

โรคนิ่วไต: จากกลไกการเกิดนิ่วระดับโมเลกุลสู่การป้องกัน

Kidney Stone Disease: From Molecular Lithogenesis to Stone Prevention

ชาญชัย บุญหล้า ปิยะรัตน์ โตสุขโขวงศ์ เกรียง ตั้งสง่า

ภาควิชาชีวเคมี และภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

1. บทนำ

โรคนิ่วไต (kidney stone disease, nephrolithiasis) เป็นปัญหาสำคัญของระบบทางเดินปัสสาวะที่พบได้บ่อยทั่วโลก ในประเทศตะวันตกพบอุบัติการณ์ประมาณร้อยละ 5-10 ขณะที่ในประเทศแถบเขตร้อน (Tropical/ subtropical regions) จะพบอุบัติการณ์สูงขึ้น เช่น ในประเทศซาอุดีอาระเบีย พบได้สูงสุดถึงร้อยละ 20 สำหรับประเทศไทย มีอุบัติการณ์การเป็นโรคนิ่วไตสูงมากในแถบภาคตะวันออกเฉียงเหนือประมาณร้อยละ 10-16

โรคนิ่วไตจัดเป็นปัญหาสาธารณสุขที่ส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิต ทั้งในกลุ่มประชากรวัยแรงงานและผู้สูงอายุ ทั้งยังเป็นโรคที่มีอัตราการกลับเป็นซ้ำสูงภายหลังการรักษาทั้งด้วยวิธีสลายนิ่ว (lithotripsy) หรือการผ่าตัด (surgery) มีการศึกษาอัตราการกลับเป็นซ้ำหลังสลายนิ่วที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ที่มีผู้ป่วยส่วนใหญ่มาจากภาคกลาง พบสูงถึงร้อยละ 25 ภายหลังการสลายนิ่วแล้ว 3 ปี และการศึกษาในโรงพยาบาลขอนแก่น พบอัตราการเกิดนิ่วซ้ำร้อยละ 39 ภายหลังการผ่าตัดเอานิ่วออกไปแล้ว 2 ปี สาเหตุสำคัญของอัตราการกลับเป็นซ้ำ เนื่องจากผู้ป่วยมีการเปลี่ยนแปลงของเนื้อไต เช่น พบการอักเสบ การบวมและการบาดเจ็บภายในเนื้อไต อีกทั้งขาดการประเมินความผิดปกติทางเมแทบอลิก และการวิเคราะห์สารเคมีที่เป็นสารประกอบของก้อนนิ่วที่เป็นครั้งแรก (first episode) หรือไม่ได้ยารักษาตามปัจจัยเสี่ยงในชนิดก้อนนิ่ว รวมทั้งขาดการส่งเสริมสุขภาพที่เหมาะสมหลังการสลายนิ่วหรือผ่าตัดเอานิ่วออก นอกจากนี้การมีนิ่วในระบบทางเดินปัสสาวะจะส่งผลให้เกิดอาการแทรกซ้อนอื่นๆ ได้ ตั้งแต่โรคไตวายจนถึงแก่ความตาย

นิ่วไตมีหลายชนิด จำแนกตามสารเคมีหรือแร่ธาตุที่ประกอบเป็นผลึกในก้อนนิ่ว สามารถแบ่งได้เป็น 2 ประเภทใหญ่คือ นิ่วที่มีแคลเซียมเป็นส่วนประกอบ (calcium stones) ซึ่งเป็นนิ่วที่พบมากที่สุดประมาณร้อยละ 80 ซึ่งอาจเป็นนิ่วแคลเซียมออกซาเลต (calcium oxalate, CaOx) หรือ นิ่วแคลเซียมฟอสเฟต (calcium phosphate, CaP) หรือนิ่วเนื้อผสมของแคลเซียมออกซาเลตกับฟอสเฟต หรือแคลเซียมออกซาเลตกับกรดยูริก นิ่วอีกประเภทหนึ่งคือ นิ่วที่ไม่มีแคลเซียมเป็นส่วนประกอบ (non-calcium stones) พบได้ประมาณร้อยละ 15-20 ได้แก่ นิ่วกรดยูริก (uric acid stone) นิ่วจากการติดเชื้อแบคทีเรียหรือนิ่วสตรูไวท์ (infection stone หรือ struvite) และนิ่วซิสทีน (cystine stone) เป็นต้น โดยนิ่วกรดยูริกและแคลเซียมฟอสเฟตมีโอกาสกลับเป็นซ้ำสูงกว่านิ่วชนิดอื่น

ชนิดของก้อนนิ่วและผลึกที่พบในก้อนนิ่วของผู้ป่วยโรคนิ่วในประเทศไทย

องค์ประกอบทางเคมีของก้อนนิ่ว ส่วนใหญ่จะเป็นนิ่วเนื้อผสม (mixed stone) คือมีองค์ประกอบของเกลือมากกว่าสองชนิดขึ้นไป ส่วนนิ่วที่มีองค์ประกอบทางเคมีเพียงชนิดเดียวจัดเป็นนิ่วเนื้อบริสุทธิ์ (pure stone) พบว่าชนิดและองค์ประกอบของก้อนนิ่วในประเทศต่างๆ มีแนวโน้มการเปลี่ยนแปลงไปมาก

มีรายงานองค์ประกอบของก้อนนิ่วจากตอนเหนือของอินเดีย พบนิ่วเนื้อบริสุทธิ์สูงถึงร้อยละ 93.4 ซึ่งเป็นนิ่วแคลเซียมออกซาเลต ที่เหลือจัดเป็นนิ่วผสมและมีนิ่วกรดยูริกเพียงร้อยละ 0.95 ขณะที่รายงานจากตอนใต้ของญี่ปุ่นพบนิ่วเนื้อบริสุทธิ์เพียงร้อยละ 58.4 ซึ่งเป็นนิ่วแคลเซียมออกซาเลตร้อยละ 40 และมีนิ่วกรดยูริกร้อยละ 9.65 ที่เหลือจัดเป็นนิ่วเนื้อผสมร้อยละ 41.6

สำหรับการศึกษาองค์ประกอบของก้อนนิ่วของผู้ป่วยนิ่วจากทุกภาคของประเทศไทย โดยคณะผู้เขียนพบนิ่วเนื้อบริสุทธิ์เพียงร้อยละ 40 ซึ่งเป็นนิ่วแคลเซียมออกซาเลตร้อยละ 21 และมีนิ่วกรดยูริกร้อยละ 14.1 ที่เหลือจัดเป็นนิ่วเนื้อผสมร้อยละ 60 และองค์ประกอบหลักในนิ่วเนื้อผสมเป็นแคลเซียมออกซาเลตและแคลเซียมฟอสเฟตร้อยละ 48 รวมพบนิ่วชนิดแคลเซียมเป็นร้อยละ 79 และนิ่วที่ไม่มีแคลเซียมเป็นส่วนประกอบร้อยละ 21 ซึ่งพบมีนิ่วกรดยูริกสูงถึงร้อยละ 16 (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 องค์ประกอบของก้อนนิ่วจากผู้ป่วยนิ่วทุกภาคของประเทศไทยจำนวน 256 ราย

Stone composition	All regions		Geographic regions							
			NE		N		C		S	
	Freq.	%	Freq.	%	Freq.	%	Freq.	%	Freq.	%
n	256		103		81		47		25	
Pure stones	103	40.23	37	35.92	29	35.80	24	51.06	13	52.00
CaOx	54	21.09	19	18.45	18	22.22	13	27.66	4	16.00
UA	36	14.06	12	11.65	11	13.58	8	17.02	5	20.00
CaP	5	1.95	2	1.94	0	0	1	2.13	2	8.00
MAP	8	3.13	4	3.88	0	0	2	4.26	2	8.00
Mixed stones	153	59.77	66	64.08	52	64.20	23	48.94	12	48.00
CaOx+CaP	122	47.66	52	50.49	46	56.79	15	31.91	9	36.00
CaOx+UA	12	4.69	6	5.83	3	3.70	2	4.26	1	4.00
CaOx+others	8	3.13	4	3.88	2	2.47	1	2.13	1	4.00
Others	11	4.30	4	3.88	1	1.23	5	10.64	1	4.00
Stone types regarding to the major crystalline component										
CaOx	189	73.83	77	74.76	68	83.95	29	61.70	15	60.00
CaP	14	5.47	7	6.80	1	1.23	3	6.38	3	12.00
UA	41	16.02	13	12.62	12	14.81	11	23.40	5	20.00
MAP	12	4.69	6	5.83	0	0	4	8.51	2	8.00

CaOx: calcium oxalate, UA: uric acid, CaP: calcium phosphate, MAP: magnesium ammonium phosphate (infection stone), other mix stone type (xanthine, ammonium urate and calcium carbonate), NE: northeastern, N: northern, C: central, S: southern.

จากรายงานวิจัย สาเหตุสำคัญของการเกิดนิ่วคือความผิดปกติของกระบวนการเมแทบอลิซึมในร่างกายและความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมที่เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดนิ่วระหว่างประเทศที่พัฒนาแล้วกับประเทศที่กำลังพัฒนามีความแตกต่างกัน แต่อย่างไรก็ตามจากรายงานการศึกษาจำนวนมากพบว่าภาวะที่มีสารยับยั้งนิ่วต่ำ โดยเฉพาะภาวะซีเทรตในปัสสาวะต่ำเป็นความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมที่พบอยู่เสมอในผู้ป่วยโรคนิ่วไตในประเทศต่างๆ (มากกว่าร้อยละ 50) และพบสูงถึงร้อยละ 90 ในผู้ป่วยโรคนิ่วไตในภาคตะวันออกเฉียงเหนือไทย ยิ่งไปกว่านั้นยังมีหลักฐานยืนยันว่าภาวะซีเทรตในปัสสาวะต่ำเป็นสาเหตุสำคัญของการเกิดเป็นนิ่วซ้ำ เนื่องจากเป็นสารยับยั้งการก่อตัวของนิ่วที่สำคัญที่สุดในปัสสาวะ ด้วยเหตุนี้จึงมีการแนะนำให้ผู้ป่วยได้รับซีเทรตเสริม (citrate supplementation) ภายหลังการรักษา เช่น การให้ยาโพแทสเซียมซีเทรต หรือน้ำผลไม้ที่มีปริมาณซีเทรตสูง เพื่อช่วยลดโอกาสเกิดเป็นนิ่วซ้ำได้

กรณีที่มีการเกิดผลึกและมีการเติบโตขนาดใหญ่ขึ้นจนกลายเป็นนิ่ว (calculi/stone) อุดตันบริเวณต่างๆ ของทางเดินปัสสาวะ เช่น ที่เนื้อไต ท่อไต หรือกระเพาะปัสสาวะ เมื่อมีการเสียดสีของก้อนนิ่วทำให้เกิดอาการปวดบริเวณเอว ด้านหลัง หรือปวดร้าวลงขาหนีบ ปัสสาวะอาจมีสีแดงของเลือดปน ในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง คือ มีการอุดตันทางเดินปัสสาวะสิ้นเชิงจะทำให้ไม่มีน้ำปัสสาวะออกเลย หรือทำให้ไตเสื่อมสภาพ ทำให้ต้องผ่าตัดไตออก

สารเมแทบอลิต์ต่างๆ หรือของเสียในปัสสาวะทั้งชนิดและปริมาณจะแปรผันอยู่ตลอดเวลาตามปริมาณของอาหารที่บริโภค ดังนั้นปัจจัยที่เป็นสาเหตุสำคัญของการเกิดนิ่วขึ้นกับความผิดปกติของกระบวนการเมแทบอลิซึมในร่างกาย (metabolic process) และเกี่ยวข้องกับการทำงานของโปรตีนขนส่งสารและไอออนต่างๆ ในทางเดินอาหารและไต ส่งผลให้ในระบบทางเดินปัสสาวะมีสารก่อนิ่วเพิ่มขึ้น ได้แก่ แคลเซียม ออกซาเลต กรดยูริก โปรตอน ฟอสเฟต และ/หรือ มีสารยับยั้งการเกิดนิ่วลดลง ได้แก่ กลุ่มสารยับยั้งการเกิดนิ่วที่มีขนาดเล็กได้แก่ ซีเทรต โพแทสเซียม แมกนีเซียม ไพรอโฟสเฟต และกลุ่มสารยับยั้งการรวมกลุ่มของผลึกที่มีโมเลกุลขนาดใหญ่ ส่วนใหญ่เป็นไกลโคโปรตีน และโปรตีนไกลแคน สารชีวโมเลกุลเหล่านี้อาจไปเกาะที่ผิวผลึกมีผลทำให้ผลึกผลึกติดกันเอง ไม่สามารถรวมกันเป็นผลึกขนาดใหญ่ ได้แก่ crystal adhesion inhibitor (CAI), nephrocalcin (NC), Thamm-Horsfall protein (THP), urinary prothrombin fragment-1 (UPTF-1), uropontin (UP) และ glycosaminoglycans (GAGs) เป็นต้น

ในช่วง 5 ปีที่ผ่านมา มีรายงานการศึกษาเกี่ยวกับกลไกและกระบวนการเกิดนิ่วในระดับโมเลกุลและเซลล์กันมาก มีการศึกษาจำนวนหนึ่งที่รายงานว่าจากการตกผลึกของเกลือที่เป็นสารก่อนิ่วในปัสสาวะ เช่น CaOx หรือ CaP ที่เกิดขึ้นจะทำให้เซลล์บุท่อไตบาดเจ็บ (renal tubular cell injury, renal tubular cell dysfunction) และมีสารอนุมูลอิสระมากขึ้น เกิดภาวะ oxidative stress ตามมา ส่งผลให้เกิดการออกซิเดชัน ทำให้เกิดการทำลายชั้นเยื่อหุ้มเซลล์ของเซลล์บุท่อไต และเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันกับสารชีวโมเลกุลอื่นๆ เช่น โปรตีน ดีเอ็นเอ และสารอื่นๆ ในเซลล์ ส่งผลให้เกิดการทำลายและการบาดเจ็บของเซลล์บุท่อไต พบการขับออกของสารพวก oxidatively modified biomolecules (lipids, proteins, และ nucleic acids) นอกจากนี้การติดค้างของสารก่อนิ่วและผลึกยังสามารถกระตุ้นให้เซลล์เยื่อบุท่อไตหลั่งสารไซโตไคน์และเคโมไคน์เพื่อดึงดูดเซลล์ macrophages และเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันอื่นๆ เข้ามาทำลาย และจับกินผลึกนิ่ว รวมทั้งเกิดความผิดปกติหรือการบาดเจ็บของเซลล์บุหลอดเลือด (endothelial dysfunction) เพิ่มการดึงดูดของเซลล์ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ (inflammatory cells) เข้ามาที่เนื้อไต

