4680208496 INCOME KKU.* 30/12/59 10:17:02 CP: **********500.00 49867 0042B
CUST:10204022672 REF1:591201998 COMM: *10.00 NET: **********510.00
5236 C0011

ใบแจ้งยอด/ใบเสร็จรับเงินการชำระเงินค่าธรรมเนียม
การยื่นเสนอขอรับการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย

ชื่อ - สกุล นพ.ณัฐวุฒิพงศ์ ลีรัตนขจร Ref1.No. 10204022672

หน่วยงาน ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น Ref2.No. 591201998

วิจัยเรื่อง การหนีบเส้นเลือดดำใหญ่ใต้ต่อตับระหว่างผ่าตัดตับในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดี(Infrahepatic Inferior Vena Cava Clamping During Liver Transection for Cholangiocarcinoma)

รายการ	จำนวนเงิน
- บุคลากรภายในมข. โดยได้รับทุนการสนับสนุนจากมข.หรือทุนส่วนตัว นักศึกษาระดับบัณฑิตศึกษา	500.00
จำนวนเงินเป็นตัวอักษร (ห้าร้อยบาทถ้วน) รวม	500.00

เพื่อเข้าบัญชี "เงินรายได้ มหาวิทยาลัยขอนแก่น"
(สำนักงานคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์)

** ค่าธรรมเนียมผ่านธนาคาร (10 บาท ทั่วประเทศ)
(โปรดเก็บเอกสารฉบับนี้ไว้เป็นหลักฐานการชำระเงิน)

** หมายเหตุ เอกสารฉบับนี้จะสมบูรณ์ใช้แทนใบเสร็จรับเงินได้ ก็ต่อเมื่อมีลายมือชื่อและตราประทับของธนาคารแล้วเท่านั้น

ได้ชำระเงินตามจำนวนข้างต้นเรียบร้อยแล้ว

.....

ผู้รับเงิน (ประทับตราธนาคาร)

วันที่...../...../.....

แบบประเมินด้านระเบียบวิธีวิจัยของโครงการวิจัย

ชื่อโครงการ การหนีบเส้นเลือดดำใหญ่ใต้ต่อตับระหว่างผ่าตัดตับในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดี (Infrahepatic Inferior vena Cana Clamping During Liver Transection for Cholangiocarcinoma)

ชื่อหัวหน้าโครงการสังกัด นายแพทย์ณัฐวุฒิพงศ์ ลีรัตนขจร สังกัด ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

ข้อ	หัวข้อการประเมินที่เกี่ยวกับโครงการวิจัย	เหมาะสม	ไม่เหมาะสม	ไม่เกี่ยวข้อง	ข้อสังเกต/ข้อแนะนำ
A	Scientific value				
1	หลักการและเหตุผล (Rationale)	/			
2	การทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง	/			
3	วัตถุประสงค์ (Objective)	/			
4	รูปแบบการวิจัย (Study design)	/			
5	กลุ่มประชากรที่ศึกษา (Study population)	/			
6	ขนาดตัวอย่าง (Sample size)		/		ใช้ค่าอะไรคำนวณ.
7	การคัดเลือกอาสาสมัครที่เข้าโครงการ (Inclusion criteria)	/			
8	การคัดอาสาสมัครออกจากโครงการ (Exclusion criteria)				ควรศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการที่เลือกออก ใครมีปัจจัยเสี่ยงถึงต้องคัดออก เช่น- Coagulopathy
9	การแบ่งกลุ่มอาสาสมัคร	/			
10	วิธีทดสอบที่ใช้ในการวิจัย	/			
11	การใช้กลุ่มควบคุมหรือยาหลอก		/		
12	การใช้เครื่องมือแพทย์		/		ควรชี้แจงรายละเอียด
13	วิธีการวัดผลการวิจัย เครื่องมือวิจัย วิธีการเก็บข้อมูล		/		
14	การเฝ้าระวังผลแทรกซ้อนและการแก้ไข				
15	จำนวนและปริมาณของเลือดหรือสิ่งส่งตรวจ				
16	ระยะเวลาและจำนวนครั้งของการติดตามผล		/		ชี้แจงวัด CVP, MAP เท่าไร
17	สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์		/		ไม่ได้บอกว่าใช้ Analysis. chi-square T-test.
18	การอ้างอิง (Reference)	/			

ความเสี่ยงของโครงการวิจัยนี้ในมุมมองของผู้เชี่ยวชาญ (Content Expert)

ทำไม่ได้ถ้ามีการเกิดเลือดไหลแล้ว หลายกลุ่มสีไม่ตรงกัน.

ข้อเสนอแนะอื่นๆ

วัดค่าไหน วัด CVP ที่ครึ่งทุกชั่วโมง

ค่า CVP ที่วัด วัดเมื่อไร ใช้ค่าเฉลี่ยหรือใช้ค่าเดี่ยว ตอนแรก เช่นเดียวกับ MAP ใช้ค่าเฉลี่ย ?

Pringle maneuver นอกจากระยะเวลารวม ควรดูจำนวนครั้งในการ clamp ด้วยหรือไม่ เช่นเดียวกับ IVC clamp ถ้า clamp แล้วปล่อยแล้ว clamp หรือไม่

ลงชื่อ..... (อนุกรรมการคนที่ 1)

วันที่...../...../..... ภาควิชาศัลยศาสตร์

ลงชื่อ..... (อนุกรรมการคนที่ 2)

วันที่ 25 / ส.ค. / 59 ภาควิชาศัลยศาสตร์

หมายเหตุ

ผู้ประเมินหมายถึง อนุกรรมการกลั่นกรองระเบียบวิธีวิจัยภาควิชาศัลยศาสตร์ รายชื่อดังนี้

1. อ.นพ.องอาจ โสมอินทร์
2. ผศ.นพ.อำนาจ กิจควรดี
3. อ.นพ.เฉลิม เอื้อบุณยะนันท์
4. อ.พญ.ปัทมา ปัญญาวงศ์
5. อ.นพ.ชลัช มิตรประชาปราณี
6. อ.พญ.พัชรีภรณ์ ต้นมิ่ง
7. ผศ.นพ.กฤษฎา เปานาเรียง

แบบเสนอโครงการวิจัย (RESEARCH PROPOSAL)

1. ชื่อโครงการวิจัย (RESEARCH TITLE)

English: Infrahepatic Inferior Vena Cava Clamping During Liver Transection for Cholangiocarcinoma

ภาษาไทย: การหนีบเส้นเลือดดำใหญ่ใต้ต่อตับระหว่างผ่าตัดตับในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดี

2. ผู้รับผิดชอบโครงการวิจัย (RESEARCHER)

นายแพทย์ณัฐวุฒิพงศ์ ลีรัตนขจร แพทย์ประจำบ้านชั้นปีที่ 1 สาขาศัลยศาสตร์ทั่วไป ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

3. ที่ปรึกษาโครงการวิจัย (MENTOR)

อาจารย์นายแพทย์วร์ ลุวีระ ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

4. ภูมิหลังและที่มาของโครงการ (BACKGROUND AND RATIONALE)

