

สารนำ Glutamine สามารถลดการอักเสบจากเครื่องปอดหัวใจเทียม

บุญทิวา ปุรินทรภิบาล พย.บ.,*

กำธร ดันดีวิทยาพันธ์ พ.บ.,***

มณฑิยา งดงามทวีสุข พ.บ.**

อมรรัตน์ เดชเจริญ วท.บ.*

Abstract : A Preliminary Report of Glutamine in Attenuating Inflammation from Cardiopulmonary Bypass. Purintarapiban B, B.N.,* Tantivitayatan K, M.D.,* Ngodngamthaweesuk M, M.D.,* Datcharoen A, B.sc.(Nursing)*

*Anesthesiology Department, ** Surgery Department, Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University 10400

***Golden Jubilee Medical Center, Mahidol University 73170

Background and Objective : Glutamine is available as dipeptide in the form of Dipeptiven.[®] The study in animals showed that glutamine has an anti-inflammatory effect from cardiopulmonary bypass (CPB). The aim of this study was to investigate the clinical efficacy and safety in humans undergoing open heart surgery. **Material and Method :** The preliminary report studied 18 patients electively scheduled for open heart surgery who randomly received 50 ml of 20% Dipeptiven[®] (n = 9) or placebo (n = 9) before CPB. Erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), fibrinogen and white blood cell count (WBC) were measured pre and 1-hr post CPB. The needs for inotropic agents, blood components and outcomes throughout hospital stay were recorded. **Results :** The 2 groups were similar in terms

of patient characteristics, diagnosis and surgical cardiac lesions. Medians and ranges of marker levels of both periods were presented and shown not to differ statistically, but trended to be lower in the study (S) group. Outcomes of the patients until discharge also did not differ. **Conclusion :** Glutamine attenuates inflammation in surgical, critical, bone marrow transplant patients and prematures. Whether it helps to prevent the inflammatory response in open heart surgery in CPB needs the completed study.

Keywords : Glutamine, Dipeptiven[®]; Cardiopulmonary bypass, CPB

Thai J Anesthesiology 2006 ; 32(3) : 153-9.

การผ่าตัดหัวใจแบบเปิด (open heart surgery) จำเป็นต้องใช้ปอดหัวใจเทียม (cardiopulmonary bypass,

CPB) ซึ่งเป็นสิ่งแปลกปลอมต่อร่างกาย ทำให้เกิดปฏิกิริยาการอักเสบทั่วร่างกาย (systemic inflammatory response syndrome, SIRS)^{1,2} และเชื่อว่าเกี่ยวข้องกับภาวะที่อวัยวะต่าง ๆ เสื่อมหน้าที่ (multiorgan dysfunction)³ จนอาจเกิดการวายและทำให้เสียชีวิตภายหลังการผ่าตัด การหลังสารทำให้เกิดการอักเสบจากกระบวนการ CPB มีกลไกที่ซับซ้อน⁴

*ภาควิชาวิสัญญีวิทยา **ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล 10400

***ศูนย์การแพทย์กาญจนาภิเษก มหาวิทยาลัยมหิดล ศาลายา นครปฐม 73170

และปัจจุบันมีการศึกษามากมายในการพยายามลดปรากฏการณ์ดังกล่าว ได้แก่ การใช้วงจร CPB ที่เคลือบด้วย heparin⁵ และการใช้ยา diltiazem⁶ เป็นต้น ในส่วนที่เกี่ยวข้องกับการหลังสาร heat shock protein 70 (HSP70) เพื่อป้องกันตนเองเมื่อเกิดความเครียด⁷ และการอักเสบจากปอดหัวใจเทียม glutamine ทำให้ HSP 70 เพิ่มขึ้น^{8,9} ในสัตว์ทดลองที่ใช้ปอดหัวใจเทียมพบว่า glutamine สามารถลดการอักเสบได้¹⁰ จึงน่าจะให้ได้ผลเช่นเดียวกันในมนุษย์ glutamine เป็นกรดอะมิโนกลุ่ม nonessential ที่ร่างกายสังเคราะห์ได้เอง แต่ในภาวะเครียด เช่น เจ็บป่วยในหออภิบาล ร่างกายไม่สามารถสังเคราะห์ได้เพียงพอ จึงจัดเป็นกลุ่ม essential ชั่วคราว¹¹ พบว่าเมื่อให้สารน้ำที่ผสม glutamine แก่ผู้ป่วยวิกฤตจะสามารถลดอัตราเสียชีวิตและทุพพลภาพได้¹²

