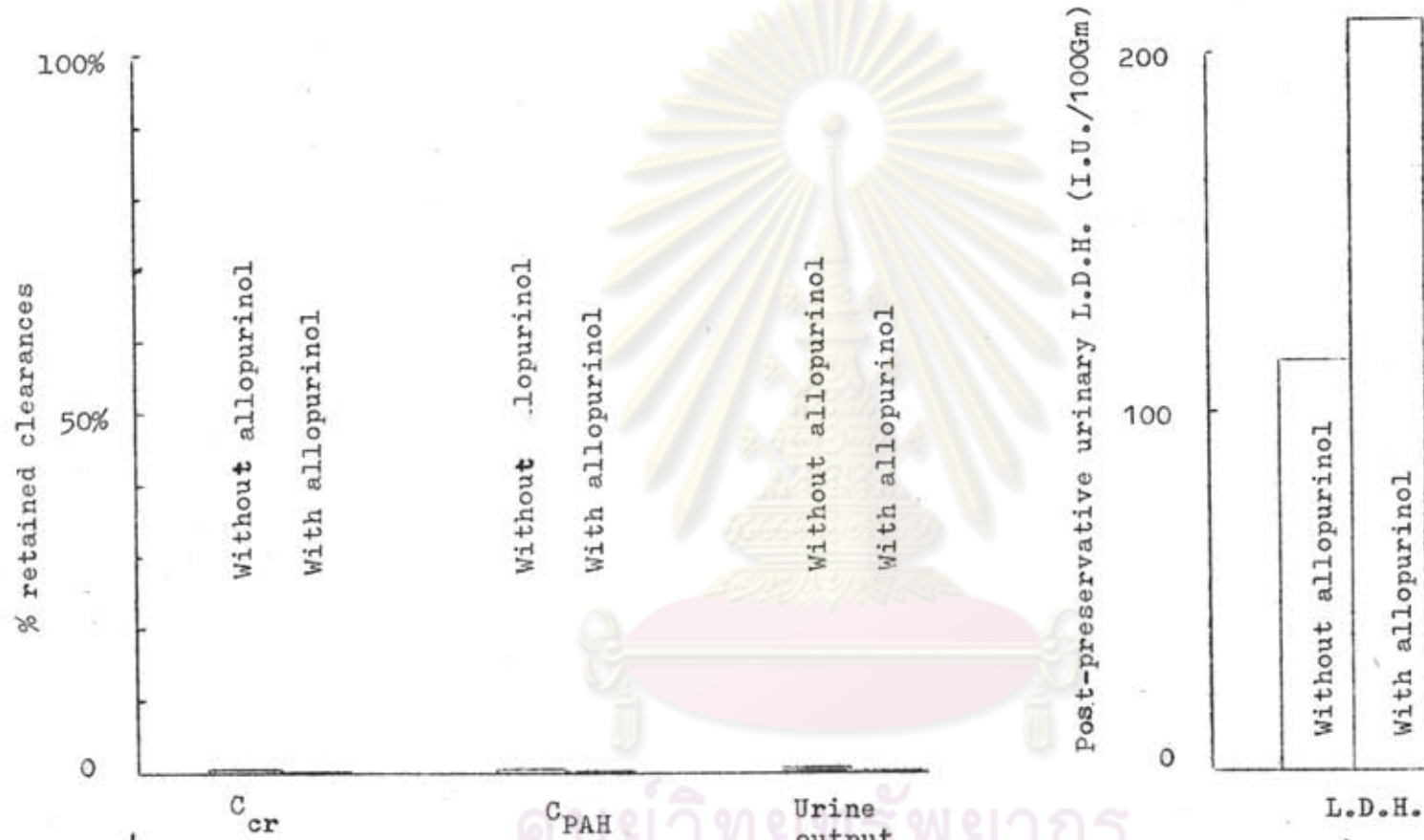


รูปที่ ๔

เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของ urine output (คิดเป็นร้อยละของ urine output เดิม) หลังจากเก็บรักษาไต



รูปที่ ๕ เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของ urinary L.D.H. (เป็น Units /100 Gm. ของน้ำหนักรักษาไต) หลังจากเก็บรักษาไต



รูปที่ ๖

เปรียบเทียบ clearances, urine output และ urinary L.D.H. ในไตที่มี warm ischaemia ๑ ชั่วโมง และเก็บรักษาไตด้วยน้ำยา Collins C3 เป็นเวลา ๒๒ ชั่วโมงกับในไตที่ได้รับ allopurinol ก่อนมี warm ischaemia ๑ ชั่วโมง และเก็บรักษาไตด้วยน้ำยา Collins C3 เป็นเวลา ๒๒ ชั่วโมง

ทำงานได้ดีกว่า ส่วน C_{PAH} กับ C_{Hip} ของ 2 กลุ่มนี้ไม่แตกต่างกัน ค่าของ urinary L.D.H. ของกลุ่ม 7 สูงกว่า (ดูตารางที่ 7.7)

ในการทดลอง มีอยู่ครั้งหนึ่งที่เมื่อดูหีบเอา 10% glucose ที่ไม่มี electrolytes เลย มาใช้แทนอยู่ 2 โตะ ซึ่งมาทราบทีหลัง เมื่อเสร็จการทดลองแล้ว จึงได้นำมาเปรียบเทียบดูด้วย ซึ่งจะเห็นว่าไตในกลุ่ม 8 ที่ใช้ 10% glucose เมื่อเทียบกับกลุ่ม 1 แล้ว มีสมรรถภาพเลวกว่ามาก จากการเปรียบเทียบ C_{cr} , C_{PAH} , C_{Hip} และ urinary output ส่วน L.D.H. นั้นในกลุ่มแรกกลับสูงกว่า (ดูตารางที่ 7.8)