มะเร็งท่อน้ำดีในตับ (Intrahepatic cholangiocarcinoma) เป็นเนื้องอกชนิดร้ายในตับที่มีอุบัติการณ์เป็นอันดับสองรองจากมะเร็งตับ (Hepatocellularcarcinoma)[1] โดยทางฝั่งตะวันตกพบว่าอุบัติการณ์อยู่ที่ 1.5 ต่อ 100,000 คน-ปี และเกิดในผู้ชายมากกว่าผู้หญิง ซึ่งปัจจัยเสี่ยงในกลุ่มชาวตะวันตก ได้แก่ โรคท่อน้ำดีอักเสบแข็งปฐมภูมิ (Primary sclerosing cholangitis)[2] ในปัจจุบันงานวิจัยจากประเทศต่างๆทั่วทุกมุมโลกได้รายงานถึงอุบัติการณ์ที่เพิ่มมากขึ้นของมะเร็งท่อน้ำดีในตับเมื่อเทียบกับอดีตกาล[3-8] ส่วนในประเทศไทยพบอุบัติการณ์ของมะเร็งท่อน้ำดีในตับสูงที่ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ โดยเฉพาะจังหวัดขอนแก่น ซึ่งเป็นบริเวณที่มีการระบาดของพยาธิใบไม้ในตับ (*Opisthorchis viverrini*) โดยอุบัติการณ์ของโรคในเพศชายอยู่ที่ 135.4 คน ต่อประชากรชาย 100,000 คน ส่วนในผู้หญิงอุบัติการณ์อยู่ที่ 43 คน ต่อประชากรหญิง 100,000 คน[9]

อาการและอาการแสดงของผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีในตับส่วนใหญ่มักมาด้วยปวดท้องหรือแน่นท้องที่บริเวณ Right upper quadrant รองลงมาคือไม่มีอาการผิดปกติแต่ตรวจพบโดยบังเอิญ[10] โดยทั่วไปลักษณะทางคลินิกของโรคค่อนข้างรุนแรงทำให้ส่วนใหญ่ของผู้ป่วยอยู่ในอยู่ในระยะท้ายๆตั้งแต่ตรวจพบ และมีการพยากรณ์ของโรคที่ไม่ดี การรักษาโรคนี้ให้หายขาดมีวิธีเดียวคือการผ่าตัด[10, 11] ในปัจจุบันได้มีการจำแนกชนิดของมะเร็งท่อน้ำดีในตับตามลักษณะที่เห็นด้วยตาเปล่าหลังผ่าตัด (Macroscopic type) ดังนี้

1. Mass forming type
2. Periductal infiltrating type

3. Intraductal growth type[12]

เนื่องจากโรคมะเร็งท่อน้ำดีในตับมีการดำเนินโรคที่รุนแรงผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาด้วยวิธีการผ่าตัดมักลงเอยด้วยการผ่าตัดตับที่ใหญ่และซับซ้อน ซึ่งก็ทำให้โอกาสเกิดภาวะทุพพลภาพสูงขึ้น ภาวะแทรกซ้อนหลักของการผ่าตัดตับคือการเสียเลือดมากระหว่างผ่าตัด ส่งผลให้เกิดการบาดเจ็บของอวัยวะต่างๆจากการขาดเลือด และมีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการได้รับเลือดอีกด้วย โดยเลือดที่ออกระหว่างผ่าตัดตับมาจาก 2 ระบบ คือ ระบบไหลเข้า (Inflow system) ได้แก่ Portal vein และ Hepatic artery และ ระบบไหลออก (Outflow system) ได้แก่ Hepatic veins ซึ่งระบบไหลเวียนเข้าสามารถควบคุมได้จากการทำ Pringle maneuver ส่วนปัจจัยที่สำคัญของระบบไหลออกนั้น คือ ความดันในหลอดเลือดดำส่วนกลาง (Central venous pressure)[13] ซึ่งทางวิสัญญีแพทย์ได้มีวิธีการต่างๆที่ใช้เพื่อลดความดันในหลอดเลือดดำส่วนกลาง ได้แก่ การให้ยาขยายหลอดเลือด การให้ยาขับปัสสาวะ การจัดท่า Reverse Trendelenberg และการลดการให้สารน้ำระหว่างผ่าตัด[14] ในส่วนของศัลยแพทย์นั้นในช่วงแรกได้มีความพยายามที่จะปิดกั้นระบบไหลเวียนเลือดของตับอย่างสมบูรณ์ (Total vascular exclusion) โดยการทำ Pringle maneuver ร่วมกับหนีบเส้นเลือดดำใหญ่เหนือต่อตับและใต้ต่อตับ แต่กลับพบว่าทำให้มีเลือดออกระหว่างตัดตับที่มากขึ้น โดยเชื่อว่าเกิดจากการท้นกลับของ adrenal vein และ subphrenic vein จึงได้มีการทดลองการหนีบเส้นเลือดดำใหญ่ใต้ต่อตับเพียงอย่างเดียว ซึ่งพบว่าสามารถลดความดันในหลอดเลือดดำส่วนกลางและปริมาณเลือดที่ออกได้อย่างมีประสิทธิภาพ[14-17] อย่างไรก็ตามในการศึกษาวิจัยก่อนหน้านี้มีผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีในตับอยู่ในกลุ่มตัวอย่างน้อยมาก[14-19]

5. วัตถุประสงค์ของการวิจัย (OBJECTIVES)

วัตถุประสงค์หลัก (Primary objective): เพื่อศึกษาเปรียบเทียบปริมาณเลือดที่ออกระหว่างผ่าตัดตับระหว่างกลุ่มที่หนีบเส้นเลือดดำใหญ่ใต้ต่อตับและกลุ่มที่ไม่หนีบ

วัตถุประสงค์รอง (Secondary objective): เพื่อศึกษาเปรียบเทียบปริมาณเลือดที่ได้รับ ภาวะแทรกซ้อนหลังผ่าตัด และระยะเวลาที่อยู่โรงพยาบาลระหว่างสองกลุ่ม

6. คำถามวิจัย (RESEARCH QUESTION)

การหนีบเส้นเลือดดำใหญ่ใต้ต่อตับในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีที่เข้ารับการผ่าตัดตับ สามารถลดปริมาณเลือดออกระหว่างผ่าตัดได้หรือไม่

P: ผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีที่เข้ารับการผ่าตัดตับที่โรงพยาบาลศรีนครินทร์ ตั้งแต่ พฤศจิกายน 2558 ถึง ธันวาคม 2559

I: การหนีบเส้นเลือดดำใหญ่ใต้ต่อตับ

C: ไม่หนีบเส้นเลือดดำใหญ่ใต้ต่อตับ

O: ปริมาณเลือดออกระหว่างผ่าตัด

7. คำสำคัญ (KEYWORDS)

"Intrahepatic cholangiocarcinoma"

"Hepatectomy" or "Liver resection"

"Infrahepatic inferior vena cava" or "Infrahepatic IVC"

"Clamping" or "Clamp"

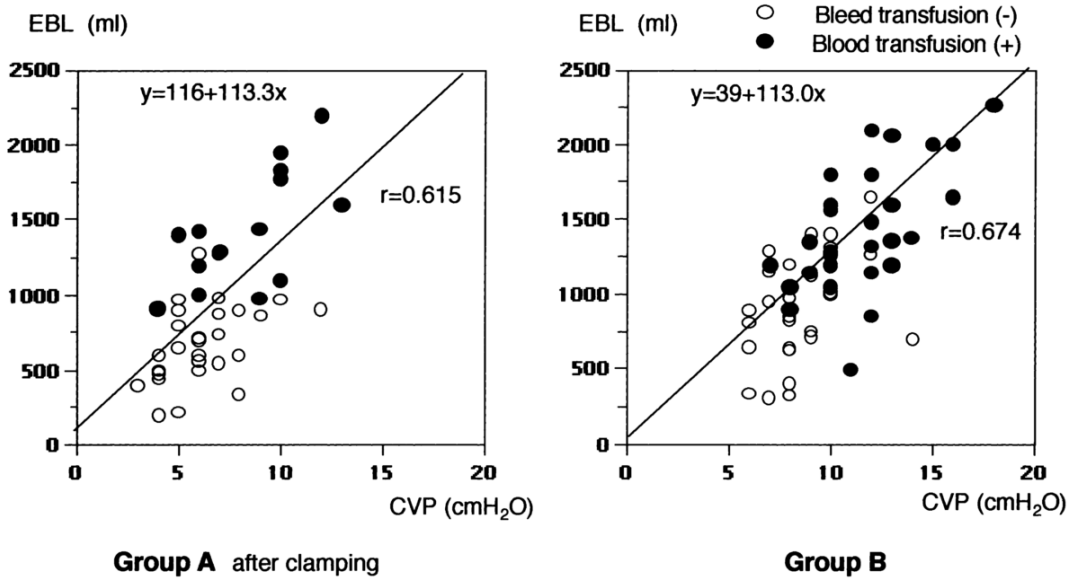
8. การทบทวนงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง (LITERATURE REVIEW)