รายงานเบื้องต้นนี้เป็นการศึกษานำร่องที่จะได้คำตอบในการคำนวณเพื่อหาขนาดตัวอย่าง และเป็นการนำเสนอผลการศึกษาการให้สารน้ำ glutamine (Dipeptiven[®]) ในการผ่าตัดหัวใจแบบเปิดเป็นครั้งแรกในคน การศึกษานี้ได้รับความสนับสนุนสารน้ำ Dipeptiven[®] จากบริษัท Fresenius Kabi ประเทศไทย

วัตถุประสงค์

การศึกษาแบบ randomized double blind ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่มารับการผ่าตัดหัวใจแบบเปิด ผ่านคณะกรรมการจริยธรรมของคณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดีและผู้ป่วยให้คำยินยอม แบ่งเป็น 2 กลุ่มโดยวิธีสุ่มตัวเลขจากตาราง กลุ่มศึกษาจะได้สารน้ำ glutamine ในรูป Dipeptiven[®] ปริมาตร 50 มล. ทางหลอดเลือดดำก่อนเข้า CPB ส่วนกลุ่มควบคุมจะได้สารน้ำหยากร crystalloid ปริมาตรเท่ากัน ผู้ป่วยในช่วงศึกษานำร่องมีจำนวนกลุ่มละ 9 คน เมื่อได้ค่า variance จึงนำมาคำนวณหาจำนวนผู้ป่วยจริงที่ power 0.8 และค่า $p < 0.05$ และทำการเก็บข้อมูลเพิ่มเติม ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มจะได้รับการระงับความรู้สึกแบบทั่วไปโดยวิธีใส่ท่อช่วยหายใจ และลดอุณหภูมิกายถึง 28-30° ซ ขณะใช้ CPB ส่วนผสมของสารน้ำใน CPB ได้แก่ crystalloid, Voluven,[®] mannitol, heparin และ NaHCO_3 ตามสูตรของหน่วยประคองคณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี การเจาะเลือดตรวจหาค่า erythrocyte sedimentation rate (ESR), fibrinogen และค่า C-reactive protein รวมทั้ง complete blood count (CBC) กระทำ ที่เวลา t_0 คือ ก่อนให้สารน้ำ glutamine และ

เมื่อ t_1 คือ เมื่อเริ่ม CPB แล้วเป็นเวลา 1 ชั่วโมง ผู้ป่วยจะได้รับการดูแลหลังผ่าตัดที่หออภิบาล การบันทึกข้อมูลประกอบด้วย ลักษณะผู้ป่วย ได้แก่ เพศ อายุ น้ำหนัก ความสูง, ASA, การวินิจฉัยโรคและชนิดการผ่าตัด ระยะเวลารวมของ CPB, การใส่ยากระตุ้นหัวใจในช่วงออก CPB, การใช้ defibrillator, การใช้ pacemaker, การใช้ ECMO (extracorporeal membrane oxygenator), ปริมาตรเลือดที่ใช้ ปริมาตรปัสสาวะ ผลแทรกซ้อนหลังผ่าตัด 24 ชั่วโมง และเมื่อออกจากโรงพยาบาล