ความผิดปกติของเซลล์บุหลอดเลือด ภาวะเครียดออกซิเดชัน การบาดเจ็บของเซลล์เยื่อหุ้มไต การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ และภาวะปัสสาวะเข้มข้นเนื่องจากการขาดน้ำ สามารถปรับเปลี่ยนแก้ไขและควบคุมได้โดยการปรับเปลี่ยนพฤติกรรม เช่น การบริโภคอาหารที่มีแหล่งของซีเทรตและสารต้านอนุมูลอิสระ หรือสารต้านออกซิเดชัน (antioxidant) จากผลไม้และผักหลายชนิด บริโภคอาหารที่มีสารอาหารครบถ้วนและสัดส่วนเหมาะสม การดื่มน้ำให้มากพอและดื่มชดเชยเมื่อทำงานในภูมิอากาศที่ร้อนมาก ซึ่งจะช่วยแก้ไขความผิดปกติทางเมแทบอลิก ภาวะเครียดจากออกซิเดชันและการทำลายของเซลล์บุท่อไตได้

ในส่วนของการรักษาโรคนี้ประกอบด้วยการรักษาแบบประคับประคอง การควบคุมชนิดอาหารที่รับประทานตามชนิดของก้อนนิ่ว การรักษาด้วยยา และการรักษาทางศัลยกรรม สำหรับวิธีทางศัลยกรรมจะพิจารณาความคุ้มค่าที่ได้เมื่อเทียบกับค่าใช้จ่าย จากการศึกษาทั่วโลกพบว่าการกำจัดนิ่วด้วยวิธีการสลายนิ่วหรือวิธีผ่าตัดไม่ได้เปลี่ยนแนวโน้มของการเกิดนิ่วซ้ำ หลายการศึกษาแสดงให้เห็นว่ากลุ่มที่มีการให้ยารักษาตามชนิดก้อนนิ่ว หลังการสลายนิ่วพบว่าการเกิดนิ่วใหม่ลดลง ดังนั้นแนวทางการรักษาที่ถูกต้องในปัจจุบัน ต้องให้การวินิจฉัยชนิดของนิ่วจากผู้ป่วยที่เอานิ่วออกแล้ว ต้องทำการประเมินด้านเมแทบอลิกที่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่างๆ ของการเกิดนิ่วอย่างครบถ้วน เพื่อเป็นแนวทางการให้ยารักษาเพื่อแก้ไขปัจจัยเสี่ยง การแนะนำให้ปรับเปลี่ยนพฤติกรรม การดำเนินชีวิตและการเลือกชนิดอาหารบริโภค การดื่มน้ำ การควบคุมน้ำหนัก ให้เหมาะสมถูกต้องเพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำของนิ่ว รวมทั้งการให้คำแนะนำอื่นๆ เป็นการเพิ่มความสามารถและเพิ่มพลังอำนาจ (empowerment) ให้ผู้ป่วยสามารถควบคุมดูแลตนเองได้มากขึ้นและลดความเครียดอันเกิดจากการของโรค ทำให้สุขภาพของร่างกายและจิตใจของผู้ป่วยดีขึ้นอีกด้วย ซึ่งเป็นหลักการของการสร้างเสริมสุขภาพ (health promotion) ที่สำคัญที่จะทำให้เกิดนิ่วซ้ำระยะยาวลดลง

ปัจจุบันมีรายงานการศึกษาพบโมเลกุลของสารโปรตีน ไซมัน ในองค์ประกอบของก้อนนิ่ว และจากปัสสาวะผู้ป่วยโรคนี้ไต ดังนั้นการศึกษาชีวโมเลกุลที่เกี่ยวข้องกับการส่งเสริมการก่อนิ่ว และ/หรือ สารที่ยับยั้งการก่อนิ่ว รวมทั้งการศึกษาความสัมพันธ์ของกระบวนการอักเสบ ความผิดปกติของเซลล์บุท่อไตทั้งในปัสสาวะและเนื้อเยื่อไตของผู้ป่วยโรคนี้ ของคณะวิจัยจากคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่จะเสนอในบทความนี้ส่วนหนึ่งอาจทำให้ทราบกลไกการก่อนิ่วในระดับโมเลกุลมากขึ้นและอาจสามารถนำไปประยุกต์ใช้ในทางคลินิกได้ต่อไป

2. ปัจจัยที่เป็นสาเหตุการเกิดนิ่วไต

โดยเหตุที่พยาธิกำเนิดของก้อนนิ่วในประชากรกลุ่มต่างๆ ทั่วโลกหรือในผู้ป่วยแต่ละคนแตกต่างกัน ขึ้นอยู่กับหลายปัจจัยเสี่ยง ทั้งปัจจัยภายใน (intrinsic risk factors) และปัจจัยภายนอก (extrinsic risk factors) และจากปัจจัยทางเมแทบอลิก (metabolic risk factors) ปัจจัยเสี่ยงเหล่านี้จะมีผลต่ออุบัติการณ์การเกิดโรคนี้ซ้ำและความชุกของโรคนี้ในทางเดินปัสสาวะ ได้แก่

2.1 ปัจจัยเสี่ยงภายในที่เกี่ยวข้องกับโรคนี้ไต

2.1.1 พันธุกรรม (genetics): มีหลายรายงานที่พบว่าความเสี่ยงในการเกิดนิ่ว (relative risk) ของผู้ป่วยที่มีประวัตินี้ในครอบครัว เป็น 2.5 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ไม่มีประวัตินี้ในครอบครัว สอดคล้องกับรายงานการศึกษาของผู้เขียนและคณะ ที่พบว่าร้อยละ 32 ของผู้ป่วยที่เป็นโรคนี้ไตมีประวัติของครอบครัวเป็นนิ่วไต นอกจากนี้ยังมีรายงานพบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะแคลเซียมในปัสสาวะสูงที่เป็นสาเหตุของโรคนี้ไต มีประวัตินี้ในครอบครัวเช่นกัน อีกทั้งยังมีรายงานพบความผิดปกติทางพันธุกรรมของโปรตีนขนส่งสาร

ต่างๆ ที่เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดนิ่ว เช่น โปรตีนขนส่งซิเทรตร่วมกับโซเดียมที่เยื่อรับของเซลล์บุท่อไตที่ทำให้พบภาวะซิเทรตในปัสสาวะต่ำ หรือช่องทางโปรตีนขนส่งคลอไรด์ที่เกี่ยวข้องกับภาวะแคลเซียมในปัสสาวะสูง

2.1.2 เพศและอายุ (age and gender): พบความเสี่ยงของการเกิดนิ่วในตลอดช่วงอายุของผู้ใหญ่ (lifetime risk) สำหรับอายุเฉลี่ยที่พบโรคนี้ได้อายุในช่วง 30-60 ปี โดยอายุเฉลี่ยของเพศชายที่พบนิ่วมากที่สุดประมาณ 35 ปี และเพศหญิงมี 2 ช่วง คือที่อายุ 30 ปี และ 55 ปี พบอุบัติการณ์ของนิ่วในเด็กต่ำกว่าผู้ใหญ่ ซึ่งอาจเนื่องมาจากเด็กมีปริมาณสารยับยั้งการเกิดนิ่ว เช่น ซิเทรต แมกนีเซียม ในปัสสาวะสูงกว่า และมีการขับแคลเซียมในปัสสาวะต่ำกว่าในผู้ใหญ่ และพบว่า การเกิดนิ่วในเพศชายสูงกว่าเพศหญิง ประมาณ 2-3 เท่า ซึ่งส่วนหนึ่งเนื่องมาจากผลของฮอร์โมนเอสโตรเจนในเพศหญิงที่เพิ่มการขับซิเทรตออกมาในปัสสาวะ และยังมีรายงานพบว่าฮอร์โมนเทสโทสเตอโรนในเพศชายเพิ่มการสร้างออกซาเลตในตับ ทำให้ขับออกมาในปัสสาวะเพิ่มขึ้น ส่งผลให้พบเพศชายมีออกซาเลตในปัสสาวะสูงกว่าในเพศหญิง

2.1.3 ดัชนีมวลกาย (Body Mass Index; BMI): พบความเสี่ยงของการเกิดนิ่วเพิ่มขึ้นในคนที่ BMI สูงเกินค่ามาตรฐาน ($>23 \text{ kg/m}^2$) โดยทำให้มีภาวะแคลเซียมและออกซาเลตในปัสสาวะสูง

2.1.4 เชื้อชาติ (race/ ethnicity): ประชาชนทุกเชื้อชาติมีโอกาสเป็นโรคนี้ได้ แต่จะพบความชุกแตกต่างกัน พบว่าชาวอเมริกันผิวดำเป็นโรคนี้้น้อยกว่าชาวอเมริกันผิวขาว ขณะที่พบโรคนี้ในคนไทยในภาคตะวันออกเฉียงเหนือมีความชุกสูงกว่าคนไทยเชื้อสายจีน ทำให้เชื่อว่าพฤติกรรมความเป็นอยู่น่าจะมีส่วนเกี่ยวข้องกับโรคนี้

สำหรับการศึกษาปัจจัยเสี่ยงที่เป็นสาเหตุเกี่ยวข้องกับพยาธิกำเนิดของโรคนี้ในผู้ป่วย โดยคณะผู้เขียนพบว่า ผู้ป่วยมีประวัติการเกิดนิ่วซ้ำ ร้อยละ 48.6 ประวัตินี้วในครอบครัว ร้อยละ 32 มีดัชนีมวลกาย (BMI) สูงเกินมาตรฐาน ร้อยละ 55.6 และบริโภคน้ำน้อยกว่า 2 ลิตรต่อวัน ร้อยละ 60 ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วยโรคนี้ จากภาคต่างๆของประเทศไทยจำนวน 144 ราย

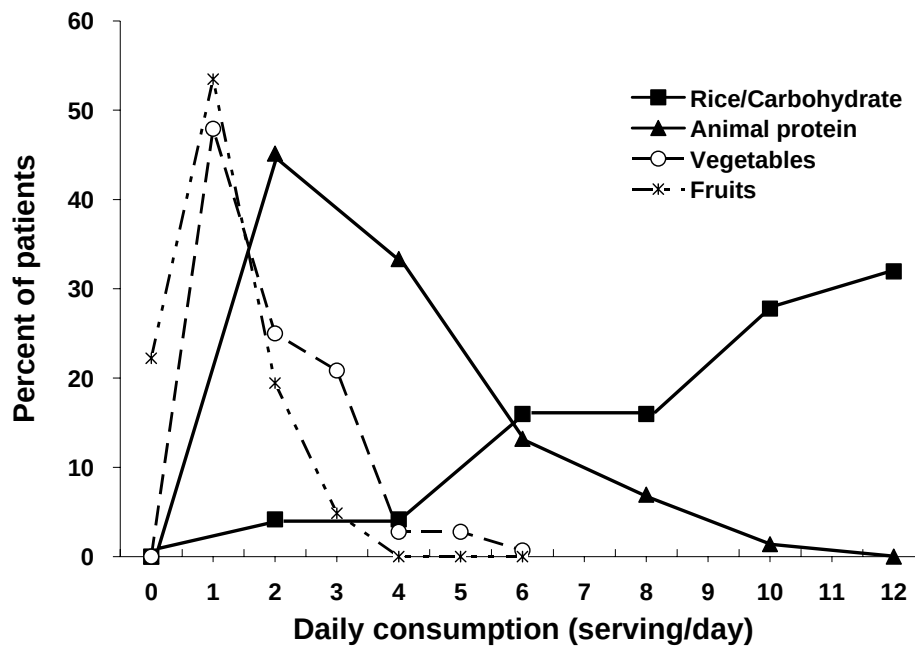
Variable/ Risk factor	Frequency	Percentage	P value
Stone recurrence			0.637
First episode	74	51.39	
Recurrence episode	70	48.61	
Family history			<0.001*
Negative	98	68.06	
Positive	46	31.94	
Nutritional status			0.059
BMI < 23.0	64	44.44	
BMI $\geq$ 23.0	80	55.56	
Water intake			0.001*
< 2 liters/day	86	59.72	
$\geq$ 2 liters/day	58	40.28	

* indicates statistical significance of proportion test ($P < 0.05$).