จากการทบทวนงานวิจัยที่ศึกษาเรื่องการหนีบเส้นเลือดดำใหญ่ใต้ต่อตับระหว่างผ่าตัดตับ พบงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง 7 งานวิจัย ดังนี้

"Bleeding during hepatectomy can be reduced by clamping the inferior vena cava below the liver" [17]

ในปี 2004 Otsubo และคณะได้ทำการศึกษาว่าในผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดตับที่มี CVP > 5 cmH_2O การหนีบเส้นเลือดดำใต้ต่อตับระหว่างผ่าตัดตับมีประสิทธิภาพในการลดระดับความดันหลอดเลือดดำกลาง (CVP) และลดปริมาณเลือดที่ออกระหว่างผ่าตัดหรือไม่ รวมถึงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ CVP ที่ลดลงกับปริมาณเลือดออกระหว่างผ่าตัดที่ลดลงด้วย โดยทำการศึกษาสถาบันเดียวในกรุงโตเกียว ประเทศญี่ปุ่น เก็บข้อมูลแบบไปข้างหน้า (Prospective study) ตั้งแต่ปี 1995 ถึงปี 2000 มีผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดตับซีกซ้ายหรือซีกขวา (Right or left hemihepatectomy) ที่มี CVP > 5 H_2O จำนวน 103 ราย โดยทำการแบ่งผู้ป่วยเป็นสองกลุ่ม กลุ่มแรก ผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดระหว่างปี 1995 ถึง 1997 จำนวน 56 ราย เป็นกลุ่มที่ไม่ได้ทำ IVC clamping กลุ่มที่สอง ผู้ป่วยระหว่างปี 2008 ถึง 2000 จำนวน 47 ราย เป็นกลุ่ม IVC clamping

หลังทำการวิเคราะห์ข้อมูลพบว่า ค่าเฉลี่ย CVP เริ่มต้นเท่ากับ 10.6 ± 2.6 cmH_2O ในกลุ่ม IVC clamping และอีกกลุ่มเท่ากับ 10.1 ± 2.8 cmH_2O ซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างสองกลุ่ม ส่วนค่าเฉลี่ยของ CVP หลังทำ IVC clamping ได้เท่ากับ 6.9 ± 2.4 cmH_2O (ลดลง 3.7 cmH_2O, $P < 0.0001$) ปริมาณเลือดที่ออกเฉลี่ยในกลุ่ม IVC clamping เท่ากับ 910 ml ส่วนในกลุ่มไม่ทำ IVC clamping เท่ากับ 1,177 ml ($P = 0.008$) จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับเลือดพบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างสองกลุ่มแค่เฉพาะผู้ป่วยกลุ่มย่อยที่



มี CVP > 10 cmH_2O (41.4% vs. 73.6%, $P < 0.03$) นอกจากนี้ยังพบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณเลือดที่ออกระหว่างผ่าตัดกับระดับ CVP จริง ดังรูปที่ 1

รูปที่ 1: แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณเลือดที่ออกระหว่างผ่าตัด (EBL) และ ความดันหลอดเลือดดำส่วนกลาง (CVP)

ดังนั้นสรุปได้ว่าการหนีบเส้นเลือดดำใหญ่ใต้ต่อตับสามารถลดระดับ CVP และปริมาณเลือดที่ออกระหว่างผ่าตัดได้ แต่เมื่อพิจารณาถึงผลทางคลินิกซึ่งคือปริมาณเลือดที่ได้รับพบว่าลดได้แค่กลุ่มย่อยที่มี CVP > 10 cmH_2O เท่านั้น นอกจากนี้การศึกษานี้เลือกทำเฉพาะในผู้ป่วยที่มี CVP เริ่มต้นมากกว่า 5 cmH_2O และเข้ารับการผ่าตัด simple hepatectomy เท่านั้น โดยมีผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีในตับเพียง 7 – 10% ในกลุ่มตัวอย่าง

"Effect of Infra-hepatic Inferior Vena Cava Clamping on Bleeding During Hepatic Dissection: A Prospective, Randomized, Controlled Study" [19]

ในปี 2008 Kato และคณะต้องการศึกษาว่าการหนีบเส้นเลือดดำใหญ่ใต้ต่อตับระหว่างผ่าตัดตับว่าสามารถลดประมาณเลือดออกระหว่างผ่าตัดตับได้หรือไม่ โดยทำการศึกษาสถาบันเดียวที่กรุง Tochigi ประเทศ

ญี่ปุ่น โดยเก็บข้อมูลแบบไปข้างหน้า ตั้งแต่มิถุนายน 2002 ถึง พฤษภาคม 2006 ได้ผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดตับ จำนวน 85 ราย และได้ทำการสุ่มแบ่งผู้ป่วยออกเป็นสองกลุ่ม กลุ่มแรก ทำ IVC clamping จำนวน 43 ราย และ กลุ่มที่สอง ไม่ทำ IVC clamping จำนวน 42 ราย

ผลการศึกษาพบว่า ค่าเฉลี่ย CVP ก่อน Clamp เท่ากันทั้งสองกลุ่มที่ 7 cmH_2O ส่วนค่าเฉลี่ย CVP หลัง clamp ในกลุ่ม IVC clamping เท่ากับ 4 cmH_2O (ลดลง 3 cmH_2O) ในกลุ่มที่ไม่ทำ IVC clamping เท่ากับ 6 cmH_2O (ลดลง 1 cmH_2O) ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.01$) ส่วนปริมาณเลือดที่ออกระหว่างผ่าตัดกลับพบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทั้งปริมาณเลือดที่ออกระหว่างตลอดการผ่าตัด (499 vs. 584 ml, $P = 0.56$) และเลือดที่ออกเฉพาะช่วงที่ตัดตับ (233 vs. 285 ml, $P = 0.47$) โดยผู้ประพันธ์ได้คำนวณสัดส่วนเลือดที่ออกเทียบกับพื้นที่หน้าตัดของตับที่ถูกตัดก็ไม่แตกต่างกันระหว่างสองกลุ่ม

ดังนั้นจากการศึกษานี้จึงสรุปได้เพียงว่าการหนีบเส้นเลือดดำใต้ต่อตับสามารถลดระดับ CVP ได้แต่ไม่สามารถลดปริมาณเลือดที่ออกระหว่างผ่าตัดได้ ซึ่งอาจเกิดจากจำนวณกลุ่มตัวอย่างที่น้อยเกินไป โดยเมื่อพิจารณา sample size ที่ผู้ประพันธ์คำนวณได้คือ 83 รายในแต่ละกลุ่ม แต่สามารถรวบรวมผู้ป่วยได้เพียง 43 และ 42 ราย เท่านั้น

"Half clamping of the infrahepatic inferior vena cava reduces bleeding during a hepatectomy by decreasing the central venous pressure" [16]