อย่างไรก็ตามในกลุ่ม 7 ที่ใช้ 7.8% glucose กับกลุ่ม 8 ที่ใช้ 10% glucose ไตพบปรากฏการณ์อย่างหนึ่งที่น่าสนใจ กล่าวคือมีปัสสาวะขับออกมาอย่างรวดเร็วและเป็นจำนวนมากทันทีที่ปล่อยให้เลือดกลับเลี้ยงไตใหม่ ซึ่งต่างจากในกลุ่มอื่นที่มักจะทิ้งช่วงเวลา 5 - 30 นาที กว่าจะเริ่มมีปัสสาวะออกมาอย่างช้า ๆ และค่อย ๆ เพิ่มขึ้น ในกลุ่ม 7 มีปัสสาวะขับออกมาจนสุดสิ้นการทดลองประมาณ $1\frac{1}{2}$ - 2 ชั่วโมงต่อมา ส่วนในกลุ่ม 8 ปัสสาวะขับออกมาเพียงประมาณ 30 นาที แล้วลดน้อยลงอย่างรวดเร็ว จนทำให้สมรรถภาพทั่วทั้งร่างกายอย่างมาก

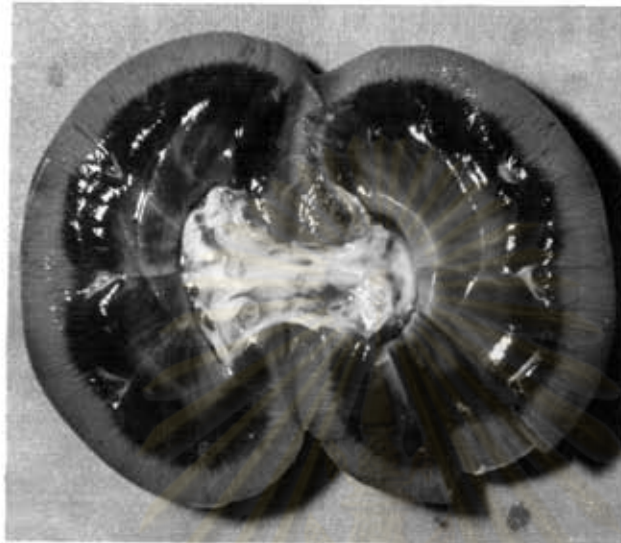
4. ความสำคัญของ warm ischaemia เมื่อเพิ่ม warm ischaemic time เป็น 60 นาที แล้วเก็บรักษาไตไว้โดยน้ำยา Collins C₃ เป็นเวลา 22 ชั่วโมง พบว่ามีผลต่อสมรรถภาพของไตเป็นอย่างมาก ไตไม่อาจทำงานได้ ปัสสาวะที่ขับออกมาก็มีปริมาณน้อยมาก จนไม่อาจจะหา clearance ได้โดยละเอียด ส่วนค่า urinary L.D.H. นั้นสูงไม่มาก

5. ผลของ allopurinol ต่อผลของ warm ischaemia เมื่อทดลองให้ Sodium allopurinol ก่อนทำให้เกิด warm ischaemia แล้วเก็บรักษาไตไว้โดยน้ำยา Collins C₃ เป็นเวลา 22 ชั่วโมง ก็พบว่าสมรรถภาพของไตลดลงเป็นอย่างมากเช่นกัน ปัสสาวะที่ขับออกมามีปริมาณน้อยจนไม่อาจจะหา clearances ให้แม่นยำได้ ค่าของ urinary L.D.H. ก็สูงไม่มากเช่นกัน (ดูตารางที่ 7.10)

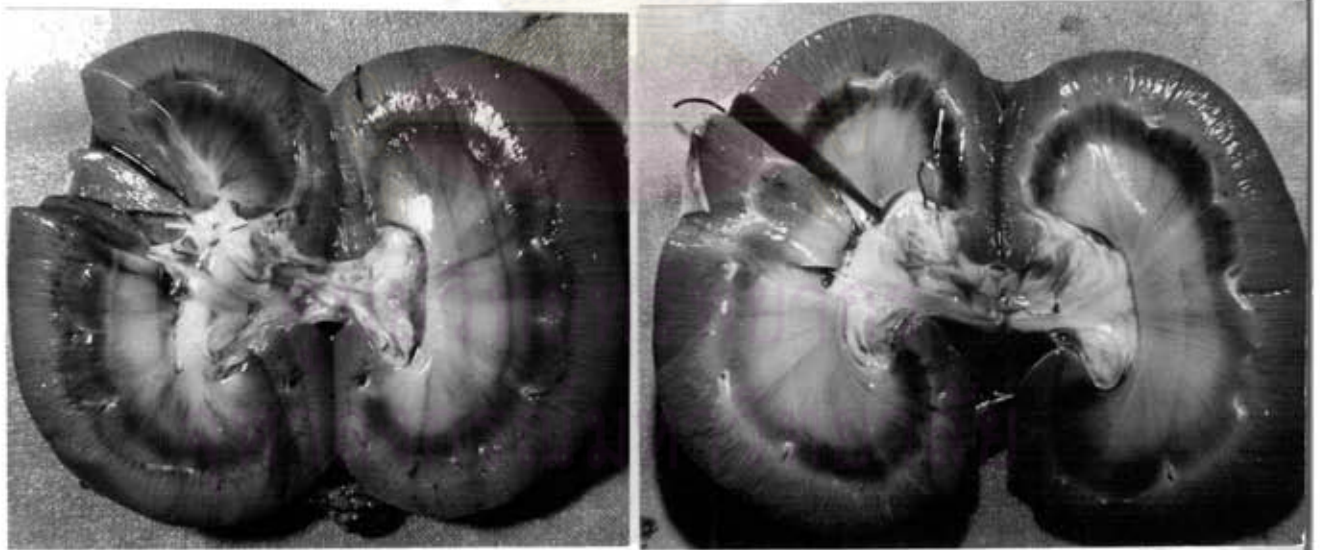
อย่างไรก็ตามพบว่าไตที่ไม่ได้รับ allopurinol นั้นมี severe
 medullary haemorrhage เมื่อเทียบกับไตที่ได้รับ allopurinol ปรากฏ
 การฉีกขาดสามารถมองเห็นไตด้วยตาเปล่า (ดูรูปที่ 7)