2.2 ปัจจัยเสี่ยงภายนอกที่เกี่ยวข้องกับโรคนิ่วไต

2.2.1 อาหาร อาหารเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดนิ่วที่สำคัญมากที่สุด โดยพบว่าอาหารที่มีโปรตีนสูง ทำให้มีการขับสารก่อนิ่ว ทั้งแคลเซียม โปรตอนและกรดยูริกในปัสสาวะ ขณะที่ปิยะรัตน์และคณะพบว่า ผู้ป่วยโรคนิ่วไตมีการรับประทานอาหารที่มีคาร์โบไฮเดรตสูง (ร้อยละ 83.3) และไขมันต่ำ (ร้อยละ 5.3) จะกระตุ้นให้เอนไซม์ที่สลายซีเทรตในเซลล์ทำงานเพิ่มขึ้น และเป็นสาเหตุที่สำคัญที่ทำให้พบภาวะซีเทรตในปัสสาวะต่ำ สำหรับอาหารที่แนะนำให้บริโภค คือผลไม้และผักโดยเฉพาะ มะนาว ส้ม มะขามสุก มะละกอสุก มะเขือเทศ และกล้วย เพราะนอกจากจะมีสารยับยั้งการก่อนิ่วในปริมาณสูงแล้วยังมี สารต้านอนุมูลอิสระหลายชนิดช่วยลดปัจจัยเสี่ยงของการเกิดนิ่วได้ นอกจากนี้พบว่าอุบัติการณ์ของการเกิดนิ่วเพิ่มขึ้นเมื่อลดปริมาณแคลเซียมในอาหารจาก 1,500 มิลลิกรัม เป็น 500 มิลลิกรัมต่อวัน ซึ่งสันนิษฐานว่าเกิดจากการที่มีปริมาณของแคลเซียมในลำไส้ลดลง ทำให้เพิ่มปริมาณออกซาเลตที่ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหาร ทำให้มีภาวะออกซาเลตในปัสสาวะสูง นอกจากนี้ยังมีข้อเสนอแนะว่าผู้ป่วยโรคนิ่วควรดื่มน้ำวันละ 2.5-3.0 ลิตร อีกทั้งการดื่มน้ำผลไม้หลายชนิด มีผลลดการเกิดนิ่ว

สำหรับการศึกษาปัจจัยเสี่ยงของอาหารต่อการเกิดนิ่วของคณะผู้เขียน จากผู้ป่วยนิ่วทุกภาคของประเทศไทย พบว่าผู้ป่วยโรคนิ่วไตส่วนใหญ่ รับประทานอาหารที่มีคาร์โบไฮเดรตสูงมาก แต่รับประทานอาหารที่มีโปรตีนค่อนข้างต่ำ ขณะที่บริโภคอาหารที่เป็นพวกผักและผลไม้ที่มี ซีเทรต โพแทสเซียมและแมกนีเซียมสูง ในปริมาณต่ำ ดังรูปที่ 1



รูปที่ 1 ปริมาณการบริโภคอาหารจำแนกตามกลุ่ม ข้าว โปรตีนจากเนื้อสัตว์ ผัก และผลไม้ จากการตอบแบบสอบถามของผู้ป่วยโรคนิ่วไต 144 ราย

2.2.2 ภูมิอากาศ พบอุบัติการณ์โรคนิ่วไตมากขึ้นในบริเวณที่มีภูมิอากาศร้อน สาเหตุหลักเนื่องมาจากมีปริมาณของปัสสาวะลดลง และอาจจะสัมพันธ์กับการที่มีอัตราการขับแคลเซียม ออกซาเลต และกรดยูริกในปัสสาวะเพิ่มขึ้น เนื่องจากการได้รับแสงอัลตราไวโอเล็ตทำให้มีการสังเคราะห์วิตามินดีจากผิวหนังมากขึ้น จึงมีการดูดซึมแคลเซียมจากลำไส้และขับออกทางปัสสาวะเพิ่มขึ้น นอกจากนี้ผู้ป่วยนี้จะสูญเสียแร่ธาตุออกไปทางเหงื่อ เมื่อทำงานในที่ที่มีความร้อนสูง ส่งผลให้ปัสสาวะเข้มข้นและทำให้เกิดปัสสาวะเป็นกรด ซึ่งกระตุ้นให้เกิดผลึกของนิ่วได้ง่าย

2.2.3 อาชีพ ผู้ที่ทำงานในสภาพอากาศที่ร้อน และมีอาชีพใช้แรงงานในภาคเกษตรกรรม ทำให้มีภาวะขาดน้ำจากการเสียเหงื่อมากจะพบอุบัติการณ์ของนิ่วไตเพิ่มขึ้น การทำงานในโรงงานและได้รับสาร Beryllium และแคดเมียม อาจทำให้เกิด renal tubular acidosis และเกิดนิ่วตามมา

2.2.4 ยา การรับประทานยาบางชนิดมีผลต่อการขับสารก่อนิ่วออกมาในปัสสาวะเพิ่มขึ้น เช่น การได้รับวิตามินซีในปริมาณสูงเป็นประจำ ทำให้ออกซาเลตในเลือดและในปัสสาวะสูง นอกจากนี้ ผู้ที่ได้รับยาเม็ดแคลเซียม และบริโภคก่อนนอน หรือได้รับร่วมกับวิตามินดี จะส่งเสริมการดูดซึมแคลเซียมทางลำไส้ ทำให้ขับแคลเซียมออกมาทางปัสสาวะมากขึ้น

2.2.5 ความเครียด พบว่าเมื่อมีความเครียดผู้ป่วยจะมีความเข้มข้นของแคลเซียม ออกซาเลต และกรดยูริก ในปัสสาวะเพิ่มขึ้นอย่างมาก และมีการลดลงของแมกนีเซียมในปัสสาวะเล็กน้อย ซึ่งยังไม่สามารถอธิบายสาเหตุที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงเช่นนี้

2.3 ปัจจัยทางเมแทบอลิกที่เกี่ยวข้องกับโรคนิ่วไต

ปัจจัยที่สำคัญอีกประการหนึ่งที่เกี่ยวข้องกับโรคนี้ คือความผิดปกติทางเมแทบอลิก ได้แก่ ภาวะออกซาเลตสูงในปัสสาวะ (Hyperoxaluria) ภาวะแคลเซียมสูงในปัสสาวะ (Hypercalciuria) ภาวะกรดยูริกสูงในปัสสาวะ (Hyperuricosuria) ภาวะฟอสเฟตสูงในปัสสาวะ (Hyperphosphaturia) ภาวะซิเทรตต่ำในปัสสาวะ (Hypocitraturia) ภาวะแมกนีเซียมต่ำในปัสสาวะ (Hypomagnesiuria) ภาวะโพแทสเซียมต่ำในปัสสาวะ (Hypokaliuria) ภาวะสมดุลของกรดต่าง และภาวะผิดปกติของสารยับยั้งการเกิดนิ่วที่เป็นโมเลกุล (abnormalities of inhibitory macromolecule structure) ปัจจัยทางเมแทบอลิก เหล่านี้มีความสำคัญอย่างมากในการก่อโรค ซึ่งอาจพบได้ทั้งแบบผิดปกติภาวะเดียวและผิดปกติหลายภาวะร่วมกัน

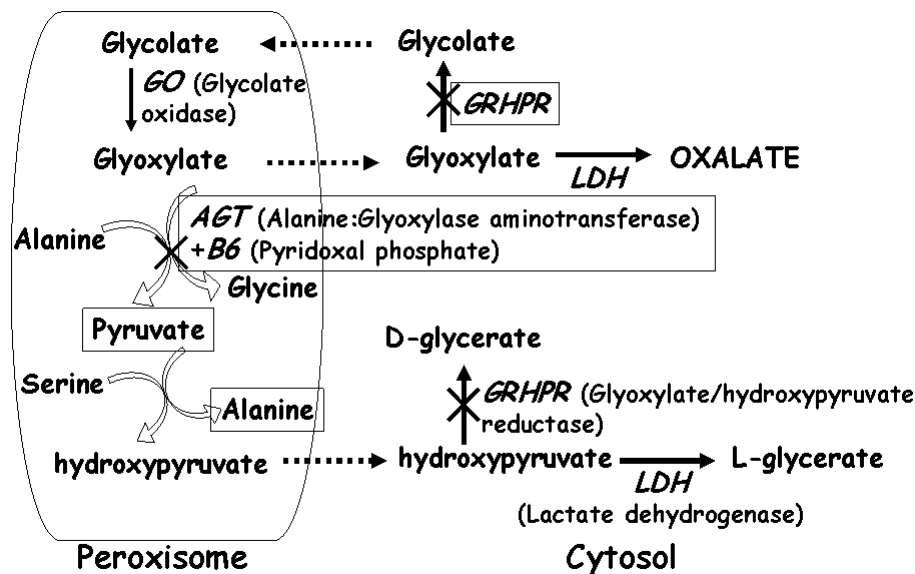
2.3.1 ภาวะออกซาเลตสูงในปัสสาวะ (hyperoxaluria)

สารก่อโรคที่มีความสำคัญหลักในก้อนนิ่ว คือสารออกซาเลต เนื่องจากในคนไม่มีเอนไซม์ในการย่อยสลายออกซาเลตเหมือนแบคทีเรีย ต้องขจัดทิ้งหรือขับออกทางปัสสาวะ ภาวะออกซาเลตสูงในปัสสาวะ คือการที่มีออกซาเลตในปัสสาวะสูงเกิน 40 มิลลิกรัมต่อวัน ซึ่งภาวะดังกล่าวส่วนใหญ่เกิดจากร่างกายมีการสังเคราะห์ออกซาเลตจากสารต้นกำเนิดต่างๆ ภายในร่างกายมากเกินไป ได้แก่ วิตามิน ซี เอ ทิลีนไกลคอล ไสลิทอล คาร์โบไฮเดรตหรือโปรตีนสูง ซึ่งจะถูกออกซิไดส์ หรือเปลี่ยนเป็น ไกลคอลแอลดีไฮด์ ไกลคอลเลต หรือไกลออกซิเลต (รูปที่ 2)

การบริโภคอาหารมีออกซาเลตสูง เช่น ผักโขม งาดำ ชา ช็อคโกแลต และผักที่นิยมบริโภคในชนบทภาคตะวันออกเฉียงเหนือ เช่น ผักตบชวา ผักชะพลู ผักหนาม เป็นประจำ แต่ขาดการบริโภคอาหารที่มีแคลเซียมสูงในมื้ออาหารเดียวกัน รวมทั้งความผิดปกติที่เกิดจากโรคบางอย่างที่ทำให้ลำไส้ดูดซึมออกซาเลตได้มากเกินไป เช่น การตัดลำไส้เล็กตอนปลายออกเพียงบางส่วนหรือการตัดต่อลำไส้เล็กทำให้ดูดซึมออกซาเลตได้มากขึ้น เพราะว่ร่างกายไม่สามารถดูดซึมไขมันได้เหมือนปกติ ทำให้กรดไขมันจับกับแคลเซียมมาก ทำให้ขาดแคลเซียมอิสระในการจับตัวกับออกซาเลตเป็นผลึกแคลเซียมออกซาเลตในอุจจาระ ส่งผลให้มีการดูดซึมออกซาเลตเพิ่มขึ้นและนำไปสู่ภาวะมีออกซาเลตมากในปัสสาวะ หรือการใช้ยาเซลลูโลสฟอสเฟตในภาวะแคลเซียมสูงในปัสสาวะโดยไม่มีสาเหตุ (idiopathic hypercalciuria) ทำให้เกิดภาวะออกซาเลตสูงในปัสสาวะได้เช่นกัน พบว่ายาที่สังเคราะห์จากเชื้อ *Streptomyces toxytricini* ซึ่งมีสาร lipstatin ที่เป็นยาลดน้ำหนักยับยั้งเอนไซม์ไลเปสในการย่อยสลายไขมัน ทำให้เกิดภาวะปัสสาวะมีออกซาเลตสูงได้

นอกจากนี้ภาวะที่ร่างกายมีความผิดปกติทางพันธุกรรมก็เป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้มีการสังเคราะห์ออกซาเลตมาก การขาดเอนไซม์ Alanine-glyoxalate aminotransferase (AGT) ซึ่งเป็นความผิดปกติทางพันธุกรรมแบบ autosomal recessive จะมีอัตราการขับทิ้งของออกซาเลตสูงมากในปัสสาวะ และอาจสะสมตามเนื้อเยื่อต่าง ๆ ร้อยละ 50 ของผู้ป่วยกลุ่มนี้ จะเกิดภาวะไตวาย ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตตั้งแต่อายุยังไม่มากนัก เป็นความผิดปกติที่พบน้อยมาก

มีหลักฐานพบว่าในผู้ป่วยโรคนี้ไ้จะมีการเปลี่ยนแปลงในส่วนหน้าของโปรตีนขนส่งในการดูดกลับออกซาเลตที่หลอดฝอยไตส่วนต้น ทำให้มีการสะสมของออกซาเลตในเซลล์หลอดฝอยไตและเป็นพิษต่อเซลล์ หากมีปริมาณมากเกินไปจะทำให้เซลล์ผิดปกติไปและเกิดการตายและหลุดออกของเยื่อหุ้มเซลล์ ทำให้สามารถพบเยื่อหุ้มเซลล์บางส่วนได้ หรืออาจจะพบเอนไซม์จำพวก lysosomal enzymes รั่วในปัสสาวะ เช่น alkaline phosphatase และ N-acetyl-β-glucosaminidase (NAG)



รูปที่ 2 แสดงการสร้างของออกซาเลตจากไกลออกซีเลตและการขาดเอนไซม์ที่ทำให้เกิดภาวะออกซาเลตสูงในปัสสาวะ

2.3.2 ภาวะแคลเซียมสูงในปัสสาวะ (hypercalciuria)

คือภาวะปัสสาวะมีแคลเซียมมากกว่า 4 มิลลิกรัมต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัม หรือมากกว่า 200 มิลลิกรัมต่อวัน มีกลไกการเกิด 3 กลไกที่สำคัญ ได้แก่ ภาวะปัสสาวะมีแคลเซียมมากจากการดูดซึมที่ลำไส้ (absorptive hypercalciuria) ภาวะปัสสาวะมีแคลเซียมมากจากการสลายกระดูก (resorptive hypercalciuria) และ ภาวะแคลเซียมมากจากการขับทิ้งทางไต (renal hypercalciuria) นำไปสู่การเกิดโรคนี้ได้สองวิธีคือ ถ้ามีปริมาณแคลเซียมถูกขับออกมากในปัสสาวะ จะทำให้มีโอกาสสูงที่เกลือต่าง ๆ ของแคลเซียมจะอยู่ในภาวะอิ่มตัววดยิ่ง (supersaturation) โดยเฉพาะแคลเซียมออกซาเลตและแคลเซียมฟอสเฟต อย่างไรก็ตามในกลไกนี้ ต้องพิจารณาปัจจัยอื่น ๆ อันได้แก่ ความเข้มข้นของไอออนที่จะรวมตัวเป็นเกลือแคลเซียม เช่น หากมีแคลเซียมในปริมาณสูงแต่มีปริมาณออกซาเลตน้อย โอกาสเกิดตะกอนก็จะเกิดขึ้นได้ยากด้วย ปัจจุบันมีรายงานเป็นที่ยอมรับว่าการมีออกซาเลตสูงในปัสสาวะนั้นเสี่ยงต่อการเกิดนิ่วในปัสสาวะและอันตรายมากกว่าการพบแคลเซียมสูงในปัสสาวะถึง 3 เท่า อีกกลไกหนึ่งคือ เมื่อความเข้มข้นของแคลเซียมสูงในปัสสาวะ ก็จะมีโอกาสทำให้ความเข้มข้นของแคลเซียมไอออนอิสระสูงตามไปด้วย ซึ่งสามารถจับกับสารยับยั้งนิ่วที่มีประจุลบได้มาก เช่น สารซีเทรตและไกลโคสะมิโนไกลแคน ทำให้ปริมาณของสารยับยั้งการเกิดนิ่วลดไปหรือหายไป ทำให้เกลือต่างๆ ตกตะกอนไปเป็นนิ่วได้ง่าย