ในปี 2009 Uchiyama และคณะศึกษาเรื่องการหนีบเส้นเลือดดำใหญ่ใต้ต่อตับระหว่างผ่าตัดตับว่าสามารถลดระดับความดันเส้นเลือดดำกลาง (CVP) ในผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดตับที่มีระดับ CVP > 5 cmH_2O ได้หรือไม่ ทำการศึกษาในสถาบันเดียวที่กรุง Wakayama ประเทศญี่ปุ่น โดยคัดเลือกผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัด major hepatectomy (การผ่าตัดตับตั้งแต่ 1 segment ขึ้นไป ยกเว้น lateral segment) ตั้งแต่เดือน มกราคม 2006 ถึงเดือน เมษายน 2007 ซึ่งกลุ่มนี้จะทำการหนีบเส้นเลือดดำใหญ่ทุกราย จำนวน 20 คน และนำไปเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัด major hepatectomy โดยไม่หนีบเส้นเลือดดำใหญ่ ในปี 2003 ถึงปี 2005 จำนวน 58 คน ซึ่งทั้งสองกลุ่มได้รับการผ่าตัดจากศัลยแพทย์สองท่านโดยที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงเทคนิกการผ่าตัดและอุปกรณ์ที่ใช้ในการผ่าตัด

ผลการศึกษาพบว่าค่าเฉลี่ย CVP ในกลุ่มที่หนีบเส้นเลือดดำต่ำว่าอย่างมีนัยสำคัญ (2.4 ± 1.8 vs. 5.6 ± 2.2, $P < 0.0001$) ปริมาณเลือดที่ออกระหว่างผ่าตัดในกลุ่มทดลองก็น้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญ (932 ± 692 vs. $1,380 \pm 870$, $P = 0.025$) รวมถึงจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับเลือดต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญเช่นกัน (20 % vs. 45 %, $P = 0.049$) โดยไม่พบความแตกต่างในเรื่องผลข้างเคียงหลังผ่า hemodynamic หรือระยะเวลาที่นอนรพ. ระหว่างสองกลุ่ม

ดังนั้นจากการศึกษานี้สามารถสรุปได้ว่าการหนีบเส้นเลือดดำใหญ่ใต้ต่อตับระหว่างการผ่าตัดตับในผู้ป่วยที่มี CVP > 5 cmH_2O สามารถช่วยลด CVP ได้จริงส่งผลให้มีเลือดออกระหว่างผ่าตัดที่ลดลง และสามารถลดสัดส่วนของผู้ป่วยที่ต้องรับเลือดได้ อย่างไรก็ตามยังไม่สามารถนำไปอ้างอิงในผู้ป่วยที่มี CVP < 5 cmH_2O ได้ นอกจากนี้จำนวนผู้ป่วยในกลุ่มทดลองที่ค่อนข้างน้อยและน้อยกว่ากลุ่มควบคุมเกิน 2 เท่า ทำให้ผลการศึกษาที่ได้อาจเกิดโดยความบังเอิญก็เป็นได้ โดยในการศึกษานี้มีผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีในตับแต่ละกลุ่มเพียง 6.8 – 15 % เท่านั้น

"Infrahepatic Inferior Vena Cava Clamping for Reduction of Central Venous Pressure and Blood Loss During Hepatic Resection: A Randomized Controlled Trial" [15]

ในปี 2011 Rahbari และคณะทำการศึกษาเรื่องการหนีบเส้นเลือดดำใหญ่ใต้ต่อตับระหว่างผ่าตัดตับว่าสามารถลดระดับ CVP ได้หรือไม่ โดยทำการศึกษาในสถาบันเดียวที่เมือง Heidenberg ประเทศเยอรมัน โดยทำการศึกษาในผู้ป่วย 152 ราย ที่เข้ารับการผ่าตัดตับ โดยทำการสุ่มแบ่งผู้ป่วยออกเป็นสองกลุ่ม กลุ่มหนีบเส้นเลือดดำใหญ่ใต้ต่อตับ จำนวน 76 ราย และกลุ่มที่ไม่หนีบเส้นเลือดดำใหญ่ 76 ราย หลังจากคัดผู้ป่วยที่สุดท้ายไม่ได้รับการผ่าตัดตับออกจะเหลือ 65 และ 63 รายตามลำดับ

ผลการศึกษาพบว่าในกลุ่มทดลองมีระดับ CVP ที่สูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ (4.0 ± 3.2 vs. 2.6 ± 1.8, $P < 0.01$) แต่เมื่อดูค่า CVP เริ่มต้นในกลุ่มทดลองก็พบว่าสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญเช่นกัน (9.2 ± 3.6 vs. 7.6 ± 3.6, $P < 0.05$) เรื่องค่ามัธยฐานของปริมาณเลือดที่ออกระหว่างผ่าตัดในกลุ่มหนีบเส้นเลือดดำต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญ (550 vs. 900, $P = 0.02$) อย่างไรก็ตามปริมาณผู้ป่วยที่ได้รับเลือดกลับไม่แตกต่างกันระหว่างสองกลุ่ม และพบว่าในกลุ่มทดลองมีอุบัติการณ์ของภาวะลิ่มเลือดอุดตันในปอด (pulmonary embolism) สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญ (6.1 % vs. 0 %, $P = 0.04$)

ดังนั้นจากการวิจัยนี้สรุปได้ว่าการหนีบเส้นเลือดดำใหญ่ใต้ต่อตับสามารถลดปริมาณเลือดที่ออกระหว่างผ่าตัดได้จริง แต่ปัจจัยชี้วัดทางคลินิกซึ่งคือปริมาณผู้ป่วยที่ได้รับเลือดกลับไม่แตกต่างกัน และกลับพบว่าในกลุ่มทดลองมีอุบัติการณ์ของ pulmonary embolism ที่สูงขึ้น ซึ่งผู้ประพันธ์ไม่ได้ระบุถึงความเสี่ยงในการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยดังกล่าว และไม่ได้ระบุถึงมาตรการป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในรพ. ที่ทำการศึกษา อย่างไรก็ตามจากการศึกษานี้ทำให้อาจต้องระมัดระวังในการพิจารณานำการหนีบเส้นเลือดดำใหญ่ไปใช้ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสียงต่อการแข็งตัวของเลือดที่สูง

"Randomized clinical trial comparing infrahepatic inferior vena cava clamping with low central venous pressure in complex liver resections involving the Pringle manoeuvre" [14]

ในปี 2012 Zhu และคณะได้ทำการศึกษาเรื่องการหนีบเส้นเลือดดำใหญ่ใต้ต่อตับร่วมกับการทำ Pringle maneuver ระหว่างผ่าตัดตับ เทียบกับการทำ Pringle maneuver อย่างเดียวโดยที่ไม่หนีบเส้นเลือดดำใหญ่ว่าสามารถลดปริมาณเลือดที่ออกขณะตัดตับได้หรือไม่ ที่รพ. Tongji ประเทศฮ่องกง โดยทำการศึกษาตั้งแต่เดือนมกราคม ปี 2008 ถึงเดือน กันยายน ปี 2010 รวบรวมผู้ป่วยได้จำนวน 192 ราย สุ่มแบ่งผู้ป่วยออกเป็นสองกลุ่มเท่าๆกัน กลุ่มละ 96 ราย

ผลการศึกษาพบว่าในกลุ่มทดลองมีปริมาณเลือดออกเฉลี่ยระหว่างตัดตับและเลือดที่ออกเฉลี่ยตลอดการผ่าตัดน้อยกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ (243 vs. 372, $P < 0.001$ และ 315 vs. 439, $P < 0.001$ ตามลำดับ) แต่จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับเลือดไม่แตกต่างกันระหว่างสองกลุ่ม ค่าเฉลี่ยของ CVP ในกลุ่มที่หนีบเส้นเลือดดำใหญ่ก็ต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญ (4.3 vs. 4.7, $P < 0.001$) โดยไม่พบความแตกต่างเรื่องผลข้างเคียงต่างๆ และระยะเวลาที่อยู่โรงพยาบาลระหว่างทั้งสองกลุ่ม