ศูนย์วิทยทรัพยากร
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ ๗.๑ ไตที่มี warm ischaemia ๑ ชั่วโมงแล้วเก็บรักษาด้วย Collins C₃ เป็นเวลา ๒๒ ชั่วโมง สังเกตพบ medullary haemorrhage (ไตที่ 98L/101)



รูปที่ ๗.๒ ไตที่ได้ allopurinol ทันทีก่อนมี warm ischaemia ๑ ชั่วโมง แล้วเก็บรักษาด้วย Collins C₃ เป็นเวลา ๒๒ ชั่วโมง สังเกตคุณลักษณะของ medulla ซึ่งไม่มี haemorrhage (ไตที่ 98R/101 และ 99R/100)

บทที่ 4

วิจารณ์ผล

ในการทดลองนี้เป็นการศึกษาสมรรถภาพของไตในทันที หลังคอเส้นเลือดให้โลหิตไหลเวียนเข้าไตใหม่ เทคนิคที่ใช้นั้นดัดแปลงมาจากของ Bartlett (5) ซึ่งคือให้โลหิตไหลเวียนเข้าไตผ่านทาง external shunt (คือท่อ cannulae 2 อัน คือทางเส้นเลือดแดง และอีกอันต่อทางเส้นเลือดดำ) เทคนิคนี้เราใช้ทดลองแล้ว (48) พบว่าถ้าใช้ cannula ทางเส้นเลือดแดงด้วยจะทำให้สมรรถภาพของไตลดลงมาก เนื่องจากหาขนาดของ cannula ที่เล็กเหมาะสมกับเส้นเลือดแดงไม่ได้ จึงได้ดัดแปลงมาเย็บเส้นเลือดแดงเข้าด้วยกัน แต่เส้นเลือดดำยังใช้ cannula อยู่

การตรวจ viability ของไต อาจทำได้หลายวิธี เช่นการทำ transplantation ของไตที่เก็บรักษาไว้แล้ว และตัดไตออกข้างออกซึ่งวิธีนี้ใช้นับจำนวนสัตว์ที่รอดชีวิต (แสดงว่าไตที่ผ่านการเก็บรักษาแล้ว ยังดีพอจะทำให้สัตว์มีชีวิตได้) กับอาจวัดระดับ serum creatinine ที่สูงที่สุดกับต่ำสุด นอกจากนี้อาจหาโรคโดยวิธีอื่น ๆ เช่น การวัดระดับของ ATP, ADP และ AMP ในเนื้อไต (9) ตลอดจนระดับของ enzymes และ ions ในเนื้อไต (1)(4)(22)(34) วิธีการทำ transplantation นั้นต้องอาศัย ความสมบูรณ์ทางเทคนิค ต้องคอยดูแลสัตว์ทดลองหลังผ่าตัดไม่ให้ตายจากสาเหตุอื่น และบางครั้งเมื่อสัตว์ทดลองตายไปก็ไม่อาจจะบอกได้แน่ชัดว่า เพราะไตทำงานได้ไม่ดีพอ หรือเพราะภาวะแทรกซ้อนของการผ่าตัด เช่นการเสียเกลือของน้ำและเกลือ ส่วนการวัดค่าสารเคมีหรือ enzymes ในเนื้อไตไม่เหมาะสมในทางปฏิบัติ เพราะจะต้องเสียเนื้อไตไปในการวิเคราะห์ วิธีอื่นเช่นการตรวจ histology ของเนื้อไตเพื่อเปรียบเทียบ degree of cellular damage นั้นค่อนข้างจะหยابและไม่แน่ว่าจะมีความสัมพันธ์กับสมรรถภาพของไตในที่สุดหรือไม่

ดังนั้นเราได้ใช้การตรวจวัดสมรรถภาพของไตในทันที หลังคอเส้นเลือดเสร็จแล้ว (ประมาณ 30 นาที หลังจากคอเส้นเลือด โดยที่รอให้ PAH ได้ equilibrium ก่อน) เชื่อว่าค่าที่วัดได้ในช่วงประมาณ 1 ชั่วโมงนี้จะเป็นค่าที่ต่ำที่สุด และเมื่อถึงไตจะฟื้นขึ้นมา

สมรรถภาพไต (2) . การตรวจสอบสมรรถภาพของไตในการวิจัยนี้ใช้ creatinine clearance กับ PAH clearance ซึ่งจะบอกถึง glomerular filtration rate (GFR) กับ effective renal plasma flow (ERPF) เนื่องจาก PAH clearance ค่อนข้างจะหาได้แม่นยำยาก จึงได้เพิ่มหา Isotope Hippuran clearance ด้วยเพื่อตรวจสอบ PAH clearance ส่วน urine output นั้น มีความสัมพันธ์กับสมรรถภาพของไตโดยตรง เช่นเดียวกับ creatinine clearance, (1) urinary L.D.H. นั้น น่าจะมีความสัมพันธ์กับสมรรถภาพของไต โดยเหตุที่ L.D.H. ในเลือดเป็นสัดส่วนโดยตรงกับ damage ต่อไต (2) อย่างไรก็ตาม ในการทดลองนี้ค่าของ C_{PAH} กับ C_{Hip} ที่เหลือเปรียบเทียบกับ C_{PAH} กับ C_{Hip} ก่อนเก็บรักษาไม่คอยจะแน่นอน และมีข้อแย้งกันเองอยู่หลายครั้ง จึงอาจจะไม่เหมาะสมสำหรับเป็น criterion สำหรับบ่งว่าสมรรถภาพของไตคือแค่ไหน ท่านองเดียวกันค่าของ L.D.H. ในปัสสาวะก็ควรจะกลับกับความ เป็นจริง เช่นไตที่ทำงานเกือบไม่ได้ในกลุ่ม 8, 9 และ 10 มีค่าของ L.D.H. สูงไม่มาก เมื่อเทียบกับในกลุ่มแรก ทั้งนี้ น่าจะเกิดจากไตส่วนที่เสื่อมถดถอยนั้นบรรเทา เลือดไปเลี้ยงไม่ทำให้ไม่สามารถล้างเอา enzymes ออกมาในปัสสาวะได้ เมื่อถือเอาค่า C_{cr} กับ urine output เป็นเกณฑ์เปรียบเทียบแล้วจะเห็นได้ว่า