ระดับแคลเซียมในเลือดและปัสสาวะถูกควบคุมให้คงที่ตลอดเวลา โดยการควบคุมการดูดซึมแคลเซียมของลำไส้ การดูดซึมกลับและการขับถ่ายที่ไต การสร้างหรือการสลายของกระดูก ซึ่งทั้งสามระบบนี้ถูกควบคุมโดยวิตามินดี ฮอร์โมนจากต่อมพาราไทรอยด์ (PTH) และฮอร์โมนแคลซิโทนิน (calcitonin) จากต่อมไทรอยด์ จึงจะทำให้ร่างกายรักษาสสมดุลของแคลเซียมได้ ดังนั้นในกรณีที่มีความผิดปกติบางอย่างเกิดขึ้นกับระบบควบคุมเหล่านี้ อาจนำไปสู่การขับออกของแคลเซียมในปัสสาวะสูงได้

2.3.3 ภาวะกรดยูริกสูงในปัสสาวะ (hyperuricosuria)

กรดยูริกมีแหล่งกำเนิดมาจากเบสพิวรีนที่เป็นองค์ประกอบในกรดดีออกซีไรโบนิวคลีอิก หรือดีเอ็นเอ และกรดไรโบนิวคลีอิกหรืออาร์เอ็นเอ ภาวะปัสสาวะมีกรดยูริกสูง คือปัสสาวะที่มีระดับของกรดยูริกมากกว่า 700-800 และ 600-750 มิลลิกรัมต่อวันในเพศชายและเพศหญิงตามลำดับ ซึ่งมีสาเหตุจากความผิดปกติทางพันธุกรรม หรือเกิดภาวะกรดยูริกสูงในปัสสาวะภายหลัง เนื่องจากการเป็นโรคอื่นหรือได้รับสารที่เป็นต้นกำเนิดการสังเคราะห์ยูริกจากอาหารมากเกินไป รวมทั้งการมีความผิดปกติของการทำงานของไต ซึ่งแบ่งได้ดังนี้

2.3.3.1. เซลล์มีความผิดปกติในการสังเคราะห์กรดยูริก ความผิดปกติทางพันธุกรรมส่งผลให้การทำงานของกระบวนการผลิตกรดยูริกมีความบกพร่อง ทำให้มีการผลิตกรดยูริกมากขึ้นหรือมีการกำจัดกรดยูริกได้น้อยลง ซึ่งมักเป็นความผิดปกติที่เกิดขึ้นกับเอนไซม์ของขั้นตอนสำคัญๆ ในวิถีเมแทบอลิซึมของพิวรีนและกรดยูริก ในประชากรทั่วๆ ไปมักพบปัญหานี้น้อย สำหรับความผิดปกติที่สำคัญมีดังนี้

ภาวะพร่องเอนไซม์ Hypoxanthine-guanine phosphoribosyl-transferase (HGPRT) เอนไซม์ HGPRT ใช้ในขั้นตอนการรวมตัวกันระหว่างเบสกวีนีน (G) และไฮโปแซนทีน กับ phosphoribosyl pyrophosphate (PRPP) ในวิถีกู้คืน หากขาดเอนไซม์นี้จะทำให้เกิดผลสองประการคือ ประการที่หนึ่ง จะทำให้มีเบส G กับไฮโปแซนทีน เหลืออยู่ในรูปอิสระมาก และถูกสลายเป็นกรดยูริกมากขึ้น และประการที่สอง จะทำให้มีปริมาณนิวคลีโอไทด์ชนิด GMP และ IMP ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ของเอนไซม์ HGPRT น้อยลง ไม่สามารถย้อนกลับไปยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ PRPP amidotransferase ได้ ทำให้การทำงานของเอนไซม์ PRPP amidotransferase เพิ่มขึ้น ในที่สุดการผลิตพิวรีนนิวคลีโอไทด์และเบสพิวรีนจะมากขึ้น ซึ่งจะนำไปสู่การสลายไปเป็นกรดยูริกอีกทางหนึ่ง มักพบได้ในผู้ป่วยโรค Lesch-Nyhan syndrome

ภาวะขาดเอนไซม์ glucose-6-phosphatase ในกลุ่มโรค glycogen storage disease แบบที่ 1 โดยมีลักษณะน้ำตาลโคสต่ำในเลือด เนื่องจากการขาดเอนไซม์นี้ทำให้เพิ่มปริมาณ glucose-6-phosphate ส่วนหนึ่งสร้างเป็นไกลโคเจนสะสมในกล้ามเนื้อ ทำให้เกิดอันตรายต่อเซลล์ อีกส่วนหนึ่งเข้าสู่ Pentose Phosphate Pathway ทำให้เพิ่ม ribose-5-phosphate ส่งผลให้ปริมาณ PRPP สูงขึ้น สร้างพิวรีนนิวคลีโอไทด์มาก ผลิตกรดยูริกมากตามมา

2.3.3 2. กระบวนการแตกของเม็ดเลือด

โรคทางเลือด หรือความผิดปกติทางเม็ดเลือด เช่น โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว ส่งผลให้เม็ดเลือดแตกง่าย เมื่อเซลล์ถูกทำลายจะทำให้พิวรีนเบสถูกสลายและเปลี่ยนแปลงเป็นกรดยูริกในปัสสาวะ พบว่าหากผู้ป่วยกลุ่มนี้เป็นนิ่วกรดยูริกแล้ว มีแนวโน้มที่จะกลับมาเป็นอีกหากรักษาไม่ดี

2.3.3.3 การบริโภคสารที่เป็นต้นกำเนิดของกรดยูริกหรืออาหารที่มีพิวรีนมาก การบริโภคอาหารโดยเฉพาะเนื้อสัตว์ เครื่องในสัตว์ อาหารที่ทำจากยีสต์ เช่น เบียร์หรือขนมปังมาก มักจะเป็นสาเหตุหลักของภาวะกรดยูริกสูงในปัสสาวะ ทั้งนี้เพราะอาหารดังกล่าวจะมีทั้งสารพิวรีนและกรดอะมิโนหรือโปรตีน ที่เป็นสารต้นกำเนิดการสร้างพิวรีนนิวคลีโอไทด์และกรดยูริก ทำให้ระดับกรดยูริกสูงในปัสสาวะ

2.3.3.4 การทำงานของไต กรดยูริกขับออกมาทางปัสสาวะมากหรือน้อยขึ้นกับอัตราการดูดซึมกลับหรือการหลั่งออกของกรดยูริกที่เซลล์ของหลอดฝอยไต หากมีปัจจัยหรือได้รับยาที่มีสมบัติที่จะลดการดูดกลับหรือเพิ่มการคัดหลั่งออก จะทำให้กรดยูริกขับออกมาทางปัสสาวะมากกว่าปกติ นอกจากนี้กรดยูริกมีคุณสมบัติเฉพาะตัวที่สามารถละลายได้น้อยในภาวะปัสสาวะเป็นกรด โดยเฉพาะเมื่อมีค่าความเป็น

กรดต่ำกว่า pH 5.5 ดังนั้นแม้จะมีกรดยูริกในระดับปกติแต่หากปัสสาวะเป็นกรด ก็สามารถที่จะเกิดนิ่วกรดยูริกได้

2.3.4 ภาวะฟอสเฟตในปัสสาวะสูง (hyperphosphaturia)

ในภาวะปกติผู้ใหญ่ปกติจะขับถ่ายฟอสเฟตทางปัสสาวะประมาณ 0.31–1.3 กรัมต่อวัน และถ้ามีค่าสูงกว่า 900 มิลลิกรัมต่อวัน จะถือเป็นภาวะฟอสเฟตในปัสสาวะสูงด้วย เป็นปัจจัยสำคัญอีกอย่างหนึ่งในการเพิ่มความอิ่มตัววดยิ่งก่อให้เกิดการจับกันของประจุแคลเซียมและฟอสเฟตเป็นเกลือแคลเซียมฟอสเฟตและนิ่วฟอสเฟตต่อไป นอกจากนี้การเกิดภาวะฟอสเฟตสูงในปัสสาวะยังเป็นปัจจัยเหนี่ยวนำให้เกิดการจับกันของเกลือแคลเซียมออกซาเลตได้อีกด้วย ซึ่งภายหลังจะรวมกันเป็นนิ่วแคลเซียมออกซาเลตได้ อย่างไรก็ตามการเพิ่มของฟอสเฟตในปัสสาวะจะไม่เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดนิ่วหาคะระดับของ pH ในปัสสาวะยังคงอยู่ในสภาพที่ไม่เป็นต่างมาก

2.3.5 ภาวะซีเทรตในปัสสาวะต่ำ (hypocitraturia)

ซีเทรตหรือกรดซิตริก เป็นสารสำคัญอย่างยิ่งในการผลิต ATP จากสารอาหารต่าง ๆ โดยเป็นสารตัวแรกที่สร้างขึ้นในวัฏจักรเครบส์ ซีเทรตในปัสสาวะที่ถูกขับออกมาในแต่ละวันจะมีค่าอย่างน้อย 320 มิลลิกรัมต่อวัน หากมีระดับที่ต่ำกว่านั้นจะถือว่าเป็นภาวะปัสสาวะมีซีเทรตต่ำ ซึ่งพบร้อยละ 19-63 ในผู้ป่วยโรคไตในประเทศต่าง ๆ จากการศึกษาของปิยะรัตน์ ไตรสุขวงศ์ และพจน์ ศรีบุญลือ พบว่าในประเทศไทยในภูมิภาคตะวันออกเฉียงเหนือ นั้น ทั้งผู้ป่วยและคนปกติ พบอัตราการเกิดภาวะซีเทรตต่ำในปัสสาวะถึงร้อยละ 80-90 แม้จะลดระดับเกณฑ์ตัดสินมาที่ระดับ 200 มิลลิกรัมต่อวัน

มีปัจจัยหลายประการที่ทำให้ซีเทรตต่ำในปัสสาวะ ได้แก่ ภาวะร่างกายมีกรดเพิ่ม ภาวะอดอาหารและพร่องโพแทสเซียม กลุ่มอาการท้องร่วงเรื้อรัง การได้รับยาบางชนิด เช่น ยาขับปัสสาวะ acetazolamide ที่มีผลในการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ carbonic anhydrase เป็นต้น ส่วนปัจจัยที่เพิ่มซีเทรตได้ในปัสสาวะคือ ภาวะมีด่างเพิ่ม วิตามินดี หรือสารไดคาร์บอกซิเลตที่เป็นสารตัวกลางของวัฏจักรเครบส์เพิ่มขึ้น รวมทั้งการได้รับสารที่มีฤทธิ์ยับยั้งเมแทบอลิซึมของซีเทรตใน เช่น fluorocitrate และ hydroxycitrate เป็นต้น

ซีเทรตมีความสำคัญต่อการป้องกันการเกิดนิ่วมาก จากการที่ซีเทรตเป็นตัวยับยั้งการเกิดผลึกและการเติบโตของก้อนนิ่ว คนที่มีซีเทรตต่ำในปัสสาวะจึงมีความเสี่ยงที่จะเกิดนิ่วชนิดมีองค์ประกอบเกลือแคลเซียมได้ง่าย ซึ่งเป็นที่ยอมรับว่าภาวะปัสสาวะมีซีเทรตต่ำคือ ปัจจัยเสี่ยงสำคัญที่สุด ของการเกิดนิ่ว

2.3.6 ภาวะปัสสาวะเข้มข้นเนื่องจากการขาดน้ำ (dehydration)

ปริมาณปกติของปัสสาวะอยู่ระหว่าง 2-3 ลิตรต่อวันขึ้นกับปริมาณน้ำที่รับประทานเข้าไป ซึ่งพบว่าการรับประทานน้ำในผู้ป่วยโรคไตนั้นปริมาณน้อยกว่า 2 ลิตรต่อวัน อันเป็นสาเหตุให้ปัสสาวะมีความเข้มข้นสูง เมื่อความเข้มข้นของปัสสาวะเพิ่มมากขึ้นส่งผลให้เกิดความอิ่มตัววดยิ่ง (supersaturation) ได้อย่างรวดเร็ว ประจุอิสระของแคลเซียม ออกซาเลต และฟอสเฟต จะจับตัวกันและเกิดเป็นเกลือแคลเซียมออกซาเลต และเกลือแคลเซียมฟอสเฟตได้มากและรวดเร็ว ซึ่งส่งผลให้เกิดนิ่วได้ได้ง่ายขึ้น ภาวะปัสสาวะเข้มข้นเนื่องจากการขาดน้ำนั้นเป็นปัจจัยสำคัญในการเกิดนิ่วได้ทุกชนิด ดังนั้นการป้องกันไม่ให้เกิดภาวะดังกล่าวจึงเป็นสิ่งจำเป็นอย่างยิ่ง

2.3.7 ภาวะปัสสาวะเป็นกรดหรือเป็นด่างมากเกินไป (Low/ high urinary pH)