สถิติ

การคำนวณจำนวนผู้ป่วยหลังเก็บข้อมูลนำร่องใช้ PS Power and Sample Size Calculations 2.1.31 ข้อมูล parametric ใช้วิธี paired และ unpaired student t-test ตามความเหมาะสม ส่วนจำนวนนับใช้ chi square test ด้วย Microsoft[®] Excel 97 ผลเลือดที่ t_0 และ t_1 เปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงในกลุ่มด้วย paired student t-test ค่าเฉลี่ยรายงานเป็น median และ range ทดสอบนัยสำคัญทางสถิติด้วย Mann-Whitney U-test¹³ โดย $p < 0.05$

ผลการศึกษา

ลักษณะผู้ป่วยไม่แตกต่างกันทางสถิติทั้งสองกลุ่ม เพศหญิงมากกว่าชาย กลุ่มควบคุมมีอายุมากกว่ากลุ่มศึกษา น้ำหนักตัวประมาณ 50 กิโลกรัม และความสูงประมาณ 160 เซนติเมตร ส่วนใหญ่เป็น ASA class III และเป็นโรคลิ้นหัวใจ ระยะเวลาของการระงับความรู้สึกและผ่าตัด 5 ชั่วโมง ระยะเวลาของ CPB ประมาณ 2 ชั่วโมง (ตารางที่ 1)

การเปรียบเทียบระดับ marker ของการอักเสบทุกตัวก่อนเข้าและหลัง CPB ใช้ค่าเฉลี่ยมัธยฐานและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ซึ่งไม่ได้แสดงในตาราง การให้ยากระตุ้นหัวใจและส่วนประกอบของเลือดเสนอเป็นจำนวนรายของผู้ป่วยที่แพทย์เห็นสมควรได้รับ ไม่พบความแตกต่างทางสถิติของระดับ marker, ปริมาตรปัสสาวะ 1 ชั่วโมงแรกหลัง CPB, ปริมาตรเลือดที่ให้ระหว่างการผ่าตัด ภาวะแทรกซ้อนและอัตราการรอดชีวิต (ตารางที่ 2)

วิจารณ์

เนื่องจากไม่เคยมีการศึกษาเรื่องนี้ในคนมาก่อน จำเป็นต้องทำการศึกษานำร่อง ทำให้ได้ขนาดตัวอย่างที่เล็ก

Table 1 Patient characteristics as median (range)

	Control (n = 9)	Study (n = 9)	p
Gender : male/female	3/6	1/8	0.256
Age (years)	43 (23-60)	33 (20-65)	0.863
BW (kg)	51.8 (35-77)	53 (41-71.3)	1.000
Height (cm)	159 (150-167)	155 (150-160)	0.173
ASA			0.586
II	1	1	
III	8	7	
IV	0	1	
			0.695
Diagnoses			
pure valvular	5	4	
combined valvular and intracardiac	1	3	
redo	1	1	
etc.	2	1	
Anesthetic time (min)	330 (255-440)	302.5 (260-735)	0.888
Operative time (min)	290 (175-405)	265 (220-520)	0.672
CPB time (min)	120 (60-212)	176 (110-443)	0.135

คือ กลุ่มละ 9 คน การรายงานค่าเฉลี่ยควรใช้ค่าฐานนิยม (median) จะเหมาะสมกว่าค่ามัธยฐาน (mean) สังเกตได้จากค่าพิสัย (range) ของอายุผู้ป่วย น้ำหนักตัว และค่าตัวแปรต่าง ๆ จะมีช่วงกว้างมาก แสดงถึงการกระจายของข้อมูลแบบเบ้ (skewing) ส่งผลต่อการเลือกวิธีทดสอบทางสถิติด้วย non-parametric ได้แก่ Mann-Whitney U test ทำให้ความแม่นยำในการหาค่าทางสถิติอ่อนกว่ากลุ่ม parametric การศึกษาเพียงกลุ่มละ 9 คน เพราะมีข้อจำกัดเรื่องสารน้ำ glutamine (Dipeptiven®) ที่มีราคาแพงและการหาผู้ป่วยที่เข้าหลักเกณฑ์ของการศึกษาที่ได้รับการผ่าตัดจากศัลยแพทย์เพียงคนเดียว ลักษณะผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันทางสถิติ (ตารางที่ 1) และการเปรียบเทียบตัววัด (marker) การอักเสบทั้งสิ้น (ตารางที่ 2) ได้แก่ ESR, C-reactive protein (CRP), fibrinogen และจำนวนเม็ดเลือดขาว ก่อนและหลังเข้า CPB ไม่แตกต่างกันทั้งสองกลุ่ม แต่แนวโน้มของผู้ป่วย