1. ความสำคัญของ magnesium sulphate ในน้ำยาที่ไม่มี
magnesium sulphate ไตการไตไม่ต่างจากที่มี ข้อตรงกันที่สังเกตโดย
ผู้อื่น (4) (35) (44) แต่ในการทดลองของเราได้รักษา osmolarity ของน้ำยาด้วย
โดยเติม 50% glucose แทนในน้ำยา C_3 เพราะ (ถึงจะไม่ได้เห็นต่อไป) เราคิดว่า
osmolarity มีความสำคัญ
Collins (13) คิดว่า ส่วนที่สำคัญมากในน้ำยา C_3 คือ
magnesium sulphate แต่ในการทดลองของเรา Collins ไม่ได้
magnesium sulphate และไม่เพิ่ม glucose เพื่อรักษา osmolarity

ผู้วิจัยคิดว่าความจริงข้อนี้อาจอธิบายได้ว่าทำไมเมื่อไม่ใช้ magnesium sulphate, Collins จึงได้ผลต่ำกว่า โดยเฉพาะน้ำยาสูตรเดิมของ Collins C₃ มี osmolarity 330 mOsmol/L เมื่อขาด magnesium sulphate ไปอีก 60 mM ทำให้ osmolarity ต่ำกว่า critical level ในการทดลองของ Sacks (35) ใช้น้ำยาที่มี osmolarity ถึง 410 mOsmol/L ด้วยการให้ mannitol ดังนั้นเมื่อเอา magnesium sulphate ออกจึงไม่ต้องแก้ด้วยการเติม glucose แทน เช่นเดียวกับการทดลองของ Watkins (44) เมื่อเอา magnesium sulphate ออกก็ไม่ได้แก้ด้วยการเติม glucose เพราะ Watkins ใช้น้ำยา C₅ ซึ่งมี osmolarity สูงกว่า C₃ อยู่แล้ว

Magnesium sulphate เชื่อว่ามีคุณสมบัติเป็น metabolic inhibitor และยังพบว่ามีความสัมพันธ์ป้องกัน thrombosis ในเส้นเลือดเล็กๆ ทั้งที่สังเกตเห็นในการทำ microvascular surgery (3) แต่ถ้ามองคุณสมบัติดังกล่าวนี้ไม่สามารถจะพิสูจน์ได้ก็ไม่แน่ว่าใช้ magnesium sulphate อีก เนื่องจากยังมีความสงสัยว่าจะมีผลเสียหรือไม่ (8) และเนื่องจาก magnesium sulphate ทำให้เกิดการตกตะกอนในน้ำยา C₃ (45) ซึ่งไม่น่าจะเป็นผลคือเนื้อไตแต่อย่างใด

2. ความสำคัญของ osmolarity ของน้ำยา โดยการเปลี่ยนปริมาณของ glucose ในน้ำยา C₃ ทำให้ osmolarity เปลี่ยนจาก 242 จนถึง 780 mOsmol/L พบว่าน้ำยาที่ใช้ไตดีที่สุดคือ C₃ เมื่อมี osmolarity ประมาณ 379 mOsmol/L (2.5% glucose) ถ้า osmolarity สูงกว่านี้ เป็น 506 mOsmol/L (5% glucose) สมรรถภาพของไตเริ่มเสื่อม เมื่อสูงเป็น 780 mOsmol/L (10% glucose) ผลการทดลองเริ่มไม่แน่นอน เพราะได้ผลใช้ไตเพียง 2 ครั้ง และได้ผลใช้ไตไม่ได้อีก 2 ครั้ง

ผลการทดลองนี้ทำให้คิดถึงผลงานของ Acquatella (4) ซึ่งแนะนำให้ใช้ glucose เพิ่มเป็น 200 mM ในน้ำยา C₃ แทน 137 mM เพราะ glucose ทำให้ cells บวม ทานองเดียวกัน Sacks (35) ก็ได้ผลดีกว่าน้ำยา C₃ เดิม

โดยเพิ่ม osmolarity ของน้ำยา เป็น 410 - 430 mOsm/L Chapman⁽¹⁰⁾
พบว่าในการทดลองด้วย continuous perfusion ด้วย Collins solution ถ้า
ได้เพิ่มให้ osmolarity ค่อย ๆ มากขึ้นขณะที่ perfuse อยู่มัน โดยสีกว่า
perfusion ด้วยน้ำยาที่มี osmolarity คงที่

ความสำคัญของ osmolarity ของน้ำยานี้จะเห็นชัดเจนว่าการเพิ่ม
osmolarity สูง แต่อย่างเดียว (ด้วยการใช้ 7.8% glucose ที่มี 430 mOsmol/L)
ก็เพียงพอที่จะเก็บรักษาไตไว้ให้มีสมรรถภาพพอใช้ได้ แต่น้ำยา 10% glucose ในกลุ่ม 8 ใช้
ไม่ได้น่าจะเป็นเพราะ osmolarity สูงไป (556 mOsmol/L) ค่าของ osmolarity
ที่เหมาะสมที่สุดน่าจะอยู่ระหว่าง 379 mOsmol/L กับ 430 mOsmol/L