ปัสสาวะตามปกติควรมีค่าความเป็นกรดต่าง (pH) อยู่ระหว่าง 6 – 7.5 เนื่องจาก pH เป็นตัวบ่งชี้ที่สำคัญอย่างยิ่งในการบ่งบอกถึงความเสี่ยงต่อการเกิดนิ่ว เช่น ที่ระดับความเป็นกรดที่ pH < 5.5 ในปัสสาวะ กรดยูริกอิสระจะเกิดการตกผลึกเป็นก้อนผลึกยูริกและกลายเป็นนิ่วไตได้ต่อไป ขณะที่ค่า pH > 7 จะทำให้เกิดการตกผลึกของฟอสเฟตง่าย และทำให้กลายเป็นนิ่วฟอสเฟตต่อไป อย่างไรก็ตามระดับ pH ก็ยังขึ้นอยู่กับ การรับประทานน้ำและอาหาร ผักผลไม้ เกลือแร่ การอดอาหาร การออกกำลังกายอย่างหนัก รวมถึงสภาพทางเมแทบอลิกอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องอีกด้วย

คณะผู้เขียนได้ศึกษาความผิดปกติทางเมแทบอลิกที่เกี่ยวข้องกับโรคนิ่วในกลุ่มผู้ป่วยโรคไตชนิดที่มีแคลเซียมเป็นส่วนประกอบ (calcium stones) และกลุ่มผู้ป่วยโรคไตชนิดที่ไม่มีแคลเซียมเป็นส่วนประกอบ (non-calcium stones) พบว่าผู้ป่วยโรคไตชนิดที่มีแคลเซียมเป็นส่วนประกอบมีค่าแคลเซียมสูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยโรคไตชนิดที่ไม่มีแคลเซียมเป็นส่วนประกอบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 แสดงสัดส่วนของผู้ป่วยโรคไตที่มีความผิดปกติทางเมแทบอลิก เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยโรคไตชนิดที่มีแคลเซียมเป็นส่วนประกอบ (calcium stones) และกลุ่มผู้ป่วยโรคไตชนิดที่ไม่มีแคลเซียมเป็นส่วนประกอบ (non-calcium stones)

Metabolic abnormality	Cutoff	Stone Type		P value
		Calcium (n=46)	Non-calcium (n=19)	
Hypercalciuria	>200 mg/d	2.17%	0%	0.0473*
Hyperoxaluria	>0.45 mmol/d	17.39%	10.53%	0.5653
Hyperphosphaturia	>0.9 g/d	2.17%	21.05%	0.3338
Hyperuricosuria	>600 mg/d	39.13%	42.11%	0.6239
Hypocitraturia	<250 mg/d	86.96%	86.47%	0.1943
Hypokaliuria	<30 mEq/d	76.09%	63.16%	0.4887
Hypomagnesiuria	<50 mg/d	52.17%	52.63%	0.6548

* indicates statistical significance of proportion test ($P < 0.05$)

นอกจากนี้ยังได้ศึกษาความผิดปกติทางเมแทบอลิกที่เกี่ยวข้องกับโรคไตในกลุ่มผู้ป่วยโรคไตและกลุ่มคนปกติ พบว่าผู้ป่วยมีค่าแคลเซียมและออกซาเลตมากกว่ากลุ่มคนปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และมีค่าโปแทสเซียมและซีเทรตต่ำกว่ากลุ่มคนปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังตารางที่ 4

ตารางที่ 4 แสดงค่าปัจจัยเสี่ยงทางเมแทบอลิกที่เกี่ยวข้องกับโรคนิ่ว เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยโรคนิ่วไตและกลุ่มคนปกติ

Characteristic and Metabolic risk factor	Disease status		P value
	Healthy (n=73)	Kidney stone (n=142)	
Gender (M:F)	25:48	70:72	
Age (year)	29.93 ± 12.29	49.71 ± 12.45	<0.001*
24-hr urine volume (ml)	1811.44 ± 743.53	1952.31 ± 939.82	0.362
Urine pH	6.58 ± 0.39	6.23 ± 0.75	<0.001*
Creatinine (g/d)	1.17 ± 0.49	1.14 ± 0.56	0.539
Calcium (mg/d)	73.97 ± 44.22	120.95 ± 107.51	0.001*
Oxalate (mmol/d)	0.26 ± 0.31	0.34 ± 0.25	0.008*
Phosphate (g/d)	0.56 ± 0.25	0.52 ± 0.27	0.201
Uric acid (mg/d)	516.24 ± 246.08	607.44 ± 300.85	0.062
Citrate (mg/d)	346.29 ± 181.62	133.68 ± 161.11	<0.001*
Potassium (meq/d)	37.60 ± 17.25	31.00 ± 29.48	<0.001*
Magnesium (mg/d)	63.24 ± 30.90	64.75 ± 41.61	0.700

* indicates statistical significance of proportion test ($P < 0.05$)

3. กลไกการเกิดนิ่วไต

การเกิดนิ่วไต (stone/calculi formation) เป็นผลมาจากการเกิดผลึก (crystal formation) ในไต ปัจจัยสำคัญที่ทำให้เกิดผลึกในปัสสาวะคือภาวะอิ่มตัวยวดยิ่ง (supersaturation) ของสารก่อนิ่ว (stone promoters/ lithogenic substances) ได้แก่ แคลเซียม (Ca) ออกซาเลต (Ox) ฟอสเฟต (P) และกรดยูริก (UA) เป็นต้น อย่างไรก็ตามในปัสสาวะมีสารอื่นๆ อีกหลากหลายชนิด ทั้งสารอินทรีย์และสารอนินทรีย์ ดังนั้นการเกิดผลึกจึงไม่ได้ขึ้นกับความเข้มข้นของสารก่อนิ่วในปัสสาวะเพียงอย่างเดียว แต่ยังขึ้นกับสารที่สามารถจับหรือมีปฏิสัมพันธ์กับสารก่อนิ่วเหล่านี้ด้วย

สารที่ช่วยลดภาวะอิ่มตัวยวดยิ่งของสารก่อนิ่วในปัสสาวะและลดโอกาสการเกิดผลึก รวมทั้งสารที่สามารถลดการเกาะติดของผลึก (crystal retention) ที่เซลล์บุท่อไต เรียกว่า “สารยับยั้งการก่อนิ่ว (stone inhibitors/ stone modulators)” ซึ่งมีทั้งสารโมเลกุลขนาดเล็ก เช่น ซิเตรต (citrate) แมกนีเซียม (magnesium) ไพโรฟอสเฟต (pyrophosphate) เป็นต้น และสารโมเลกุลขนาดใหญ่ จำพวกสารชีวโมเลกุล เช่น glycosaminoglycans (GAGs), Tamm-Horsfall protein (THP), Nephrocalcin, urinary prothrombin fragment-1 (UPTF1), osteopontin (OPN), bikunin (BK) และ albumin เป็นต้น

นิ่วไตส่วนใหญ่เป็นนิ่วชนิดแคลเซียมออกซาลेट (CaOx) และแคลเซียมฟอสเฟต (CaP) ดังนั้นการเกิดผลึก CaOx และ CaP ในท่อไตหรือเนฟรอน เชื่อว่ามีบทบาทสำคัญมากในกระบวนการเกิดนิ่ว ภาวะอิ่มตัววดยิ่งของ CaP เกิดขึ้นที่ Loop of Henle ขณะที่ภาวะอิ่มตัววดยิ่งสำหรับ CaOx เกิดขึ้นใน distal tubules โดยทั่วไปจะมีผลึกเหล่านี้เกิดขึ้นหลายล้านผลึกในแต่ละวัน แต่จะถูกขับออกมาในปัสสาวะโดยไม่ก่อให้เกิดนิ่ว เนื่องจากเวลาทั้งหมดที่ปัสสาวะไหลผ่านไตประมาณ 5-10 นาที และเส้นผ่าศูนย์กลางของหลอดท่อไตอยู่ระหว่าง 15-60 μm ขณะที่อัตราการเจริญของผลึกประมาณ 1-2 $\mu\text{m}/\text{min}$ จึงเป็นไปได้ว่าผลึกไหลผ่านแต่ละส่วนของเนฟรอนอย่างรวดเร็ว มีเวลาไม่เพียงพอที่จะเจริญเป็นผลึกที่ใหญ่ขึ้นและ/หรือเกาะติดกับเซลล์บุท่อไต ดังนั้นในคนส่วนใหญ่ผลึกจะถูกขับออกมาในปัสสาวะ (crystalluria) โดยไม่เกิดนิ่วไตขึ้น

ขั้นตอนสำคัญในกระบวนการเกิดก้อนนิ่วไตคือ **การติดค้างของผลึกในท่อไต (crystal retention/ crystal deposit)** มีการตั้งสมมุติฐานว่าภาวะการทำลายเซลล์บุท่อไต (renal tubular injury/ dysfunction/ damage) ส่งเสริมการติดค้างของผลึกในท่อไตและการเกิด stone nidus (a base for stone growth) ที่ renal papilla นอกจากนี้การทำลายเซลล์ทำให้เกิดเศษเซลล์และชิ้นส่วนเมมเบรน (cell debris) ในปัสสาวะมากขึ้น ซึ่งจะย้อนกลับมากระตุ้นการเกิดผลึกแบบไม่เป็นเนื้อเดียว (heterogeneous crystal nucleation) มากขึ้นในปัสสาวะ และยังส่งเสริมการเจริญของ stone nidus จนกลายเป็นก้อนนิ่วในที่สุด

กลุ่มผลึกที่ติดค้างใน renal interstitium เรียกว่า “Randall’s plaque” ซึ่งมีบทบาทสำคัญในกระบวนการเกิดนิ่ว อย่างไรก็ตามสามารถพบ Randall’s plaque ได้ในไตของคนที่ไม่เป็นนิ่วและคนปกติโดยไม่พบพยาธิสภาพของเนื้อไต จึงเป็นไปได้ว่าการเกิด Randall’s plaque เป็นกลไกหนึ่งของเซลล์บุท่อไตในการจัดการกับผลึก (normal renal mineral handling) ที่เกิดขึ้นในปัสสาวะ มีหลักฐานการวิจัยชี้ว่าในผู้ป่วยโรคนิ่วไตจะพบ Randall’s plaque มากขึ้น สามารถเคลื่อนไปสู่ renal papilla แล้วทำหน้าที่เป็น nidus สำหรับการเจริญเป็นก้อนนิ่ว

กลไกการเกิดนิ่วระดับโมเลกุล

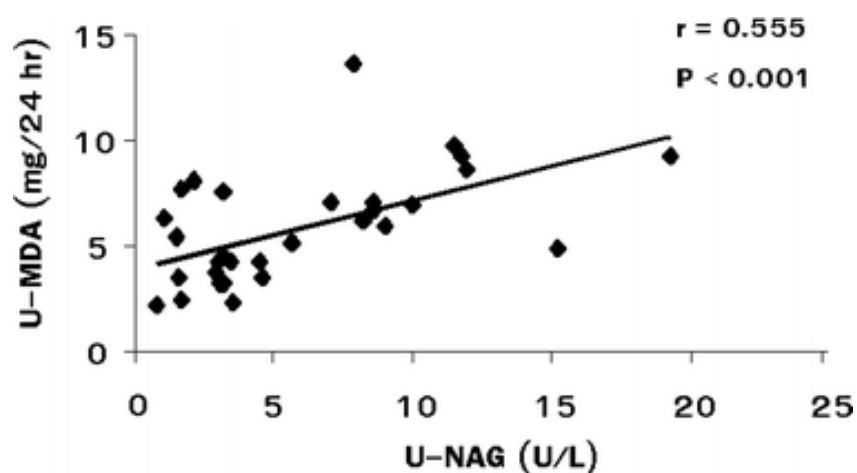
ปัสสาวะของผู้ป่วยโรคนิ่วอยู่ในภาวะความอิ่มตัววดยิ่งเป็นเวลานาน (chronic/ persistent supersaturation) มีปริมาณสารก่อนิ่วและผลึกสูงมาก ผลึกบางส่วนสามารถขับออกไปพร้อมกับปัสสาวะได้ ขณะที่ส่วนหนึ่งถูกนำเข้าสู่เซลล์บุท่อไต (internalization/ endocytosis) ภายในเซลล์ผลึกอาจนำไปกำจัดในไลโซโซมหรือบางส่วนอาจขนส่งต่อไปยัง renal interstitium ทั้งสารก่อนิ่วและผลึกสามารถกระตุ้นให้เซลล์เยื่อบุท่อไตสร้างสารอนุมูลอิสระ เช่น reactive oxygen species (ROS) เพิ่มขึ้น ทำให้เกิดภาวะเครียดจากออกซิเดชัน (oxidative stress) และ ROS ที่เกิดขึ้นจะทำปฏิกิริยาออกซิเดชันกับสารชีวโมเลกุลในเซลล์ ส่งผลให้เซลล์เยื่อบุท่อไตถูกทำลาย ซึ่งจะส่งเสริมการติดค้างของผลึกในท่อไต นอกจากนี้สารก่อนิ่วและผลึกยังสามารถกระตุ้นให้เซลล์เยื่อบุท่อไตสังเคราะห์และหลั่งสารตัวกลางการอักเสบ

(inflammatory mediators) เช่น ไซโตไคน์ (cytokines) และเคโมไคน์ (chemokines) ต่างๆ เพื่อกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกัน โดยดึงดูดเซลล์เม็ดเลือดขาว เช่น monocytes และ macrophages ให้เข้ามาเก็บกินผลึกที่ติดค้างใน renal interstitium ส่งผลให้เกิดการอักเสบและภาวะ renal fibrosis ตามมา

การศึกษาภาวะเครียดจากออกซิเดชันในผู้ป่วยโรคไต พบว่า ผู้ป่วยโรคไตมีระดับการขับออกของ α -glutathione S-transferase (α -GST), malondialdehyde (MDA) และ thiobarbituric acid-reactive substances (TBARS) ในปัสสาวะสูงกว่าคนปกติ แสดงว่าผู้ป่วยโรคไตมีภาวะเครียดจากออกซิเดชันสูง นอกจากนี้พบระดับการขับออกของ β -galactosidase (GAL) และ N-acetyl- β -glucosaminidase (NAG) ในผู้ป่วยโรคไตสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งบ่งชี้ว่ามีการทำลายของเซลล์บุท่อไตสูงในผู้ป่วยโรคไต ในปี ค.ศ. 2005 ตั้งสง่าและคณะ รายงานว่า ผู้ป่วยโรคไตมีระดับ NAG ในปัสสาวะ, MDA ในเลือด และ MDA ในปัสสาวะสูงเมื่อเปรียบเทียบกับคนปกติ ขณะที่ระดับของ glutathione (GSH) และ glutathione peroxidase (GPx) ในเซลล์เม็ดเลือดแดงต่ำ และระดับ protein thiol และ vitamin E ในเลือดต่ำลงด้วย (ตารางที่ 5) นอกจากนี้ยังพบความสัมพันธ์ระหว่างการขับออกของ MDA กับ NAG ในปัสสาวะของกลุ่มผู้ป่วยโรคไตด้วย (รูปที่ 3) หลักฐานเหล่านี้ชี้ให้เห็นว่าผู้ป่วยโรคไตมีระดับความเครียดจากออกซิเดชันและการทำลายของเซลล์บุท่อไตสูงกว่าคนปกติ