กลุ่มศึกษา (S) ที่ได้รับสารน้ำ Dipeptiven® จะค่อนข้างดีกว่าคือทิศทางลดลงและเป็นปริมาณที่มากกว่า ค่า p สูงกว่า 0.05 ค่อนข้างมาก เกิดจากการเลือกระดับนัยสำคัญทางสถิติแบบสองหาง (2 tails) ซึ่งเป็นการลดอคติของการเปรียบเทียบข้อมูลสองชุดว่าแตกต่างกันในทิศทางหนึ่ง ๆ ตามที่คาดหวังไว้ก่อน โดยทั่วไปการใช้ CPB สำหรับการผ่าตัดหัวใจแบบเปิดในผู้ป่วยผู้ใหญ่จะมีการผสมสารน้ำ crystalloid ในวงจรเมื่อแรกเริ่ม (priming) เพื่อลดความหนืดของเลือดเมื่อมีการลดอุณหภูมิร่างกายลง¹³ การเจือจางนี้จะทำให้ระดับของ marker ดังกล่าวลดต่ำลง การศึกษาการอักเสบจาก CPB ในสัตว์ทดลองมีการวัดระดับสาร interleukine (IL) หลายตัว¹⁰ ซึ่งปฏิบัติได้ยากในประเทศไทย ต้องอาศัยบุคลากรที่ผ่านการฝึกอบรมเฉพาะและน้ำยาที่ใช้วัดสารแต่ละตัวมีราคาแพงอย่างไรก็ตาม ตัววัดทั้งสิ้นนี้ใช้บอกถึงการอักเสบในร่างกายได้ แม้จะเป็นระดับมหภาค (gross) แต่เป็นตัววัดที่เคยใช้กันมา

Table 2 Clinical informations as median (range)

	Control (n = 9)	Study (n = 9)	p
Lab t ₀ and t ₁			
ESR ₀ (1-20 m/hr)	20.5 (7-56)	20 (2-101)	} 0.888
ESR ₁	10 (2-16)	7 (2-33)	
Fibrinogen ₀ (184-402 mg/dl)	333 (248-468)	260.5 (215-532)	} 0.298
Fibrinogen ₁	199 (142-270)	161 (113-289)	
C-reactive protein ₀ (0-5 mg/L)	1.595 (0.29-31.41)	0.9 (0.52-136.35)	} 0.217
C-reactive protein ₁	1.095 (0.29-23.69)	0.58 (0.34-78.59)	
WEC count ₀ x 10 ³ /ul (4.8-10.8)	6.65 (5.64-7.3)	6.99 (4.25-11.4)	} 0.307
WC count ₁ 10 ³ /ul	7.25 (3.31-10.6)	6.8 (1.3-9.89)	
Urine volume 1 hr post CPB (ml)	350 (60-570)	385 (60-910)	0.888
Inotropic needs (cases)			0.964
dopamine	7	7	
dobutamine	6	7	
milrinone	1	1	
adrenaline	3	2	
Blood components (cases)			0.997
PRC	8	9	
FFP	9	9	
platelets	9	9	
cryoprecipitates	1	1	
Postoperative AF (cases)	2	2	
Survival (cases)	9	9	