3. ความสำคัญของ electrolytes ในการพิจารณาว่า potassium
หรือ sodium จะสำคัญกว่ากันหรือไม่ในน้ำยาที่ใช้ perfuse ไต เราได้แสดง
ให้เห็นว่าน้ำยาที่มี potassium สูง มีประสิทธิภาพในการเก็บรักษาไตสูงกว่าน้ำยาที่มีส่วน
ประกอบของ sodium สูง หรือน้ำยาที่มี 7.8% glucose นอกจากนั้นยังแสดง
ให้เห็นว่า 7.8% glucose กับน้ำยาที่มี sodium สูง

Acquatella (4) ได้ทดลองหาปริมาณของน้ำใน cells ไตหลัง
จากไตในน้ำยา Lactated Ringer's พบว่า cells บวมขึ้นทันที ถ้าเพิ่ม
glucose ลงใน Lactated Ringer's จะป้องกัน cells บวมได้
บาง แต่ cells ยังมีปริมาณของ sodium สูงกว่าปกติ และมี potassium
น้อยกว่าปกติ การเปลี่ยนแปลงของ ions นี้จะป้องกันไตโดยใช้น้ำยาที่มี potassium
สูง

Downes⁽¹⁵⁾ ใช้น้ำยาที่มี sodium สูงเหมือน extracellular
fluid และเติม sucrose เพื่อให้ osmolarity ถึง 330 mOsmol/L
พบว่า cells ไม่บวมและมี potassium น้อยลง 33% แต่เมื่อทดลองต่อกลับเข้า
ในสัตว์ทดลองและตัดไตอีกไตหนึ่ง สัตว์ทดลองสามารถมีชีวิตอยู่ได้ทุกตัว อาจเป็นไปได้ว่าในการ
ทดลองของ Downes การที่ cells ไม่บวมเปิดโอกาสให้เลือดมาเลี้ยง cells

โคเหมือนเก่า ทำให้ "sodium pump" กลับทำงานโคและแก่การ เปลี่ยนแปลง
 ในสัดส่วนของ potassium และ sodium ใน cells โค
 อย่างไรก็ตามในการทดลองของเรา แสดงให้เห็นว่าน้ำยา extracellular
 มีประสิทธิภาพน้อยกว่าน้ำยา C₃ อย่างน้อยก็ใน 1 ชั่วโมงแรกหลังปล่อยให้โลหิตไหลหมุน
 เวียนเข้าในโคอีกครั้ง ซึ่งข้อนี้อาจจะมีความสำคัญในการใช้โคป่วยเปลี่ยนโค ซึ่งเราต้องการ
 ให้โคกลับทำงานโคได้เร็วที่สุดที่จะเร็วโค

ในโคกลุ่มที่ 7 ที่ใช้ 7.8% glucose ที่ไม่มี electrolytes เมื่อเทียบ
 กับโคกลุ่มที่ 6 ที่ใช้ extracellular fluid พบว่า โคกลุ่มที่ใช้ 7.8%
 glucose มีสมรรถภาพดีกว่า อาจอธิบายได้ว่า การที่ไม่มี electrolytes
 ทำให้ไม่มี sodium เข้าไปใน cells คงมีแต่เสีย potassium
 อย่างเดียว potassium จะกลับเข้า cells โคอีกครั้ง (เมื่อโคกลับ
 เข้าในสุนัขใหม่) เพราะ cells ไม่ขวม ทำให้ cells ไม่ขาดโลหิตเสีย ดังนั้น
 โคในกลุ่มนี้จึงน่าจะฟื้นตัวโคเร็วกว่าในกลุ่มที่ใช้ extracellular fluid ซึ่งน่าจะเสีย
 เวลาในการปรับการ เปลี่ยนแปลงของ sodium ใน cells อีกครั้ง

การใช้ 7.8% glucose ที่ไม่มี electrolytes นั้นข้อเสียอยู่ที่
 ในการล้างโลหิตออกจากโคนั้น น้ำยา glucose จะไม่สามารถผสมปนเปไปกับเลือดโค
 แต่จะทำให้เลือดจับตัวเป็นลิ่มเล็ก ๆ ซึ่งอาจจะทำให้เกิดสงสัยได้ว่าโคล้างเลือดออกหมดหรือ
 เปล่า หรือมีบางส่วนของโคยังมีลิ่มเล็ก ๆ อุดอยู่หรือเปล่า

น้ำยาที่สังเคราะห์จะมี potassium เป็น ions ที่สำคัญ และน่าจะ
 ต้องเติม glucose ให้มี osmolarity สูง

4. ผลของ warm ischaemia ถึงแมว่าเราจะทดลองควายโคเพียง
 โคเดียว แต่โคแสดงให้เห็นว่า damage จาก ischaemia นั้นรุนแรง
 เช่นเดียวกับที่ผู้อื่น (17)(20)(37) โคทดลองไว้ ซึ่งเป็นการย้ำให้เห็นว่าการที่ initial
 warm ischaemia ยาวนานถึง 1 ชั่วโมง ทำให้น้ำยา Collins C₃ ไม่
 สามารถจะเก็บโคได้ 22 ชั่วโมงอีกต่อไป ทั้งนี้จะต้องหาวิธีอื่นในการ เก็บรักษา

ไต ถ้าไตนั้นจะคงผ่านระยะ warm ischaemia เซนไซ continuous perfusion หรือใช้ส่วนประกอบอย่างอื่น (33)