ตารางที่ 5 ดัชนีบ่งชี้ภาวะความเครียดจากออกซิเดชันและภาวะการทำลายของเซลล์บุท่อไต เปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยโรคนี้วไตกับคนปกติ

	Renal stone patient	Control	P value
Plasma			
P-MDA (μM)	3.75 $\pm$ 1.2	2.77 $\pm$ 1.18	<0.01
Protein thiol (μM)	396 $\pm$ 57	520 $\pm$ 53	<0.01
Vitamin E (μM)	8.05 $\pm$ 3.04	18.8 $\pm$ 5.02	<0.0001
Erythrocytes			
E-MDA (μM)	21.1 $\pm$ 3.6	7.6 $\pm$ 1.0	<0.0001
GSH ($\mu\text{mol/gHb}$)	5.74 $\pm$ 1.1	7.42 $\pm$ 1.5	<0.002
GPx ($\mu\text{mol/gHb}$)	8.11 $\pm$ 3.83	22.4 $\pm$ 4.21	<0.0001
24-h urine			
U-MDA ($\mu\text{M/gCr}$)	5.79 $\pm$ 2.63	3.7 $\pm$ 1.8	<0.001
U-protein (mg/day)	309 $\pm$ 130	80 $\pm$ 39	<0.0001
NAG (U/gCr)	5.91 $\pm$ 4.58	2.20 $\pm$ 1.35	<0.01



รูปที่ 3 Scatter plot แสดงความสัมพันธ์ระหว่างการขับออกของ MDA กับ NAG ในปัสสาวะของกลุ่มผู้ป่วยโรคนี้วไต

การศึกษากลไกการเกิดนิ่วในสัตว์ทดลอง (animal model/ experimental nephrolithiasis) พบว่าในไตของหนูที่เป็นนิ่วมีการเกาะติดของผลึก CaOx ใน renal calyces และ renal papilla ส่วนใหญ่ผลึกจะ

อยู่บริเวณฐานเซลล์ (basement membrane) เมื่อตรวจดูด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนพบว่า บริเวณ เดอร์มัลทำลาย เซลล์บุท่อไตที่อยู่รอบบริเวณที่มีผลึกเกาะติดถูกทำลายและตาย โดยพบเซลล์บวม แตก และหลุดออกจากฐานเซลล์ ที่สำคัญพบเซลล์อักเสบ (inflammatory cells) เช่น monocytes, macrophages, lymphocytes และ polymorphonuclear leukocytes ปริมาณมากบริเวณ renal interstitium และรอบผลึกจะพบเซลล์ macrophages ห้อมล้อมอยู่จำนวนมาก แสดงให้เห็นว่าการอักเสบมีบทบาทสำคัญในกระบวนการเกิดนิ่วไต

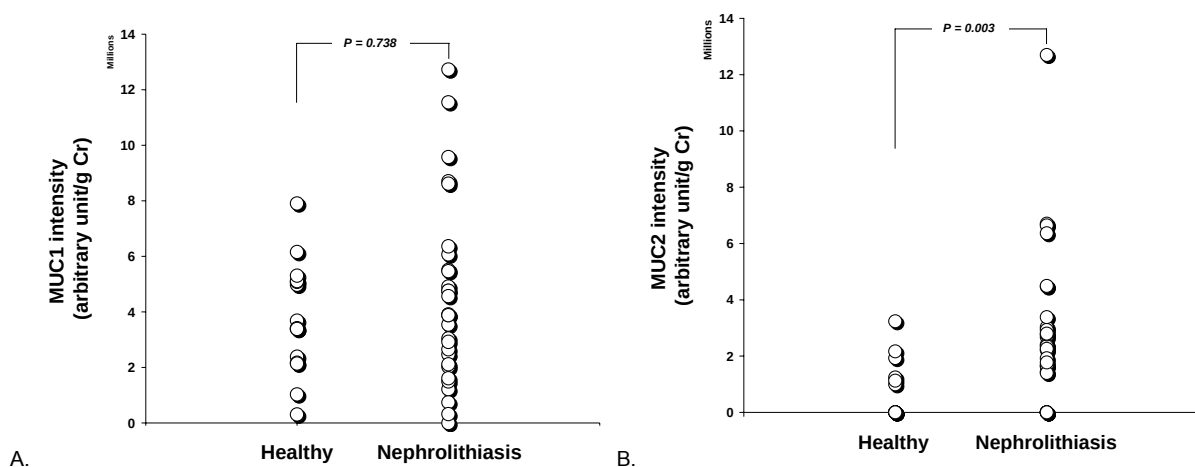
การศึกษาของ DeWater และคณะในปี 1999 สรุปว่าผลึกนิ่วเกิดขึ้นในท่อไตแล้วเคลื่อนเข้าสู่ renal interstitium เพื่อดึงดูดเซลล์อักเสบต่างๆ เข้ามาใน interstitium ส่งผลกระตุ้นการอักเสบ เซลล์เหล่านี้จะหลั่ง proteolytic enzymes, chemokines และ cytokines ทำให้การอักเสบเพิ่มมากขึ้นและเซลล์บุท่อไตถูกทำลายมากขึ้น ถึงแม้กลไกการดึงดูดเซลล์อักเสบต่างๆ เข้ามาใน renal interstitium จะยังไม่ทราบแน่ชัด แต่มีหลักฐานว่าเซลล์บุท่อไตจะสังเคราะห์ monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) และ interleukin-6 (IL-6) หลังจากกระตุ้นด้วยผลึกนิ่วและออกซาเลต และพบการแสดงออกของ MCP-1 ในเซลล์บุท่อไตของหนูที่เป็นนิ่ว ดังนั้น MCP-1 น่าจะมีบทบาทสำคัญในการดึงดูดเซลล์อักเสบเข้าสู่ renal interstitium เพื่อกระตุ้นการอักเสบในโรคนี้

นอกจากนี้การศึกษาในหนูที่เป็นนิ่วยังพบการแสดงออกเพิ่มขึ้นของ stone modulators ได้แก่ OPN, THP, prothrombin (PT), inter- α -inhibitor (I α I) และ heparan sulfate (HS) การพบ HS บ่งชี้ว่าการสังเคราะห์ extracellular matrix มากขึ้น ซึ่งเป็นไปได้ว่าในไตของหนูที่เป็นนิ่วเกิดภาวะ renal fibrosis สูงขึ้น สำหรับ OPN นอกจากทำหน้าที่เป็น stone modulator แล้ว มีหลักฐานว่า OPN สามารถทำหน้าที่เป็น monocyte chemoattractant คล้ายกับ MCP-1 ได้

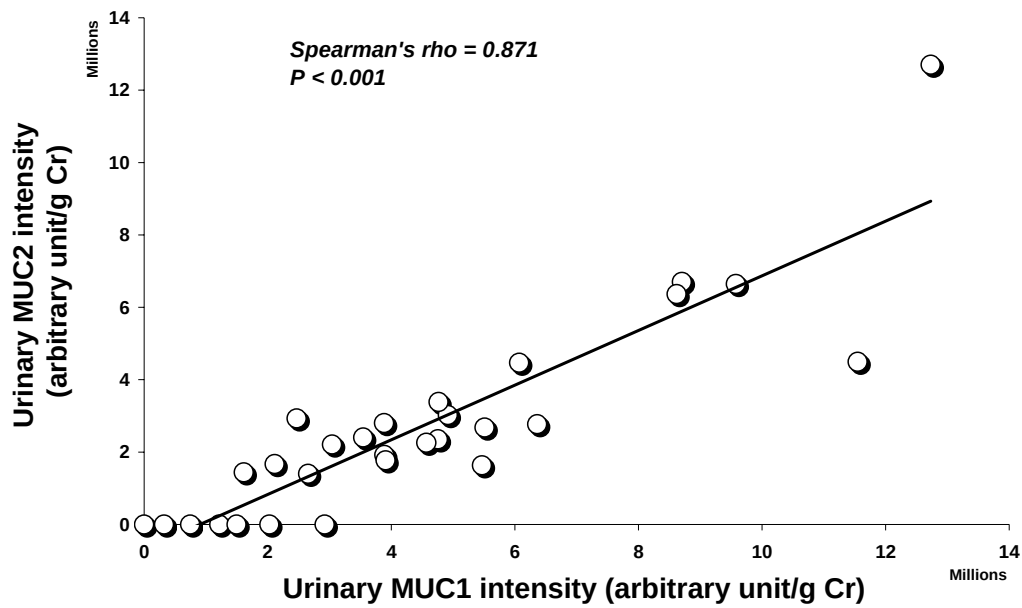
การศึกษาในเซลล์เพาะเลี้ยง (cell culture model) พบว่าเมื่อกระตุ้นเซลล์บุท่อไตด้วยออกซาเลต (Ox) และผลึกนิ่ว (CaOx, CaP และ UA) เซลล์บุท่อไตจะสร้าง ROS เช่น superoxide (O_2^-) และ hydrogen peroxide (H_2O_2) เพิ่มขึ้น มีการหลั่ง lactate dehydrogenase (LDH) และ NAG ออกมาในอาหารเลี้ยงเชื้อมากขึ้นและสัมพันธ์กับการตายของเซลล์ที่สูงขึ้น กลไกการสร้าง ROS ที่สูงขึ้นนี้อาจเกิดจาก 2 กลไก คือ 1) การกระตุ้น NADPH oxidase ให้ทำงานมากขึ้น โดยผ่านระบบ rennin-angiotensin system ออกซาเลตและผลึกจะกระตุ้นการสร้าง angiotensin II (Ang II) ในไตสูงขึ้น จากนั้น Ang II จับกับ รีเซปเตอร์บนผิวเซลล์ แล้วมีผลไปกระตุ้นการทำงานของ NADPH oxidase ส่งผลให้มีการสร้าง superoxide ในเซลล์สูงขึ้น 2) การกระตุ้นการทำงานของ phospholipase A-2 (PLA-2) แล้วทำให้เกิดผลผลิตของไขมัน ได้แก่ arachidonic acid (AA), lyso-phosphatidylcholine (Lyso-PC) และ ceramide สูงขึ้น ซึ่งสารทั้ง 3 ชนิดจะทำหน้าที่เป็นโมเลกุลนำสัญญาณ (signaling molecule) มีผลต่อการทำงานของ ไมโทคอนเดรีย โดยไปลด mitochondrial membrane potential ($\Delta\Psi$) ส่งผลให้มีการสร้าง ROS สูงขึ้น และหลัง cytochrome-C จากไมโทคอนเดรีย ซึ่ง ceramide และ cytochrome-C จะกระตุ้นการทำงานของ

โปรตีนกลุ่ม caspases เซลล์จึงเข้าสู่วิถีการตายแบบ apoptosis สำหรับ ROS ที่สูงขึ้น จะไปกระตุ้นวิถีส่งสัญญาณ (signal transduction pathway) p38-MAPK และ JNK ส่งผลกระตุ้นการทำงานของ transcription factors NF- κ B และ AP-1 ซึ่งทั้ง NF- κ B และ AP-1 จะไปกระตุ้นการแสดงออกของยีนหลายชนิด เช่น stone modulators (OPN, BK, α -1-microglobulin), chemokines (MCP-1), cytokines (IL-6) และ growth factors (PDGF, TGF- β) เป็นต้น