นานและสามารถปฏิบัติได้ง่าย ไม่สิ้นเปลือง ในการศึกษา
นำร่องนี้ CRP นับว่าเป็นตัววัดที่สะท้อนการอักเสบได้ดีที่สุด¹⁴

Dipeptiven[®] เป็นสารน้ำ alanyl-glutamine¹⁵ ความ
เข้มข้นร้อยละ 20 เมื่อเข้าสู่ร่างกาย จะสลายตัวให้กรดอะมิโน
glutamine และ alanine โดย Dipeptiven[®] ขนาด 0.6
กรัม/กก./วัน เทียบเท่ากับ glutamine 0.4 กรัม/กก./

วัน¹⁶ เป็นผลิตภัณฑ์ที่พัฒนาต่อจากสารน้ำ Glamin[®] ที่
ประกอบด้วย glutamine และ tyrosine แต่ Dipeptiven[®]
ง่ายต่อการผสมกับสูตรสารอาหารทางหลอดเลือดดำมากกว่า
ปัจจุบันยอมรับว่า glutamine เป็นสารอาหารที่เสริมภูมิคุ้มกัน
ของร่างกาย (immunonutrition)¹⁷ ช่วยเสริมสร้างเยื่อเมือก
ที่บรูววัยวะต่าง ๆ การทำงานของเม็ดเลือดขาวและมีผลต่อ

ระดับของสารที่ก่อให้เกิดการอักเสบของร่างกาย มีการศึกษา การให้ glutamine ในรูปที่ผสมกับสารอาหารอื่น ๆ รวมทั้งสาร ต้านอนุมูลอิสระและการให้เดี่ยวย ๆ ทั้งจาก meta-analyses และการศึกษาเชิงประจักษ์ (evidence-based) ของ Cochrane¹⁶ ส่วนใหญ่ปรากฏผลดีต่อผู้ป่วยรับการผ่าตัดที่เสี่ยงต่อภาวะติดเชื้อ ผู้ป่วยอุบัติเหตุหลายอวัยวะ ทารกคลอดก่อนกำหนดผู้ป่วย เปลี่ยนถ่ายไขกระดูกและผู้ป่วยวิกฤตในหออภิบาล เมื่อติดตาม ผลลัพธ์เป็นอัตราการเสียชีวิตและทุพพลภาพ จำนวนวันที่อยู่ โรงพยาบาล ระยะเวลาของการใช้เครื่องช่วยหายใจ¹⁸ เป็นต้น พบว่าการให้ในผู้ป่วยที่รับการผ่าตัดได้ผลดีชัดเจนที่สุด อาจ เป็นเพราะลักษณะผู้ป่วยไม่หลากหลายเกินไป Bakalar B และคณะ พบว่า glutamine ในขนาด 0.4 กรัม/กก./วัน เป็นเวลา 1 สัปดาห์ เสริมความไวต่ออินซูลินในผู้ป่วยอุบัติเหตุ เกิดการสร้างเนื้อเยื่อมากขึ้นจากตุลบกในโตรเจน^{12,17} glutamine เกี่ยวข้องกับหลายกระบวนการทางชีววิทยาของหลาย ระบบ เช่น การทำงานของกล้ามเนื้อลาย ระบบทางเดินอาหาร และภูมิคุ้มกันของร่างกาย นอกจากนี้เชื่อว่า glutathione ซึ่ง ต้าน oxidative stress จะมีระดับเพิ่มขึ้น เพราะ glutamine เป็น precursor ให้¹⁹ จึงสามารถฟื้นคืนหน้าที่ตับที่บกพร่องใน ภาวะติดเชื้อ ในภาวะเครียดร่างกายจะสร้างสารนี้ลดลง เนื่องจาก glycogen ในกล้ามเนื้อมีระดับต่ำและน้ำตาลในเลือดสูง ประกอบกับมีการใช้เพิ่มขึ้น เกิดการพร่องของ glutamine จำเป็นที่ต้องได้รับจากภายนอก ในลักษณะของ conditionally essential ขนาดที่เหมาะสมสำหรับการรักษายังไม่แน่ชัด แต่ ข้อมูลทางเภสัชจลศาสตร์พบว่าในขนาดมากถึง 0.57 กรัม/ กก./วัน เมื่อให้ติดต่อกันทางหลอดเลือดดำมีความปลอดภัย แม้ผู้ป่วยที่เป็นโรคตับและไต¹⁰ การตอบสนองต่อความเครียด ของร่างกายมีสองระยะ (biphasic) ระยะแรกเป็นการอักเสบ ของร่างกายอย่างมาก (hyperinflammatory) ต่อมาจะเป็น การกดภูมิคุ้มกัน (immunosuppression) หลักการดูแลผู้ป่วย กลุ่มนี้คือ พยายามลดการอักเสบและหลีกเลี่ยงการกดภูมิคุ้มกัน มากเกินไป¹⁷ glutamine สามารถชักนำ HSP 70 ซึ่งเป็น โปรตีนกลุ่ม acute phase และช่วยป้องกันเซลล์ โดยเฉพาะ การอักเสบจาก CPB ในการผ่าตัดหัวใจ พบว่า HSP70 ลด ภัยอันตรายต่อกล้ามเนื้อหัวใจเมื่อเกิดปรากฏการณ์ ischemia reperfusion¹⁰ Hayashi และคณะ ศึกษาในสุนัข พบว่า glu- tamine ขนาด 100 มก./กก./วัน เป็นเวลา 1 สัปดาห์ และก่อนเข้า CPB จะลดระดับ IL-6, IL-8, inducible nitric oxide synthase (NOSi) ภัยอันตรายต่อหัวใจและปอดอย่าง