5. การแก้ผลจาก warm ischaemia ภัย allopurinol

ในการทดลองของเรา ไม่สามารถจะแสดงให้เห็นได้ชัดว่า allopurinol จะแก้ damage จาก warm ischaemia ความจริงคงยอมรับว่า จำนวนไตที่ทดลองมีเพียง 2 ไตเท่านั้น แต่ถึงกระนั้นก็พอจะเห็นได้ว่า เราไม่อาจทดสอบผลของ allopurinol โคควายวีน ไตที่ได้รับ allopurinol แล้วอาจจะดีกว่าที่ไม่ได้รับก็ยังคงแสดงให้เห็นด้วยลักษณะของไตที่รับ allopurinol จะมี medullary haemorrhage น้อยกว่าพวกที่ไม่ได้รับ

การทดลองของผู้อื่นเกี่ยวกับการใช้ allopurinol ในการแก้ผลจาก warm ischaemia นั้นพบว่าโคควายวีนไม่มีการเก็บรักษาไตไว้ด้วย collins C₃ solution เป็นเวลานานถึง 22 ชั่วโมงในการทดลองของเรา Owens (31) โคควายวีนในสภาวะทดลองทันทีหลังจาก ischaemia และ flush ภัย Lactated Ringer's Solution แล้ว Toledo - Pereyra (42) ให้ allopurinol สัตว์ทดลองกินเป็นเวลา 4 วันก่อนผ่าตัด และใช้ allopurinol ผสมกับ perfusate ที่ใช้ใน continuous perfusion ตลอด 24 ชั่วโมง พบว่าสามารถป้องกันแก้ไขผลของ warm ischaemia ได้ Cunningham (14) ใช้การวัดระดับ ATP, ADP และ AMP ในเนื้อไตเป็นการวัดประสิทธิภาพของ allopurinol ในการแก้ผลของ warm ischaemia เราไม่อาจสรุปได้ว่า allopurinol มีผลคือไตที่ผ่าน warm ischaemia 1 ชั่วโมง แล้วเก็บรักษาไว้ 22 ชั่วโมงด้วย Collins C₃ Solution แต่ผลงานของผู้อื่นและความแตกต่างของลักษณะพยาธิสภาพอาจจะชวนให้คิดว่าน่าจะเป็น จะได้รับการทดลองเพิ่มเติมขึ้น

บทที่ 5
ข้อสรุป

เราไม่พบว่า magnesium sulphate ทำให้ประสิทธิภาพการเก็บรักษาไตควายน้ำยา Collins C₃ คำนึง โดยเฉพาะเมื่อเติม glucose 50% ลงไปแทนเพื่อรักษา osmolarity แต่ด้วยหลักฐานที่มียูนิที่ประกอบด้วยความสงสัยเกี่ยวกับหน้าที่ของ magnesium sulphate คณะผู้วิจัยเห็นว่าไม่มีความจำเป็นจะต้องใช้ magnesium sulphate ในน้ำยา Collins C₃ โดยเฉพาะอย่างยิ่งมีข้อสงสัยว่า magnesium จะมีส่วนต่อไตหรือไม่

ในด้านการทดลองเกี่ยวกับ osmolarity เราได้แสดงว่าไตที่เก็บรักษาควายน้ำยา Collins C₃ โดยใส่แค่กลูโคส osmolarity ลงหรือเพิ่มขึ้น พบว่าประสิทธิภาพของน้ำยาเลวลง นอกจากนั้นดูเหมือนว่า osmolarity ของน้ำยาอย่างเคียวก็สามารที่จะเก็บรักษาไตอย่างพอได้ไตซึ่งจะเห็นจากการที่ 7.8% glucose โซแทน้ำยา Collins C₃ ก็พอทำให้ไตทำงานไบบาง ความสำคัญของ osmolarity นี้ จะเห็นได้อีกเมื่อใช้น้ำยา extracellular ที่เติม glucose จนมี osmolarity ถึง 430 mOsmol/L ก็ยังพอใช้เก็บไตได้ 22 ชั่วโมงเทียบกับผลงานในภาค 1 ซึ่งน้ำยา extracellular (Lactated Ringer's) ไม่สามารถจะเก็บไตอย่างมีประสิทธิภาพได้ถึง 18 ชั่วโมงได้ ผู้วิจัยคิดว่าการรักษา osmolarity จะมีความสำคัญไม่น้อยกว่าปัจจัยอื่น และการที่จะเปลี่ยนแปลงส่วนประกอบของน้ำยา Collins ใดๆก็สมควรจะต้องแก้ osmolarity ไม่ให้ต่ำกว่า 379 หรือสูงกว่า 430 mOsmol/L

ความสำคัญของ potassium ในน้ำยาได้แสดงให้เห็น ในการทดลองนี้ถึงแม้ความสำคัญจะไม่มากเท่าที่เคยมีรายงานไว้ ด้วยเหตุที่ว่าเมื่อเราเปลี่ยนไปใช้น้ำยา extracellular ที่มี sodium สูง (saline - bicarbonate solution) และน้ำยาที่ไม่มี electrolytes เลย (7.8% glucose) ไตก็ยังมีสมรรถภาพพอสมควร แต่กลับพบว่าถ้าไม่มี potassium แล่น้ำยานั้นประสิทธิภาพไม่สูง

ผู้วิจัยคิดว่า น้ำยาที่ใช้เก็บรักษาไต ควรเป็นน้ำยา intracellular ที่มี
 potassium สูง และต้องมี osmolarity สูงพอเหมาะพอดีด้วย
 อย่างไรก็ตามถ้าไตที่จะเก็บรักษาคายน้ำยา Collins นั้นมัน warm
 ischaemia มาถึง 1 ชั่วโมงแล้ว เราพบว่าไม่อาจเก็บรักษาไตได้ 22 ชั่วโมง
 พบ severe medullary haemorrhage น่าจะต้องหาวิธีอื่น
 ในการทดลองใช้ allopurinol แทนของ warm ischaemia
 ในการทดลองของเรา ยังเห็นไม่ชัดเนื่องจากไตไม่อาจทำงานได้หลังจากเก็บรักษาไว้ 22
 ชั่วโมง อย่างไรก็ตาม พบว่า medullary haemorrhage นั้นมันน้อยกว่าใน
 พวกที่ไม่ใช้ allopurinol