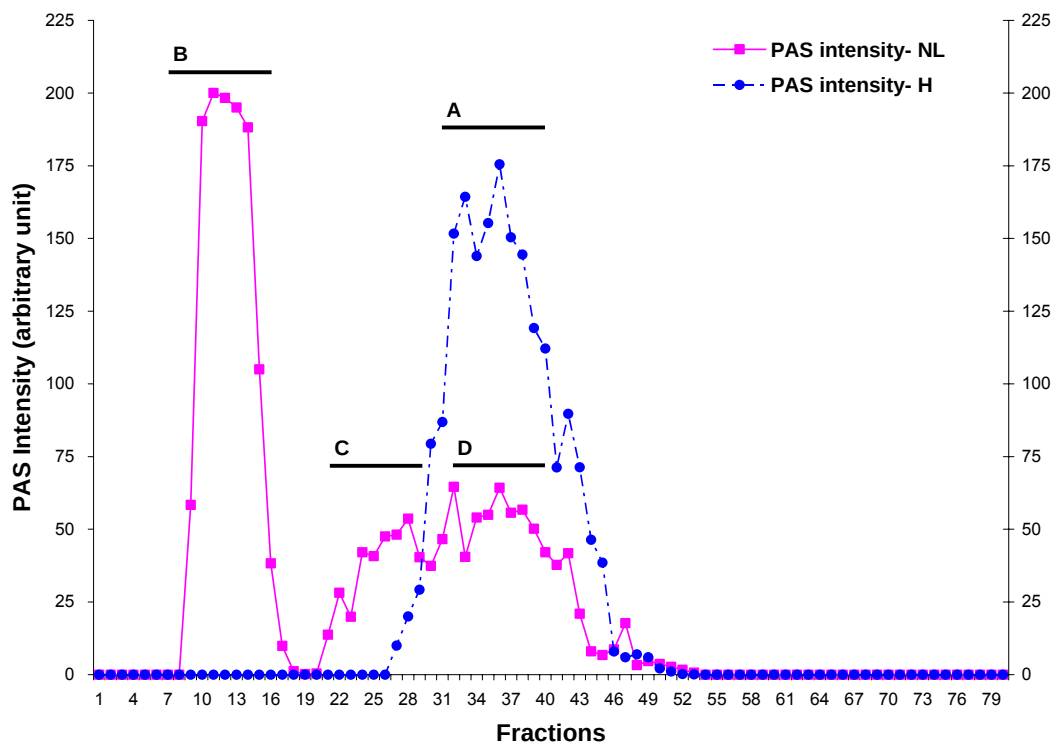
จากงานวิจัยของคณะผู้เขียน พบการแสดงออกของ MCP-1, IL-6 และ TGF- β ในเนื้อเยื่อไตของผู้ป่วยโรคนิ่วไต แสดงว่าไตมีการอักเสบและเกิด renal fibrosis และพบว่าการแสดงออกของ MCP-1 และ IL-6 ที่สูงขึ้นสัมพันธ์กับระดับการทำลายเซลล์บุผิวท่อไตที่สูงขึ้นและประสิทธิภาพการทำงานของไตที่ลดลง นอกจากนี้ยังพบแนวโน้มการแสดงออกของมิวซิน (MUC1 และ MUC2) ที่สูงขึ้นในเนื้อเยื่อไตของผู้ป่วยโรคนิ่วไต และในปัสสาวะของผู้ป่วยโรคนิ่วไตมีการขับออกของมิวซินมากขึ้น (รูปที่ 4 และรูปที่ 5) ซึ่งมิวซินเหล่านี้มีบทบาทในการกระตุ้นการเกาะกลุ่มของผลึก CaOx เมื่อแยกสกัดโกลโคโปรตีนด้วยวิธี CL-2B gel filtration chromatography พบว่าในปัสสาวะของผู้ป่วยโรคนิ่วไตมีโกลโคโปรตีนหลายชนิดมากกว่าและมีขนาดใหญ่กว่าโกลโคโปรตีนในปัสสาวะของคนปกติ (รูปที่ 6) คณะผู้เขียนตั้งสมมุติฐานว่าภาวะการอักเสบจะกระตุ้นการแสดงออกของมิวซินและขับออกมาในปัสสาวะมากขึ้น ซึ่งมิวซินที่สร้างขึ้นมากผิดปกตินี้จะส่งเสริมการเกิดนิ่วและการเจริญของก้อนนิ่ว



รูปที่ 4 เปรียบเทียบปริมาณการขับออกของ MUC1 (A) และ MUC2 (B) ในปัสสาวะระหว่างกลุ่มผู้ป่วยโรคนิ่วไต (nephrolithiasis) และคนปกติ (healthy control)

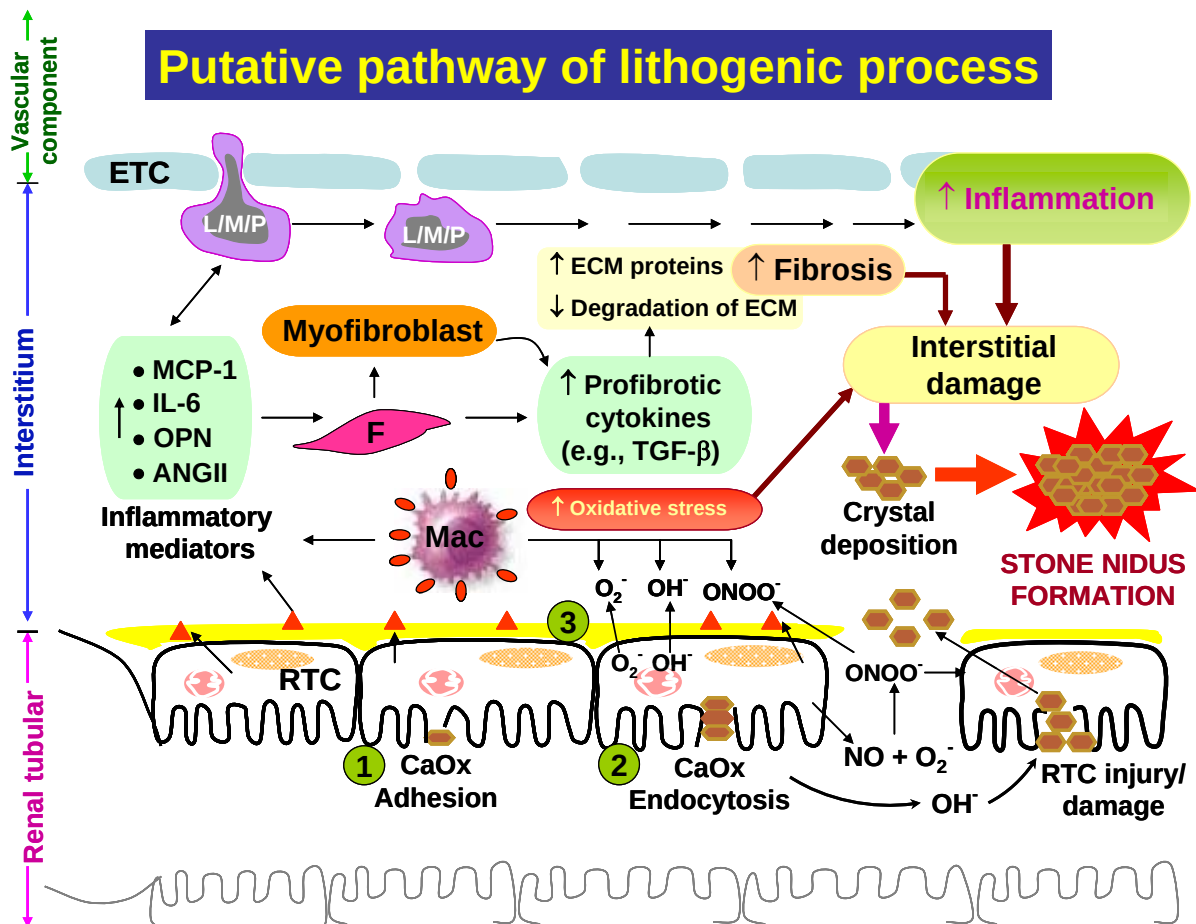


รูปที่ 5 Scatter plot แสดงความสัมพันธ์ระหว่างการขับออกของ MUC1 และ MUC2 ในปัสสาวะของผู้ป่วยโรคนิ่วไต (Spearman's rho = 0.871, P < 0.001)



รูปที่ 6 เปรียบเทียบ PAS staining patterns ระหว่างตัวอย่างปัสสาวะของกลุ่มควบคุมคนปกติ (H) กับกลุ่มผู้ป่วยโรคนิ่วไต (NL) ในปัสสาวะของกลุ่มคนปกติพบไกลโคโปรตีนเพียงกลุ่มเดียว (Peak A) ขณะที่ในปัสสาวะกลุ่มผู้ป่วยโรคนิ่วไต NLP พบไกลโคโปรตีนอย่างน้อย 3 กลุ่ม (Peak B, Peak C และ Peak D)

คณะผู้เขียนสรุปว่า กระบวนการเกิดนิ่วเกี่ยวข้องกับภาวะเครียดจากออกซิเดชัน (oxidative stress) การทำลายเซลล์บุท่อไต (renal tubular injury/damage) และการอักเสบ (inflammation) (รูปที่ 7) ผลึกนี้จะเกิดภายในท่อไตเมื่อปัสสาวะมีความอิ่มตัวยวดยิ่ง (crystal nucleation) เซลล์บุท่อไตจับผลึกไว้ (crystal adhesion, 1) แล้วนำเข้าสู่เซลล์ (crystal endocytosis, 2) และขนส่งต่อไปยัง renal interstitium ผลึกกระตุ้นให้เซลล์สร้าง ROS ขึ้นปริมาณมาก (3) ก่อให้เกิดภาวะเครียดจากออกซิเดชันสูงขึ้น ซึ่ง ROS เหล่านี้จะไปทำปฏิกิริยากับไขมัน โปรตีน และดีเอ็นเอในเซลล์ ทำให้เซลล์ถูกทำลายและหลุดลอก (renal tubular injury/ damage) เป็นแหล่งให้ผลึกเข้าไปเกาะบนฐานเซลล์และใน interstitium (crystal deposition) นอกจากนี้ผลึกสามารถกระตุ้นให้เซลล์บุท่อไตสร้างและหลั่ง inflammatory mediators ได้ เช่น MCP-1, OPN, IL-6 และ Ang II สารเหล่านี้จะดึงดูดเซลล์เม็ดเลือดขาวเข้ามาใน renal interstitium และก่อให้เกิดการอักเสบ สารที่หลังจากเม็ดเลือดขาวจะกระตุ้นให้เซลล์ fibroblast (F) เปลี่ยนเป็นเซลล์ myofibroblast ทำหน้าที่ในกระบวนการซ่อมแซมบาดแผลและสร้าง extracellular matrix (ECM) proteins จนเกิด renal fibrosis ตามมา ทั้งภาวะเครียดจากออกซิเดชัน การอักเสบ และ fibrosis จะส่งเสริมให้ renal interstitium และท่อไตถูกทำลาย เป็นตำแหน่งให้ผลึกเข้าเกาะยึดได้ดีขึ้น เศษเซลล์ที่ถูกทำลายและสารชีวโมเลกุลที่หลั่งออกมาจะกระตุ้นการเกิดผลึกใหม่และการรวมกลุ่มของผลึกได้ดีขึ้น จนเกิดเป็น stone nidus สำหรับเจริญเป็นก้อนนิ่วต่อไป (รูปที่ 7)



รูปที่ 7 กระบวนการเกิดนิ่วไต RTC: renal tubular cells, ETC: endothelial cells, CaOx: calcium oxalate, L/M/P: lymphocytes/ monocytes/ polymorphonuclear leukocytes, ECM: extracellular matrix

4. Stone matrix

องค์ประกอบของก้อนนิ่วไต แบ่งออกเป็น 2 ส่วน คือ องค์ประกอบสารอนินทรีย์ (inorganic composition) และองค์ประกอบสารอินทรีย์ (organic composition/ organic matrix) โดยองค์ประกอบของสารอินทรีย์มีประมาณร้อยละ 2-3 ของน้ำหนักแห้ง สารอินทรีย์เหล่านี้ส่วนใหญ่เป็นสารชีวโมเลกุลของเซลล์ (cellular biomolecules) ได้แก่ โปรตีน ไขมัน คาร์โบไฮเดรต และ GAGs โปรตีนเป็นส่วนประกอบที่พบมากที่สุด ใน organic matrix มีสัดส่วนประมาณ 64% ตารางที่ 6 แสดงสารชีวโมเลกุลที่พบและแยกได้จากก้อนนิ่ว

สารชีวโมเลกุลในเมทริกซ์เหล่านี้มีบทบาทสำคัญในกระบวนการเกิดนิ่ว ตั้งแต่ขั้นตอน crystal nucleation, crystal-to-cell interaction, crystal aggregation, nidus formation จนถึง stone growth การศึกษาโดยใช้ transmission electron microscopy เพื่อทดสอบการดูดซับ (adhesion) โปรตีนบนผิวผลึก พบว่า โปรตีนเคลือบรอบผิวผลึกแบบ discontinuous coat ความหนาตั้งแต่ 10-20 nm โดย anionic

proteins จะจับกับแคลเซียม ส่วน cationic proteins จะจับกับออกซาเลต ด้วยแรงทางไฟฟ้า (electrostatic force) นอกจากนี้ยังพบว่าผลึกที่เกิดขึ้นใหม่บนชั้นโปรตีนนี้จะมีความสามารถในการละลาย น้อยลงมาก บ่งชี้ว่าโปรตีนมีบทบาทมากในการเจริญเป็นผลึกที่ใหญ่ขึ้น

ตารางที่ 6 สารชีวโมเลกุลที่พบและแยกได้จากก้อนนิ่ว

Macromolecules	References
Proteins	
- Albumin	Boyce et al. 1962, Boyce 1968
- α -1-microglobulin	Morse et al. 1988
- α -1-acid glycoprotein	Dusso et al. 1995
- α and γ globulin	Boyce et al. 1962, Boyce 1968
- α -1-antitrypsin	Umekawa et al. 1993
- Apolipoprotein A1	Dusso et al. 1995
- β -2-microglobulin	Dusso et al. 1995
- Calprotectin (calgranulin)	Tawada et al. 1999, Umekawa et al. 1994
- Hemoglobin	Petersen et al. 1989
- Inter- α -inhibitor	Atmani et al 1998, Atmani and Khan 1995, Dawson et al. 1998
- Nephrocalcin	Worcester et al. 1992, Nakagawa et al. 1983, Nakagawa et al. 1985
- Neutrophil elastase	Petersen et al. 1989
- Osteopontin (uropontin)	Shiraga et al. 1992
- Porin	Binette et al. 1996
- Renal lithostatin	Dusso et al. 1995
- Retinol binding protein	Dusso et al. 1995
- Superoxide dismutase	Binette et al. 1996
- Tamm-Horsfall protein	Boyce et al. 1962
- Transferin	Steinback et al. 1990
- Urinary prothrombin fragment-1	Stapleton et al. 1993, Stapleton et al. 1994, Suzuki et al. 1994
Glycosaminoglycans	
- Heparan sulfate, hyaluronic acid	Nishio et al. 1985, Roberts et al. 1986, Yamaguchi et al. 1993, Suzuki et al. 1994
Lipids	
- Phospholipids, cholesterol, glycolipids	Khan et al. 1988, Khan et al 1996, Khan et al. 2002

4.1 Glycosaminoglycans

ในปี ค.ศ. 1684 Anton von Heyde ค้นพบ mucoproteins ในเมทริกซ์ของก้อนนิ่ว การศึกษาต่อมาพบว่าในปัสสาวะมีองค์ประกอบทั้ง anionic proteins และ non-proteins เช่น GAGs, RNA และ acid mucopolysaccharides แหล่งกำเนิดของ GAGs ในปัสสาวะอาจมาจาก glomerular basement membrane จากเซลล์บุผิวท่อไต และเซลล์บุผิวทางเดินปัสสาวะ (urothelial cells) GAGs ที่พบในปัสสาวะมีหลายชนิด ได้แก่ heparan sulfate (HS), chondroitin sulfate (CS), dermatan sulfate (DS), keratin sulfate (KS) และ hyaluronic acid (HA) ขณะที่ heparin ไม่พบในปัสสาวะ ระดับของ GAGs ในปัสสาวะเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยโรคนี้ไตและคนปกติไม่มีความแตกต่างกันมากนัก