มีนัยสำคัญ สรุปว่า glutamine สามารถลดการอักเสบได้ผ่าน ทาง HSP70 มีการศึกษาน้อยมากในผู้ป่วยผ่าตัด หัวใจแบบ เปิด อาจเป็นเพราะผลที่เด่นชัดต่อระบบทางเดินอาหาร มากกว่าหัวใจและปอด พบว่าระดับ glutamine ในเลือดแดงจะต่ำ กว่าในเลือดจากระบบ portal ถึงร้อยละ 15 อันแสดงถึง ความแตกต่างของการดูดซับสารนี้ของแต่ละอวัยวะ¹⁶ การชัก นำให้เกิดผลลดภัยอันตรายต่อหัวใจและปอดเชื่อว่าควรให้ทาง หลอดเลือดดำใหญ่¹⁰ การศึกษานี้รายงานในมนุษย์และมีการ ให้ glutamine ที่แตกต่างกันออกไป คือ ให้ทางหลอดเลือด ดำส่วนปลาย ขนาด 10 กรัม ก่อนเข้า CPB เพียงครั้งเดียว หรือประมาณ 0.2 กรัม/กก. ซึ่งเป็นขนาดที่ต่ำกว่าการศึกษา อื่น ๆ อย่างไรก็ตามแนวโน้มของ markers ของการอักเสบ จะลดลงมากกว่าในกลุ่มศึกษา เมื่อเก็บข้อมูลเพิ่มเติมจนได้ ขนาดตัวอย่างตามที่คำนวณได้จะทำให้เห็นภาพชัดขึ้น CRP จัดว่าเป็น marker ของการอักเสบที่ไวในกระแสเลือด ได้รับการยอมรับทั้งจาก Centers for Disease Control and Pre- vention และสมาคมโรคหัวใจแห่งสหรัฐอเมริกา¹⁴ ESR เป็น marker อีกตัวหนึ่งที่มีความคงตัว (stable) และผ่านการทดสอบทางห้องปฏิบัติการมานานจนมีความน่าเชื่อถือ อย่างไรก็ตาม CPB ทำให้เกิดการอักเสบทั่วร่างกายไม่เหมือนกันใน ผู้ป่วยแต่ละคน ขึ้นกับลักษณะพันธุกรรมด้วย²⁰ โดยแสดง อาการทางหัวใจ ปอดและไต เป็นสำคัญ ที่หัวใจจะพบการ เต้นผิดจังหวะแบบ atrial fibrillation (AF) สัมพันธ์กับภาวะ หัวใจวาย การฟุ้งเครื่องช่วยหายใจหลังผ่าตัดและระยะเวลาที่ อยู่โรงพยาบาลนานขึ้น ซึ่งการศึกษานี้ไม่พบอุบัติการณ์ที่แตก ต่างกันตลอดการอยู่โรงพยาบาลของผู้ป่วย ทุกคนสามารถ กลับบ้านได้ ดังนั้นการให้สารน้ำ glutamine เพื่อหวังผลลด การอักเสบนี้ย่อมสมเหตุสมผลและน่าจะปฏิบัติได้ง่ายกว่ากลวิธี อื่น ๆ เพื่อลดการอักเสบจาก CPB