ศูนย์วิทยทรัพยากร
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 6

ข้อเสนอแนะสำหรับผู้จะมาทำวิจัยต่อ

เช่นเดียวกับ Collins ผู้วิจัยไม่คิดว่าน้ำยาที่ทดลองนี้เป็นน้ำยาที่สมบูรณ์แล้ว แต่เชื่อว่าคงจะมีวิธีทำให้น้ำยานี้ดีขึ้นอีกได้ ทั้งนี้โดยอาศัยสิ่งซึ่งเราเรียนรู้จากการวิจัยนี้ว่า น้ำยาที่จะใช้เก็บรักษาไตโดยวิธีที่ perfuse ไตคว้น้ำยาเย็นจึกแล้วแช่ไว้ที่อุณหภูมิ 0-4 °C นั้น จำเป็นต้องเป็นน้ำยาที่มี potassium สูง และ osmolarity สูงควยพอเหมาะพอที่ ส่วน potassium จะอยู่ในรูปใดจึงจะดีที่สุดนั้นอาจจะศึกษาต่อว่าจำเป็นต้องใช้ phosphate buffer ทั้งเช่นน้ำยา Collins หรือไม่ หรือจะใช้เป็น sulphate ตามที่ได้เสนอแนะโดย Acquatella

ผู้วิจัยคิดว่า น้ำยา Collins C3 น่าจะไค้คักแปลงโดยวิธีที่เราได้ศึกษา ในการวิจัยนี้ กล่าวคือควรจะไม่ใช้ magnesium sulphate และควรเติม glucose ให้มากขึ้นเพื่อให้ osmolarity ของน้ำยาอยู่ประมาณ 379 ถึง 430 mOsmole/น้ำยาที่ไค้คักแปลงแล้วนี้น่าจะไค้นำไปใช้ในการผ่าตัดเปลี่ยนไตในคนไค้

สำหรับ allopurinol นั้น ผู้วิจัยคิดว่าควยหลักฐานที่เราไค้ไค้ยังไม่พอเพียงที่จะยืนยันว่า allopurinol สามารถช่วยป้องกันผลเสียจาก warm ischaemia ที่มีต่อไตได้ แต่ผู้วิจัยคิดว่า หลักฐานที่เราพบเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงในเนื้อไตที่เห็นไค้ไค้ว่าพวกไม่ใช้ allopurinol มี severe medullary haemorrhage นั้น ขวนให้ทำการศึกษาเพิ่มเติมขึ้นโดยละเอียดต่อไป ถ้าแม้ว่า allopurinol สามารถป้องกันการเสื่อมของไตที่มี warm ischaemia แต่ไม่ผ่านการเก็บรักษาไค้ ก็ยังจะเป็นประโยชน์ไค้ไค้ไค้

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เอกสารอ้างอิง

1. Abouna GM, Pashley DH, Ginsbury JM, Delong TG, Sobel RE, Jeske AH: Kidney preservation by hypothermic perfusion with albumin vs plasma and with pulsatile vs non-pulsatile flow. Brit J Surg 61:555, 1974.
2. Ackerman JRW, et al : Successful 24-48 hour canine kidney preservation, in "Advances in Transplantation", Dausset J, Hamburger J, Mathe G, editors, Copenhagen, Munksgaard, 1967.
3. Acland R: Prevention of thrombosis in microvascular surgery by the use of magnesium sulphate, Brit J Plast Surg 25:292, 1972.
4. Acquatella H et al: Ionic and histological changes in the kidney after perfusion and storage for transplantation. Transplantation 14:480, 1972.
5. Bartlett M, Nkposong E, Richards B: Extracorporeal perfusion on an arteriovenous shunt as a method of functional assessment of preserved kidneys. Brit J Urol 42:129, 1970.
6. Benyajati C, Pochanugool C, Sitprija V, Suvannapha R, Bunyaratavej P, Satitpunwaycha P, Pathnadabutr U, Sthavara S, Mullikamus S: Early experience in renal transplantation in Thailand. J Med Ass Thailand 56:399, 1973.
7. Blohme I, Claes G: Letter to editor - Kidney preservation. Lancet 1:440, 1973.
8. Braf ZF: Letter to editor - Toxicity of Collins solution. Lancet 1:563, 1974.
9. Calman KC, Bell PRF: The prediction of organ viability. Brit J Surg 60:322, 1973.

10. Chapman J: Hypothermic perfusion preservation of the canine kidney with a simulated intracellular fluid. *Brit J Urol* 43:421, 1971.
11. Collins GM, Bravo-Shugarman M, Terasaki PI: Kidney preservation for transportation. Initial perfusion and 30 hours ice storage. *Lancet* 2:1219, 1969.
12. Collins GM, Hartley LCJ, Clunie GJA: Kidney preservation for transportation. 5. Comparison of perfusates for hypothermic storage. *Med J Aust* 1:1171, 1971.
13. Collins GM, Hartley LCJ, Clunie GJ: Kidney preservation for transportation. Experimental analysis of optimal perfusate composition. *Brit J Surg* 59:187, 1972.
14. Cunningham SK, Keaveny TV, Fitzgerald P: Effect of allopurinol on tissue ATP, ADP and AMP concentration in renal ischaemia. *Brit J Surg* 61:562, 1974.
15. Downes G, Hoffman R, Huang J, Belzer FO: Mechanism of action of washout solution for kidney preservation. *Transplantation* 16:46, 1973.
16. Flores J, Dibona DR, Beck CH, Leaf A: The role of cell swelling in ischaemic renal damage and the protective effect of hypertonic solute. *J Clin Invest* 51:118, 1972.
17. Frost AB, Ackerman J, Finch WT et al: Letter to editor - Kidney preservation for transportation. *Lancet* 1:620, 1970.