ดังนั้นจากงานวิจัยนี้สรุปได้ว่าการหนีบเส้นเลือดดำใหญ่ใต้ต่อตับสามารถลดปริมาณเลือดที่ออกระหว่างตัดตับได้จริง โดยถึงแม้ว่าจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับเลือดจะไม่แตกต่างกันระหว่างสองกลุ่ม แต่เมื่อดูปริมาณเลือดที่ได้รับแล้ว ในกลุ่มทดลองดูจะได้เลือดในปริมาณที่น้อยกว่ากลุ่มควบคุม อย่างไรก็ตามในงานวิจัยนี้ไม่ได้ระบุจำนวนผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีในตับในแต่ละกลุ่มเอาไว้

“Infrahepatic inferior vena cava clamping in hepatectomy for tumors involving hepatocaval confluence” [18]

ในปี 2013 Yang และคณะได้ทำการศึกษาเรื่องการหนีบเส้นเลือดดำใหญ่ใต้ต่อตับระหว่างผ่าตัดตับในผู้ป่วยเนื้องอกในตับที่อยู่ใกล้กับบริเวณที่เส้นเลือดดำจากตับเทเข้าเส้นเลือดดำใหญ่ (Hepatocaval confluence) ว่ามีความปลอดภัยและให้ประโยชน์หรือไม่ ทำการศึกษาที่โรงพยาบาลในกรุง Xiamen ประเทศจีน โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็นสองกลุ่มตามช่วงปี กลุ่มหนีบเส้นเลือดดำใหญ่ใต้ต่อตับ จำนวน 60 ราย เป็นผู้ป่วยข้างต้นที่เข้ารับการผ่าตัดตับ ตั้งแต่เดือนมิถุนายน ปี 2010 ถึง เดือนกรกฎาคม ปี 2012 กลุ่มที่สอง ผ่าตัดตับโดยไม่หนีบเส้นเลือดดำใหญ่ใต้ตับ จำนวน 53 ราย เป็นผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดตับ ตั้งแต่เดือนมกราคม 2007 ถึงเดือนเมษายน 2010

ผลการศึกษาพบว่าในกลุ่มทดลองมีปริมาณเลือดออกระหว่างผ่าตัดเฉลี่ยน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (477.3 ± 340.3 vs. 794.5 ± 602.7, $P = 0.001$) จำนวนผู้ป่วยที่ต้องได้รับเลือดก็น้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญเช่นกัน (8.3 % vs. 22.6 %, $P = 0.034$) การเกิดผลข้างเคียงหลังผ่าตัดก็ต่ำกว่า (40 % vs. 60.4 %, $P = 0.031$) ระยะเวลาที่นอนรพ. ก็สั้นกว่าอย่างมีนัยสำคัญ

จากการศึกษานี้จึงสามารถสรุปได้ว่าการหนีบเส้นเลือดดำใหญ่ใต้ต่อตับมีประโยชน์ในกลุ่มผู้ป่วยเนื้องอกในตับที่อยู่ใกล้กับ Hepatocaval confluence อย่างมากโดยสามารถลดเลือดที่ออกระหว่างผ่าตัด ลดโอกาสที่จะ

ได้รับเลือด ลดผลข้างเคียงและลดระยะเวลาที่นอนรพ. อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ก็มีผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีในตับอยู่เพียง 11.7 % - 16.9 % เท่านั้น

"Reverse Trendelenberg position is a safer technique for lowering central venous pressure without decreasing blood pressure than clamping of the inferior vena cava below the liver" [20]

ในปี 2015 Yoneda และคณะทำการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการจัดท่า Reverse Trendelenberg และการหนีบเส้นเลือดดำใหญ่ใต้ต่อตับในเรื่องการลดระดับความดันในเส้นเลือดดำส่วนกลาง (CVP) โดยทำการศึกษาในผู้ป่วย 50 รายที่เข้ารับการผ่าตัดตับระหว่าง เดือนมกราคม 2012 ถึงเดือนมีนาคม 2013 ซึ่งเป็นการวัดเปรียบเทียบในคนไข้คนเดียวกัน

ผลการศึกษาพบว่าค่าเฉลี่ย CVP ในท่า Reverse Trendelenberg และระหว่างทำการหนีบเส้นเลือดดำใหญ่ใต้ต่อตับต่างก็ลดลงจากท่านอนหงายอย่างมีนัยสำคัญ (5.6 vs. 8.0 cmH_2O, P = 0.0017 และ 5.0 vs. 8.0 cmH_2O, P = 0.0231 ตามลำดับ) และพบว่าค่าเฉลี่ยความดัน Systolic ลดลงจากท่านอนหงายอย่างมีนัยสำคัญในการหนีบเส้นเลือดดำใหญ่ใต้ต่อตับ แต่ในท่า Reverse Trendelenberg ไม่แตกต่างกับท่านอนหงาย

จากผลการศึกษานี้สรุปได้ว่าการทำท่า Reverse Trendelenberg สามารถลดระดับ CVP ได้ดีพอๆกับการหนีบเส้นเลือดดำใหญ่ใต้ต่อตับ โดยที่ไม่ทำให้ความดันของผู้ป่วยต่ำลง อย่างไรก็ตามงานวิจัยนี้ไม่สามารถเปรียบเทียบปริมาณเลือดที่ออกระหว่างผ่าตัดได้ซึ่งมีความสำคัญทางคลินิกมากกว่า

9. ระเบียบวิธีวิจัยและแผนการดำเนินการวิจัย (MATERIAL AND METHODS)

9.1 รูปแบบการศึกษา (Study design)

เป็นการศึกษาวิจัยชนิด Retrospective analytical study โดยทำการรวบรวมข้อมูลจากแฟ้มประวัติและเวชระเบียนของผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีที่เข้ารับการผ่าตัดตับที่โรงพยาบาลศรีนครินทร์ตั้งแต่เดือนธันวาคม 2015 ถึงเดือนพฤศจิกายน 2016

เกณฑ์การคัดเลือกเข้า (Inclusion criteria)

ผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดตับที่มีผลตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาเป็นมะเร็งท่อน้ำดี และสามารถค้นเวชระเบียนได้ ในช่วงเดือนธันวาคม 2558 ถึงเดือนพฤศจิกายน 2559

เกณฑ์การคัดเลือกออก (Exclusion criteria)

ผู้ป่วยที่ไม่สามารถรวบรวมข้อมูลได้ครบถ้วนจากเวชระเบียน

ตัวแปรที่ศึกษา (Variables)

1. ข้อมูลทั่วไปทางประชากร เช่น เพศ อายุ
2. ข้อมูลเกี่ยวกับตัวโรคมะเร็งท่อน้ำดี เช่น ชนิดของมะเร็งท่อน้ำดี การมีภาวะตับแข็ง ขนาดและจำนวนของเนื้องอก
3. ข้อมูลเกี่ยวกับการผ่าตัด เช่น ชนิดการผ่าตัด ระยะเวลาที่ทำผ่าตัด ปริมาณเลือดที่ออกตลอดการผ่าตัด ค่าเฉลี่ย CVP ระหว่างผ่าตัด ค่าเฉลี่ย MAP ระหว่างผ่าตัด ซึ่งได้จาก Operative note และ Anesthesia record (โดยค่า CVP จะวัดผ่านเครื่องอัตโนมัติทุก 15 นาทีและลงบันทึกใน Anesthesia record)
4. ข้อมูลหลังผ่าตัด เช่น ค่าการทำงานของตับ ค่าการทำงานของไต ผลข้างเคียงหลังการผ่าตัด ระยะเวลาที่นอนโรงพยาบาล