สรุป

รายงานเบื้องต้นของการให้ glutamine เพื่อลดการ ออักเสบจาก CPB ในการผ่าตัดหัวใจผู้ใหญ่แบบเปิด เป็นการศึกษาที่ไม่เคยมีรายงานมาก่อน ผลการศึกษานำร่องนำมาใช้ คำนวณขนาดตัวอย่างที่เหมาะสมเพื่อหลีกเลี่ยงข้อผิดพลาด ทางสถิติ แนวโน้มของทุก markers ของการอักเสบ ที่ศึกษา แม้จะไม่ใช้ระดับ IL ก็เป็นไปในทิศทางลดลงเมื่อเปรียบเทียบ ระหว่างกลุ่มควบคุมกับกลุ่มศึกษา ไม่พบความแตกต่างของ อาการทางคลินิกหลังผ่าตัด ได้อธิบายกลไกการเสริมภูมิคุ้มกัน

ของ glutamine โดยเสนอผลการศึกษาในผู้ป่วยประเภทต่าง ๆ การตัดสินใจว่าการให้สารนี้มีความคุ้มค่าจำเป็นต้องทำการศึกษานเสริมจึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Rubens FD, Mesana T. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass : a therapeutic overview. *Perfusion* 2004 ; 19 : S5-12.
2. Pintar T, Collard CD. The systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Anesthesiol Clin N Amer* 2003 ; 21: 453-64.
3. Tonnesen E, Christensen VB, Toft P. The role of cytokines in cardiac surgery. *Int J Cardiol.* 1996 ; 53 : S1-10.
4. Ben-Abraham R, Weinbroum AA, Dekel B, Paret G. Chemokines and the inflammatory response following cardiopulmonary bypass - a new target for therapeutic intervention? - a review. *Paed Anaesth* 2003 ; 13 : 655-61.
5. Vocelka C, Lindley G. Improving cardiopulmonary bypass : heparin-coated circuits. *J Extra Corpor Technol* 2003 ; 35 : 312-6.
6. Fansa I, Gol MK, Nisanoglu V, et al. Does diltiazem inhibit the inflammatory response in cardiopulmonary bypass? *Med Sci Monit* 2003 ; 9 : 48-54.
7. Lindquist S, Craig EA. The heat-shock proteins. *Ann Rev Genet* 1988 ; 22 : 631-77.
8. Nissim I, States B, Hardy M, et al. Effect of glutamine on heat-shockinduced mRNA and stress proteins. *J Cell Physiol* 1993 ; 157 : 313-8.
9. Wischmeyer PE, Musch MW, Madonna MB, et al. Glutamine protects intestinal epithelial cells : role of inducible HSP70. *Am J Physiol.* 1997 ; 272 : 879-84.
10. Hayashi Y, Sawa Y, Fukuyama N, et al. Preoperative glutamine administration induces heat-shock protein 70 expression and attenuates cardiopulmonary bypass-induced inflammatory response by regulating nitric oxide synthase activity. *Circulation* 2002 ; 106 : 2601-7.
11. Dechelotte P, Hasselmann M, Cynober L, et al. L-alanyl-L-glutamine dipeptide-supplemented total parenteral nutrition reduces infectious complications and glucose intolerance in critically ill patients : the French controlled, randomized, double-blind, multicenter study. *Crit Care Med* 2006 ; 34 : 598-604.