18. Grenier JF, Dauchel J, Jaeck D, Kachelhoffer J, Stock C:
Comparison of two electrolytes solution for short perfusion and hypothermic storage in experimental renal preservation. Brit J Surg 60:964, 1973.
19. Grundmann R, Berr H, Pitschi R et al: Ninety-six hour preservation of canine kidneys. Transplantation 17:299, 1974.
20. Hart WH, Manax WG: Viability, function and transportation of preserved canine kidneys. Transplantation Proc. 3:630, 1971.
21. Keeler R, Swinney J, Taylor RMR, Uldall PR: The problem of renal preservation. Brit J Urol 38:653, 1966.
22. Kohn M, Ross H: Lactate dehydrogenase output of the excised kidney as an index of acute ischaemic renal damage. Transplantation 11:461, 1971.
23. Kr4is H et al: Influence of ischaemia on post-transplant function of 188 cadaveric renal grafts. A collaborative study from 4 Paris hospitals. Lancet 2:887, 1972.
24. Leading article: Preservation of kidneys for transplantation. Med J Aust 2:475, 1973.
25. Leaf A: Regulation of intracellular fluid volume and disease. Am J Med 49: 291, 1970.
26. Liu WP, Humphries AL, Russel R, Stoddard LD, Moretz WH:
48-Hour storage of canine kidneys after brief perfusion with Collins' solution. Ann Surg 173:748, 1971.

27. Magnusson MO, Kiser WS: Human kidney preservation for transplantation. *Surg Clin N Amer* 51:1235, 1971.
28. Mannick JA, Egdahl RH: Chapter 44. Kidney transplantation, in "Diseases of the Kidney" 2nd edition, Strauss MB, Welt LG editors, Little Brown & Co, Boston, 1971, p.1439.
29. McLoughlin GA, Sells RA, Tyrell I: An evaluation of kidney preservation techniques. *Brit J Surg* 61:406, 1974.
30. Miller HC, Alexander JW, Nathan P: Effect of warm ischaemic damage on intrarenal distribution of flow in preserved kidneys. *Surgery* 72:193, 1972.
31. Owens ML, Lazarus HM, Wolcott MW et al: Allopurinol and hypoxanthine pretreatment of canine kidney donors. *Transplantation* 17:424, 1974.
32. Petritsch PH, Sacks SA, Newell ME, Kaufman JJ: Ex-vivo renal surgery Further use of a new perfusate. *Am J Surg* 128:408, 1974.
33. Pryor JP, Keaveny TV, Reed TW, Belzer FO: Improved immediate function of experimental cadaver renal allografts by elimination of agonal vasospasm. *Brit J Surg* 58:184, 1971.
34. Ruile K, Rickart A, Braun R, Voss R: Hyperbaric kidney preservation with gaseous media. *Transplantation Proc.* 3:619, 1971.
35. Sacks SA, Petritsch PH, Leong CH, Kaufman JJ: Experiments in renal preservation: 48 and 72 hour canine kidney preservation by initial perfusion and hypothermic storage. *J Urol* 111:434, 1974.
36. Sacks SA, Petritsch PH, Linder R, Kaufman JJ: Renal autotransplantation: Further use of a new perfusate. *Am J Surg* 128:402, 1974.

37. Scott DF, Stephens FO, Keaveney TV et al: Evaluation of preservation of cadaveric kidneys. *Transplantation* 11:90, 1971.
38. Simmons RL, Kjellstrand CM, Najarian JS: Technique, complications and results, in "Transplantation" Najarian JS, Simmons RL editors. Lea & Febiger, Philadelphia, 1972, p.845.
39. Sinha BP, Atkinson SM, Pierce JB: Comparative evaluation of 2 kidney preservation techniques in dogs. *Lancet* 1:421, 1971.
40. Straffon RA, Hewitt CB, Kiser WS, Stewart BH: Surgery of renal transplantation, in "Urologic Surgery", Glenn JF, Boyce WH editors, Hoeber Medical Division, Harper & Row Publishers, New York, Evanston and London, 1969, p. 724.
41. Toledo-Pereyra LH, Najarian JS: Total recovery of ischaemic kidneys treated with allopurinol before transplantation. *Surg. Forum* 24:302, 1973.
42. Toledo-Pereyra LH, Simmons RL, Najarian JS: Effect of allopurinol on the preservation of ischaemic kidneys perfused with plasma or plasma substitutes, *Ann Surg* 180:780, 1974.
43. Vasko KA, Dewall RA, Riley AM: Effect of allopurinol in renal ischaemia. *Surgery* 71:787, 1972.
44. Watkins GM, Prentiss NA, Couch NP: Successful 24-hour kidney preservation with simplified hyperosmolar hyperkalaemic perfusate. *Transplantation Proc* 3:612 1971.
45. Welch LT, Flanigan WJ: Letter to editor - Kidney preservation. *Lancet* 2: 1444, 1973.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ทุนวิจัยรัชกาลที่ ๙ เภสัชกรรม ปีงบประมาณ ๒๕๖๘

การทดลอง เก็บรักษา โยขงสนัษ เพื่อใช้ในการยาคัดเปลี่ยนไต

ภาค ๒

รายงานฉบับสมบูรณ์

โดย

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ พิทักษ์ บุญยศรีเวช

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ พร สติพันธ์ ไชยชา

แผนกศัลยศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

31 ธันวาคม ๒๕๖๘