9.2 ขนาดตัวอย่าง (Sample size)

การคำนวณขนาดตัวอย่างจะอ้างอิงจากสูตรการคำนวณดังต่อไปนี้(21)

$$n_1 = \frac{(z_{1-\frac{\alpha}{2}} + z_{1-\beta})^2 \left[\sigma_1^2 + \frac{\sigma_2^2}{r}\right]}{\Delta^2}$$

$$r = \frac{n_2}{n_1}, \Delta = \mu_1 - \mu_2$$

เมื่อ n_1 = ขนาดตัวอย่างของกลุ่มทดลอง

n_2 = ขนาดตัวอย่างของกลุ่มควบคุม

μ_1 = ค่าเฉลี่ยตัวแปรที่สนใจของกลุ่มทดลอง = 932

μ_2 = ค่าเฉลี่ยตัวแปรที่สนใจของกลุ่มควบคุม = 1,380

σ_1 = ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของกลุ่มทดลอง = 692

σ_2 = ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของกลุ่มควบคุม = 870

โดยกำหนดให้ α = 0.05 และ β = 0.20 และแทนค่าตัวแปรอื่นๆจากงานวิจัยก่อนหน้านี้(16) จะสามารถคำนวณขนาดตัวอย่างได้เท่ากับ 49 คนต่อกลุ่ม

9.3 วิธีการทางสถิติ (Statistical method)

สถิติเชิงพรรณนา

ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูลทั่วไปเกี่ยวกับผู้ป่วย ข้อมูลเกี่ยวกับโรค ผลทางห้องปฏิบัติการณ์ โดยนำเสนอในรูปแบบตารางแจกแจงความถี่ โดยใช้ค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานสำหรับข้อมูลต่อเนื่อง และใช้ค่าร้อยละสำหรับข้อมูลแจงนับ

สถิติเชิงอนุมาน

ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูลดังต่อไปนี้

การวิเคราะห์คราวละปัจจัย วิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยที่ต้องการศึกษา กล่าวคือ IVC clamping กับปริมาณของการเสียเลือด (blood loss) โดยไม่คำนึงถึงผลกระทบจากปัจจัยอื่น ใช้การวิเคาระห์เชิงเส้น (Linear regression) เพื่อหาขนาดและทิศทางของความสัมพันธ์ นำเสนอค่าความเสี่ยงต่อการเกิดเหตุการณี (ODD ratio, HR) และช่วงเชื่อมั่น 95% ค่า p-value จากพาเชียลไลลิฮูด (Partial likelihood ratio test)

การวิเคราะห์ตัวแปรเชิงพหุ (Multivariable analysis) วิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่างๆ กับการรอดชีพ โดยคำนึงผลกระทบจากปัจจัยอื่น ใช้การวิเคาระห์ถดถอยเชิงเส้น (Linear regression) เพื่อหาขนาดและทิศทางของความสัมพันธ์ นำเสนอค่าความเสี่ยงต่อการเกิดเหตุการณ์และช่วงเชื่อมั่น 95% ค่า p-value จากพาเชียลไลลิฮูด

ค่า p-value ที่ได้จากสมการถดถอย หรือที่เรียกว่า พาเชียลไลลิฮูด เป็นการทดสอบสมมติฐานว่าค่าสัมประสิทธิ์แตกต่างจาก 0 หรือไม่ กล่าวคือปัจจัยที่สนใจศึกษามีความสัมพันธ์กับการเสียเลือดอย่างมีนัยสำคัญหรือไม่

กำหนดระดับนัยสำคัญ (Level of significant) เท่ากับ 0.05

10. ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย (BENEFITS)

ในภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทยมีอุบัติการณ์ของโรคมะเร็งท่อน้ำดีสูง ทำให้มีจำนวนผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดตับมากที่สุดในประเทศไทย โดยเฉพาะในโรงพยาบาลศรีนครินทร์ซึ่งเป็นโรงพยาบาลระดับตติยภูมิ ซึ่งผลที่ได้จากงานวิจัยนี้จะให้ประโยชน์ได้อย่างมากในการพิจารณาหนีบเส้นเลือดดำใหญ่ใต้ต่อตับระหว่างผ่าตัดตับ

11. จริยธรรมในการวิจัย (ETHICAL CONSIDERATION)

การดำเนินงานวิจัยนี้เป็นการศึกษารวบรวมข้อมูลจากแฟ้มประวัติและเวชระเบียนของผู้ป่วย ข้อมูลที่รวบรวมได้ทั้งหมดทางผู้วิจัยจะถือเป็นความลับและไม่มีการระบุชื่อ เลขที่โรงพยาบาล หรือที่อยู่อันจะทำให้ผู้อื่น

สามารถอ้างอิงระบุถึงตัวผู้ป่วยได้ ในส่วนของการวิเคราะห์ข้อมูลจะนำเสนอในภาพรวมเท่านั้น ซึ่งจะไม่มีผลกระทบต่อผู้ป่วย ทั้งนี้งานวิจัยนี้จะถูกส่งเพื่อขอรับการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ จากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์มหาวิทยาลัยขอนแก่นต่อไป

12. แผนการดำเนินงาน (TIMEFRAME)

ขั้นตอนการดำเนินงาน	ระยะเวลา
ขั้นตอนการเตรียมการ 1. ศึกษาทบทวนงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง 2. ส่งคณะกรรมการจริยธรรม	ส.ค. 59 – ต.ค. 59
ขั้นตอนการเก็บข้อมูล 1. สร้างแบบบันทึกสำหรับเก็บข้อมูล 2. ดำเนินการเก็บข้อมูล	พ.ย. 59 – เม.ย. 60
ขั้นตอนการประมวลผลและการวิเคราะห์ข้อมูล 1. ลงรหัส ตรวจสอบรหัส และนำข้อมูลเข้าโปรแกรมวิเคราะห์ข้อมูล 2. วิเคราะห์ข้อมูล ด้วยวิธีการทางสถิติต่างๆ	พ.ค. 60 – มิ.ย. 60
ขั้นตอนการเขียนรายงานและการเผยแพร่ผลงาน 1. เขียนรายงานการวิจัย 2. จัดพิมพ์ 3. นำเสนอผลงาน	ก.ค. 60 – ต.ค. 60

13. งบประมาณ (BUDGET)

งบประมาณที่เสนอขอมีรายละเอียดดังต่อไปนี้

ค่ากระดาษ ค่าจัดพิมพ์ และค่าถ่ายเอกสาร	1,000 บาท
ค่าจ้างในการเก็บรวบรวมข้อมูล และบันทึกข้อมูลลง case record form รายละ 100 บาท ของผู้ป่วยจำนวน 100 ราย	10,000 บาท
ค่าจัดทำรูปเล่มงานวิจัย	1,000 บาท
งบประมาณทั้งสิ้น	12,000 บาท

REFERENCE

1. Bosch FX, Ribes J, Diaz M, Cleries R. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. Gastroenterology. 2004;127(5 Suppl 1):S5-S16.

2. Mosconi S, Beretta GD, Labianca R, Zampino MG, Gatta G, Heinemann V. Cholangiocarcinoma. Critical reviews in oncology/hematology. 2009;69(3):259-70.

3. Utada M, Ohno Y, Tamaki T, Sobue T, Endo G. Long-term trends in incidence and mortality of intrahepatic and extrahepatic bile duct cancer in Japan. Journal of epidemiology / Japan Epidemiological Association. 2014;24(3):193-9.