12. Bakalar B, Duska F, Pacht J, Fric M, Otahal M, Pazout J, et al. Parenterally administered dipeptide alanyl-glutamine prevents worsening of insulin sensitivity in multiple-trauma patients. *Crit Care Med* 2006 ; 34 : 381-6.
13. Hennein HA. Cardiopulmonary bypass/priming solutions. http://pedscm.wustl.edu/all-net/english/cardpage/operate_bypass/cpb-14.htm (Accessed 30 May 2006)
14. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *NEJM* 2004 ; 350 : 1387-97.
15. Fresenius Kabi. Dipeptiven. http://www.fresenius-kabi.co.za/products/product_developments.php (Accessed 30 May 2006)
16. Pierro A, Eaton S, Ong E, et al. Glutamine supplementation in parenteral nutrition of surgical newborn infants. www.ich.ucl.ac.uk/ich/html/academicunits/surgery/sign2_Protocol.pdf (Accessed 30 May 2006)
17. Calder PC. Immunonutrition may have beneficial effects in surgical patients. *BMJ* 2003 ; 327 : 117-8.
18. Furst P. New developments in glutamine delivery. *J Nutr* 2001 ; 131 : 2562S-8S.
19. Goeters C, Wenn A, Mertes N, et al. Parenteral L-alanyl-L-glutamine improves 6-month outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002 ; 30 : 2032-7.
20. Rinder C. Cellular inflammatory response and clinical outcome in cardiac surgery. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006 ; 19 : 65-8.

สารน้ำ Glutamine สามารถลดการอักเสบจากเครื่องปอดหัวใจเทียม

บทคัดย่อ

สาร glutamine ปัจจุบันเตรียมได้ในรูป dipeptide ชื่อการค้าคือ Dipeptiven® ในสัตว์ทดลองพบว่า glutamine สามารถลดการอักเสบจาก CPB การศึกษานี้ต้องการดูผลและความปลอดภัยในผู้ป่วยที่มารับการผ่าตัดหัวใจแบบเปิด รายงานเบื้องต้นเป็นการศึกษาผู้ป่วยจำนวน 18 คน แบ่งเป็นกลุ่มควบคุมและกลุ่มศึกษา กลุ่มละ 9 คน กลุ่มศึกษาจะได้รับสารน้ำ 20% Dipeptiven® ปริมาตร 50 มิลลิลิตร ก่อนเข้า CPB ส่วนกลุ่มควบคุมจะได้สารน้ำปกติ เจาะเลือดผู้ป่วย 2 เวลา คือ ก่อนเข้า CPB และหลังเข้า 1 ชั่วโมง ส่งตรวจ Erythrocyte sedimentation rate(ESR), C-reactive protein(CRP), fibrinogen และ white blood cell count(WBC) เปรียบเทียบยาและปริมาณเลือดที่ใช้ระหว่างผ่าตัด ปริมาตรปัสสาวะ 1 ชั่วโมงแรกหลัง CPB ภาวะแทรกซ้อนและอัตราการรอดชีวิต ไม่พบความแตกต่างทางสถิติ แม้ว่าค่าของ marker ในกลุ่มที่ได้รับสารน้ำ Dipeptiven® จะมีระดับต่ำกว่า จำเป็นต้องเพิ่มขนาดตัวอย่างเพื่อการศึกษาที่เสร็จสมบูรณ์