4. Bertuccio P, Bosetti C, Levi F, Decarli A, Negri E, La Vecchia C. A comparison of trends in mortality from primary liver cancer and intrahepatic cholangiocarcinoma in Europe. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2013;24(6):1667-74.

5. von Hahn T, Ciesek S, Wegener G, Plentz RR, Weismuller TJ, Wedemeyer H, et al. Epidemiological trends in incidence and mortality of hepatobiliary cancers in Germany. Scandinavian journal of gastroenterology. 2011;46(9):1092-8.

6. Alvaro D, Crocetti E, Ferretti S, Bragazzi MC, Capocaccia R, committee AC. Descriptive epidemiology of cholangiocarcinoma in Italy. Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver. 2010;42(7):490-5.

7. West J, Wood H, Logan RF, Quinn M, Aithal GP. Trends in the incidence of primary liver and biliary tract cancers in England and Wales 1971-2001. British journal of cancer. 2006;94(11):1751-8.

8. McGlynn KA, Tarone RE, El-Serag HB. A comparison of trends in the incidence of hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2006;15(6):1198-203.

9. Green A, Uttaravichien T, Bhudhisawasdi V, Chartbanchachai W, Elkins DB, Marieng EO, et al. Cholangiocarcinoma in north east Thailand. A hospital-based study. Tropical and geographical medicine. 1991;43(1-2):193-8.

10. Shen WF, Zhong W, Xu F, Kan T, Geng L, Xie F, et al. Clinicopathological and prognostic analysis of 429 patients with intrahepatic cholangiocarcinoma. World journal of gastroenterology. 2009;15(47):5976-82.

11. Mavros MN, Economopoulos KP, Alexiou VG, Pawlik TM. Treatment and Prognosis for Patients With Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Systematic Review and Meta-analysis. JAMA surgery. 2014;149(6):565-74.

12. Yamasaki S. Intrahepatic cholangiocarcinoma: macroscopic type and stage classification. Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery. 2003;10(4):288-91.

13. Johnson M, Mannar R, Wu AV. Correlation between blood loss and inferior vena caval pressure during liver resection. The British journal of surgery. 1998;85(2):188-90.

14. Zhu P, Lau WY, Chen YF, Zhang BX, Huang ZY, Zhang ZW, et al. Randomized clinical trial comparing infrahepatic inferior vena cava clamping with low central venous pressure in complex liver resections involving the Pringle manoeuvre. The British journal of surgery. 2012;99(6):781-8.

15. Rahbari NN, Koch M, Zimmermann JB, Elbers H, Bruckner T, Contin P, et al. Infrahepatic inferior vena cava clamping for reduction of central venous pressure and blood loss during hepatic resection: a randomized controlled trial. Annals of surgery. 2011;253(6):1102-10.

16. Uchiyama K, Ueno M, Ozawa S, Hayami S, Kawai M, Tani M, et al. Half clamping of the infrahepatic inferior vena cava reduces bleeding during a hepatectomy by decreasing the central venous pressure. Langenbeck's archives of surgery / Deutsche Gesellschaft fur Chirurgie. 2009;394(2):243-7.

17. Otsubo T, Takasaki K, Yamamoto M, Katsuragawa H, Katagiri S, Yoshitoshi K, et al. Bleeding during hepatectomy can be reduced by clamping the inferior vena cava below the liver. Surgery. 2004;135(1):67-73.

18. Yang J, Sui C, Kan T, Li B, Zhou Y. Infrahepatic inferior vena cava clamping in hepatectomy for tumors involving hepatocaval confluence. Asian journal of surgery / Asian Surgical Association. 2013;36(3):111-5.

19. Kato M, Kubota K, Kita J, Shimoda M, Rokkaku K, Sawada T. Effect of infra-hepatic inferior vena cava clamping on bleeding during hepatic dissection: a prospective, randomized, controlled study. World journal of surgery. 2008;32(6):1082-7.

20. Yoneda G, Katagiri S, Yamamoto M. Reverse Trendelenburg position is a safer technique for lowering central venous pressure without decreasing blood pressure than clamping of the inferior vena cava below the liver. Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences. 2015;22(6):463-6.

21. Bernard R. Fundamentals of biostatistics 5th edition: Duxbury-Thomson Learning; 2000. 308 p.

930873

AF/06-03/03.0

บันทึกข้อความ

ส่วนราชการ ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น โทร. 63582

ที่ ศธ0514.7.2.14/ 06 **วันที่** 4 มกราคม 2560

เรื่อง ขอเสนอโครงการวิจัยประเภท Retrospective study/Medical record review/Case report เพื่อขอรับการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์มหาวิทยาลัยขอนแก่น

เรียน ประธานคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์มหาวิทยาลัยขอนแก่น

ข้าพเจ้า นายแพทย์ณัฐวุฒิพงศ์ ลีรัตนขจร สังกัด ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่นขอเสนอโครงการวิจัยเรื่อง การหนีบเส้นเลือดดำใหญ่ใต้ต่อตับระหว่างผ่าตัดตับในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดี (Infrahepatic Inferior Vena Cava Clamping During Liver Transection for Cholangiocarcinoma) เพื่อขอรับการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ และได้แนบเอกสารประกอบการพิจารณา ดังนี้

1. แบบฟอร์มนำส่งค่าธรรมเนียมและหลักฐานการชำระเงิน จำนวน 1 ชุด
2. แบบเสนอเพื่อขอรับการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ ตามที่คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ กำหนด จำนวน 1 ชุด
3. โครงการวิจัย จำนวน 1 ชุด
4. ประวัติและความรู้ความชำนาญของนักวิจัย ภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษ รวมทั้งหลักฐานการอบรมจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ จำนวน 1 ชุด
5. เครื่องมือการวิจัยหรือแบบสอบถามการวิจัย 1 ชุด
6. แผ่นบรรจุข้อมูลโครงการวิจัยทั้งหมด (CD/DVD) จำนวน 1 ชุด

จึงเรียนมาเพื่อโปรดพิจารณา

ลงชื่อ.....
(อาจารย์นายแพทย์วร์ ลุวีระ)
อาจารย์ที่ปรึกษาโครงการ

ลงชื่อ.....
(นายแพทย์ณัฐวุฒิพงศ์ ลีรัตนขจร)
หัวหน้าโครงการวิจัย

ลงชื่อ.....
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์พลากร สุรกุลประภา)
หัวหน้าภาควิชาศัลยศาสตร์

แบบเสนอเพื่อขอรับการพิจารณาจริยธรรมของการวิจัยในมนุษย์ สำหรับโครงการวิจัย ที่ใช้วิธีรวบรวมข้อมูลที่มีอยู่เดิม (Retrospective study/Medical record review/Case report)

หมายเหตุ สำหรับคำตอบต่อข้อคำถามของคณะกรรมการฯ ให้เขียนเป็นภาษาไทยเท่านั้น สำหรับผู้วิจัยต่างชาติให้ใช้แบบฟอร์มภาษาอังกฤษ

1. ชื่อโครงการวิจัย ทั้งภาษาไทย และภาษาอังกฤษ: การหนีบเส้นเลือดดำใหญ่ใต้ต่อตับระหว่างผ่าตัดตับในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดี (Infrahepatic Inferior Vena Cava Clamping During Liver Transection for Cholangiocarcinoma)

- หัวหน้าโครงการวิจัย

  นพ.ณัฐวุฒิพงศ์ ลีรัตนขจร แพทย์ประจำบ้านชั้นปีที่ 1 ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

  Dr.Natwutpong Leeratanakachorn, first year resident, department of surgery, faculty of medicine, Khon Kaen university

  ที่ปรึกษาโครงการวิจัย

  อาจารย์นายแพทย์วร์ ลุวีระ ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

  Dr. Vor Luvira, department of surgery, faculty of medicine, Khon Kaen university

2. ผู้ร่วมโครงการวิจัยและหน่วยงานที่สังกัด ทั้งภาษาไทย และภาษาอังกฤษ

- ไม่มี

3. ความสำคัญของปัญหาที่ทำการวิจัย

เนื่องจากโรคมะเร็งท่อน้ำดีในตับมีการดำเนินโรคที่รุนแรงผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาด้วยวิธีการผ่าตัดมักลงเอยด้วยการผ่าตัดตับที่ใหญ่และซับซ้อน ซึ่งก็ทำให้โอกาสเกิดภาวะทุพพลภาพสูงขึ้น ภาวะแทรกซ้อนหลักของการผ่าตัดตับคือการเสียเลือดมากระหว่างผ่าตัด ส่งผลให้เกิดการบาดเจ็บของอวัยวะต่างๆจากการขาดเลือด และมีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการได้รับเลือดอีกด้วย โดยเลือดที่ออกระหว่างผ่าตัดตับมาจาก 2 ระบบ คือ ระบบไหลเข้า (Inflow system) ได้แก่ Portal vein และ Hepatic artery และ ระบบไหลออก (Outflow system) ได้แก่ Hepatic veins ซึ่งระบบไหลเวียนเข้าสามารถควบคุมได้จากการทำ Pringle maneuver ส่วนปัจจัยที่สำคัญของระบบไหลออกนั้น คือ ความดันในหลอดเลือดดำส่วนกลาง (Central venous pressure) ซึ่งทางวิสัญญีแพทย์ได้มีวิธีการต่างๆที่ใช้เพื่อลดความดันในหลอดเลือดดำส่วนกลาง ได้แก่ การให้ยาขยายหลอดเลือด การให้ยาขับปัสสาวะ การจัดท่า Reverse Trendelenberg และการลดการให้สารน้ำระหว่างผ่าตัด ในส่วนของศัลยแพทย์นั้นในช่วงแรกได้มีความพยายามที่จะปิดกั้นระบบไหลเวียนเลือดของตับอย่างสมบูรณ์ (Total vascular exclusion) โดยการทำ Pringle maneuver ร่วมกับหนีบเส้นเลือดดำใหญ่เหนือต่อตับและใต้ต่อตับ แต่กลับพบว่าทำให้มีเลือดออกระหว่างตัดตับที่มากขึ้น โดยเชื่อว่าเกิดจากการท้นกลับของ adrenal vein และ subphrenic vein จึงได้มีการทดลองการหนีบเส้นเลือดดำใหญ่ใต้ต่อตับเพียงอย่างเดียว ซึ่งพบว่าสามารถลดความดันในหลอดเลือดดำส่วนกลางและปริมาณเลือดที่ออกได้อย่างมีประสิทธิภาพ อย่างไรก็ตามในการศึกษาวิจัยก่อนหน้านี้มีผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีในตับอยู่ในกลุ่มตัวอย่างน้อยมาก

4. วัตถุประสงค์ของโครงการ

- วัตถุประสงค์หลัก (Primary objective): เพื่อศึกษาเปรียบเทียบปริมาณเลือดที่ออกระหว่างผ่าตัดตับระหว่างกลุ่มที่หนีบเส้นเลือดดำใหญ่ใต้ต่อตับและกลุ่มที่ไม่หนีบ
- วัตถุประสงค์รอง (Secondary objective): เพื่อศึกษาเปรียบเทียบปริมาณเลือดที่ได้รับ ภาวะแทรกซ้อนหลังผ่าตัด และระยะเวลาที่อยู่โรงพยาบาลระหว่างสองกลุ่ม

5. ประโยชน์ของโครงการนี้ เมื่อเสร็จสมบูรณ์แล้วจะเป็นประโยชน์อย่างเป็นรูปธรรมอย่างไรบ้าง

ในภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทยมีอุบัติการณ์ของโรคมะเร็งท่อน้ำดีสูง ทำให้มีจำนวนผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดตับมากที่สุดในประเทศไทย โดยเฉพาะในโรงพยาบาลศรีนครินทร์ซึ่งเป็นโรงพยาบาลระดับตติยภูมิ ซึ่งผลที่ได้จากงานวิจัยนี้จะให้ประโยชน์ได้อย่างมากในการพิจารณาหนีบเส้นเลือดดำใหญ่ใต้ต่อตับระหว่างผ่าตัดตับ

ในการเตรียมโครงการวิจัยนี้

[✓] ได้ปรึกษานักวิจัยหรือนักชีวสถิติ

นักชีวสถิติ ชื่อ ดร.สุพจน์ คำสะอาด ลายมือชื่อ.....

7. วิธีดำเนินการ

7.1 การรวบรวมข้อมูลที่มีอยู่เดิมจากแหล่งข้อมูลอะไรบ้าง (โปรดระบุชนิดของเอกสารที่มีข้อมูลนั้น เช่น เวชระเบียนผู้ป่วย ฯลฯ) ของสถานที่ใด และช่วงระยะเวลาที่ต้องการรวมรวม

เก็บรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วย ข้อมูลการเสียชีวิตของผู้ป่วยจากหน่วยมะเร็ง และระบบคอมพิวเตอร์ โรงพยาบาลศรีนครินทร์ ในระหว่างเดือน ธันวาคม 2558 ถึง พฤศจิกายน 2559

7.2 หัวข้อของข้อมูลที่จะนำมาใช้ในการวิจัยมีอะไรบ้าง (โปรดระบุหัวข้อของข้อมูลที่จะใช้ในการวิจัย เช่น เพศ อายุ ผลการตรวจพยาธิวิทยาชิ้นเนื้อ ผลการตรวจภาพถ่ายรังสีผลการตรวจความหนาแน่นของกระดูก เป็นต้น)

เพศ อายุ ชนิดของมะเร็งท่อน้ำดี ระยะของมะเร็งท่อน้ำดี ชนิดของการผ่าตัด ระยะเวลาผ่าตัด ความดันเลือดดำส่วนกลาง ปริมาณเลือดที่ออกระหว่างผ่าตัด ปริมาณของเลือดที่ผู้ป่วยได้รับ และภาวะแทรกซ้อนของผู้ป่วย

8. ข้อพิจารณาด้านจริยธรรมการวิจัย

การดำเนินงานวิจัยนี้เป็นการศึกษารวบรวมข้อมูลจากแฟ้มประวัติและเวชระเบียนของผู้ป่วย ข้อมูลที่รวบรวมได้ทั้งหมดทางผู้วิจัยจะถือเป็นความลับและไม่มีการระบุชื่อ เลขที่โรงพยาบาล หรือที่อยู่อันจะทำให้ผู้อื่นสามารถอ้างอิงระบุถึงตัวผู้ป่วยได้ ในส่วนของการวิเคราะห์ข้อมูลจะนำเสนอในภาพรวมเท่านั้น ซึ่งจะไม่มีผลกระทบต่อผู้ป่วย

9. ข้าพเจ้าขอรับรองว่าข้อความข้างต้นเป็นความจริง และเข้าใจความหมายโดยชัดเจนทุกประการ

ลงชื่อ.....
(อาจารย์นายแพทย์วร์ ลุวีระ)
อาจารย์ที่ปรึกษาโครงการ

ลงชื่อ.....
(นายแพทย์ณัฐวุฒิพงศ์ ลีรัตนขจร)
หัวหน้าโครงการวิจัย

โครงการวิจัยนี้ได้ผ่านความเห็นชอบจากหน่วยงานต้นสังกัดแล้ว

ลงชื่อ.....
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์พลากร สุรกุลประภา)
หัวหน้าภาควิชาศัลยศาสตร์