GAGs พบประมาณ 20% ของ organic matrix ทั้งหมด โดย HS และ HA เป็น GAGs ที่พบมากที่สุด ซึ่งพบได้ทั้งในก้อนนิ่วและในผลึก CaOx ที่เหนียวน้ำให้เกิดขึ้นในปัสสาวะ ขณะที่ dermatan sulfate และ keratin sulfate พบได้ในปริมาณน้อยมาก ปกติแล้วในปัสสาวะจะมี chondroitin sulfate (CS) มากที่สุด แต่ไม่พบ CS ใน stone matrix แสดงว่าการเข้าไปอยู่ใน stone matrix ของ GAGs เป็นแบบ selective incorporation

4.2 Proteins

โปรตีนที่พบและแยกได้จากก้อนนิ่วมีมากกว่า 20 ชนิด และยังมีอีกหลายโปรตีนที่ยังไม่สามารถจำแนกชนิดได้ โปรตีนกลุ่มแรกที่พบใน stone matrix ได้แก่ albumin, α - and γ -globulin และ THP โดย albumin เป็นโปรตีนที่พบมากที่สุดชนิดหนึ่งในนิ่วทุกชนิดทั้งนิ่ว CaOx, UA, struvite และนิ่ว cystine และยังพบว่า albumin สามารถถูกดูดซับบนผิวผลึก CaOx และ CaP ได้ด้วย THP พบปริมาณน้อยในก้อนนิ่วและมีรายงานว่า THP มีปฏิสัมพันธ์อ่อน (loose interaction) กับผิวผลึก ซึ่งอาจเป็นเหตุผลที่พบ THP ได้น้อยใน stone matrix

Tamm-Horsfall protein (THP): THP เป็นไกลโคโปรตีน (glycoprotein) พบและแยกได้จากปัสสาวะครั้งแรกโดย Tamm และ Horsfall ขนาดโมเลกุลของ THP ประมาณ 80 kDa (616 amino acid residues) มีปริมาณคาร์โบไฮเดรตประมาณ 30% THP มีแนวโน้มที่จะรวมตัวกัน (aggregate) เป็น polymeric form โดยที่การเกิด polymerization ของ THP จะเกิดได้ดีในภาวะที่มี Ca ions สูง ภาวะ high ionic strength/osmolality และที่ pH ต่ำ THP เป็นหนึ่งในโปรตีนที่พบมากที่สุดในปัสสาวะของคนปกติ และยังเป็นส่วนประกอบหลักใน urinary casts ปริมาณการขับออกของ THP ในปัสสาวะอยู่ระหว่าง 20-100 mg/day หลายการศึกษารายงานว่าปริมาณการขับออกของ THP ในปัสสาวะระหว่างผู้ป่วยโรคนี้ไตและคนปกติไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ บทบาทของ THP ในกระบวนการเกิดนิ่วยังเป็นที่โต้เถียงกัน บางการศึกษาพบว่า THP ส่งเสริมการเกิดผลึกของ CaOx และ CaP ขณะที่บางการศึกษาสรุปว่า THP ไม่มี

ผลต่อการเกิดและการเจริญของผลึก แต่มีบทบาทยับยั้งการเกาะกลุ่มของ CaOx การศึกษาของ Hess และคณะ ในปี 1993 สรุปว่าซีเทรตลดการเกาะกลุ่มของผลึก CaOx โดยการลดการรวมตัวกันของ THP (THP aggregation) นั่นคือ THP monomer สามารถทำหน้าที่เป็นตัวยับยั้งการเกาะกลุ่มของผลึกได้ดี Hess และคณะ ตั้งสมมุติฐานว่าโครงสร้างโมเลกุลของ THP ในผู้ป่วยโรคนี้แตกต่างจากคนปกติทำให้ THP ในปัสสาวะของผู้ป่วยโรคนี้ทำหน้าที่เป็นตัวยับยั้งได้ลดลง โดยพบว่า THP ในปัสสาวะของผู้ป่วยโรคนี้ไม่มีปริมาณคาร์โบไฮเดรตโดยเฉพาะกรดเซียลิก (sialic acid) ต่ำกว่า THP ที่แยกได้จากปัสสาวะของคนปกติ

การแสดงออกของ THP พบในไตเท่านั้น การศึกษาในหนูพบว่า THP แสดงออกที่ loops of Henle และไม่พบการแสดงออกใน renal papilla ในหนูที่เป็นนิ่วพบการแสดงออกของ THP ใกล้กับตำแหน่งของ CaOx crystal deposit ทั้งใน renal cortex และ renal papilla อย่างไรก็ตามบางการศึกษาพบว่า THP มีการแสดงออกลดลงในตำแหน่งที่มี crystal deposit จึงยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจนเกี่ยวกับบทบาทของ THP ในโรคนี้

Nephrocalcin (NC): NC เป็นไกลโคโปรตีน ขนาดโมเลกุลประมาณ 14 kDa (110 amino acid residues) มี glutamic acid เป็นองค์ประกอบประมาณ 25% และมีปริมาณคาร์โบไฮเดรตประมาณ 10.3% NC มีแนวโน้มเกิด self-aggregation ได้เหมือนกับ THP และสามารถจับกับ THP ได้ในสารละลายที่มี Ca และ Mg พบการแสดงออกของ NC ใน proximal tubules และ thick ascending limb of Henle's loop ปริมาณการขับออกของ NC ในปัสสาวะอยู่ระหว่าง 5-16 mg/day การศึกษาพบว่า NC สามารถยับยั้ง nucleation, growth และ aggregation ของผลึก CaOx ได้ และความสามารถในการยับยั้ง crystal aggregation จะคล้ายกับ THP

Osteopontin (OPN): OPN เป็น non-collagenous phosphoprotein แยกได้ครั้งแรกจากเมทริกซ์ของกระดูก สังเคราะห์มาจากเซลล์ osteoblasts มีขนาดประมาณ 44-75 kDa และพบ Arg-Gly-Asp (RGD) sequence ในโมเลกุล ซึ่งน่าจะทำหน้าที่จับกับ integrin การแสดงออกของ OPN ในไตปกติพบที่ thick ascending limb of Henle's loop และ distal convoluted tubules ปริมาณการขับออกของ OPN ในปัสสาวะอยู่ระหว่าง 2.4-3.7 mg/day ผู้ป่วยโรคนี้ได้มีการขับออกของ OPN น้อยกว่าคนที่ไม่เป็นนิ่ว ซึ่งสันนิษฐานว่า OPN เข้าไปอยู่ในผลึกและถูกนำไปใช้ในการเจริญของก้อนนิ่ว ผลการศึกษาในสัตว์ทดลองพบการแสดงออกของ OPN มากขึ้นในบริเวณ CaOx crystal deposit และมีผลการศึกษายืนยันใน cell culture model ที่พบการแสดงออกของ OPN สูงขึ้นในเซลล์บุท่อไตหลังจากกระตุ้นด้วยออกซาเลตและผลึกนิ่ว

บทบาทของ OPN ในการเกิดนิ่วคือ เป็นตัวยับยั้ง nucleation, growth และ aggregation ของผลึก CaOx นอกจากนี้ OPN ยังสามารถยับยั้งจับของผลึกบนผิวเซลล์ (crystal adhesion to cell surface) ได้ โดยกลไกเชื่อว่า OPN น่าจะไปเคลือบบนผิวของผลึก CaOx มากกว่าการเคลือบบนผิวเซลล์ OPN ถูกดูดซับบนผิวผลึกได้ดีมาก และเป็นโปรตีนหลักที่พบในนิ่ว CaOx โดย OPN จะพบในนิ่ว CaOx monohydrate

(COM) (800 $\mu\text{g}/100\text{ mg stone}$) ได้มากกว่านิ่ว CaOx dihydrate (COD) (10 $\mu\text{g}/100\text{ mg stone}$) อย่างไรก็ตามยังมีหลายการศึกษาที่สรุปว่า OPN ส่งเสริมการจับของผลึกบนผิวเซลล์ เช่น เมื่อยับยั้งการแสดงออกของ OPN ในเซลล์โดย antisense oligonucleotide จะลดการจับของผลึกบนผิวเซลล์

Urinary prothrombin fragment-1 (UPTF-1): UPTF-1 มีขนาดโมเลกุลประมาณ 31 kDa (154 amino acid residues) เป็นผลผลิตหนึ่งของ prothrombin ที่ผ่านการตัดย่อยด้วย coagulating factors มีปริมาณคาร์โบไฮเดรตประมาณ 17% และกรดอะมิโน glutamic acid 10 ตัว (10 GLA residues) การศึกษาโดย immunohistochemistry พบแสดงออกของ UPTF-1 ในไซโตพลาสซึมของเซลล์ใน thick ascending limb of Henle's loop และ distal convoluted tubules การแสดงออกของโปรตีน prothrombin ในผู้ป่วยโรคไตสูงกว่าคนปกติอย่างมีนัยสำคัญ UPTF-1 มีบทบาทเป็นตัวยับยั้งของทั้ง crystal growth และ crystal aggregation การศึกษาใน Black Africans ที่อัตราการเป็นนิ่วต่ำมาก พบว่า UPTF-1 ของคนกลุ่มนี้มีบทบาทเป็นตัวยับยั้ง crystal nucleation ที่ดีมาก คาดว่าบทบาทในการเป็นตัวยับยั้งการเกิดผลึกของ UPTF-1 น่าจะมาจาก GLA residues ซึ่งทำให้มีประจุลบสุทธิสูง นอกจากนี้การศึกษาโครงสร้างคาร์โบไฮเดรตของ UPTF-1 ยังพบว่าในโมเลกุลของ UPTF-1 ที่แยกได้จากปัสสาวะคนปกติมีปริมาณ sialic acid ในสูงกว่าในโมเลกุลของ UPTF-1 ที่แยกได้จากปัสสาวะผู้ป่วยโรคไต แสดงว่า UPTF-1 ของคนปกติจะมีประจุลบสูง ซึ่งจะไปเคลือบบนผิวผลึกและป้องกันการจับของผลึกบนผิวเซลล์ ทำให้ผลึกเหล่านี้ถูกขับออกมากับปัสสาวะได้ จึงไม่ทำให้เกิดนิ่ว

4.3 Lipids

ไขมันพบเป็นองค์ประกอบในเมทริกซ์ของทุก mineralized tissues เช่น 7-14% ในกระดูก 2-6% ในเดนติน (dentin) 12-22% ในอีนาเมล (enamel) และประมาณ 10.2% ใน supragingival calculi แสดงว่าไขมันมีบทบาทสำคัญในกระบวนการ calcification จากการศึกษาพบว่าไขมันมีบทบาทตั้งแต่ crystal nucleation, aggregation จนถึงการเข้าไปมีส่วนร่วมในการเจริญของ calcified tissues

นิ่วทุกชนิดมีไขมันเป็นองค์ประกอบ สัดส่วนของโปรตีนต่อไขมัน (protein-to-lipid ratio) ในเมทริกซ์ของนิ่ว UA และ struvite สูงกว่าในเมทริกซ์ของนิ่ว CaOx และ CaP ปริมาณของ cholesterol, cholesterol ester และ triacylglycerides ในเมทริกซ์ของนิ่ว struvite มีแนวโน้มสูงกว่าในนิ่ว CaOx , CaP และ UA พบ phospholipids และ glycolipids ได้ในเมทริกซ์ของนิ่วทุกชนิด ชนิดของ glycolipids ที่พบมากที่สุดคือ glucocerebrosides ส่วน phospholipids ที่พบมากที่สุดคือ sphingomyelin การศึกษาวัดปริมาณไขมันในปัสสาวะก่อนและหลังการเหนี่ยวนำให้เกิดผลึก พบว่าปริมาณไขมันในปัสสาวะลดลงอย่างมาก หลังจากการเหนี่ยวนำให้เกิดผลึกขึ้น และพบไขมันเข้าไปอยู่ในผลึกปริมาณมาก แสดงว่าไขมันส่วนใหญ่ในปัสสาวะจะมีบทบาทในขั้นตอนการเกิดผลึก (crystal formation)

โดยทั่วไปจะพบไขมันปริมาณน้อยในปัสสาวะของคนปกติ แต่จะพบการขับออกของไขมัน เช่น cholesterol, phospholipids, triglycerides และ free fatty acids มากขึ้นในโรคต่างๆ ในปัสสาวะของผู้ป่วยโรคนี้พบปริมาณไขมัน โดยเฉพาะในรูปของ membrane vesicles และ phospholipids สูงกว่าปัสสาวะของคนปกติ ซึ่งไขมันเหล่านี้จะทำหน้าที่เป็น crystal nucleator สำหรับการเกิดผลึก CaOx ใน metastable urine ที่ดีมาก บทบาทของ phospholipids ในกระบวนการเกิดนิ่วเสนอโดย Khan และคณะกล่าวว่าออกซาเลตและผลึก CaOx จะกระตุ้นการเคลื่อนตัว (Flip) ของ acidic phospholipids (phosphatidyl serine, PS) จากผนังเซลล์ด้านในออกสู่ด้านนอก จากนั้น PS จะเลื่อนเข้าหากัน (lateral movement) เกิดเป็น specific domain ที่มีประจุลบมาก ซึ่งจะดึงดูด Ca ions เข้ามาจับ แล้ว Ca ions เหล่านี้จะทำปฏิกิริยาการออกซาเลตในปัสสาวะเกิดเป็นผลึก CaOx ขึ้น ดังนั้น acidic specific domain นี้จึงทำหน้าที่เป็นตำแหน่งของการเกิดผลึก (site of crystal formation)

5. การรักษาโรคนี้

การรักษาโรคนี้มีหลากหลายวิธี ทั้งทางด้านการผ่าตัด และทางด้านการรักษาทางยา รวมถึงการควบคุมการรับประทานอาหารและปรับปรุงพฤติกรรมกรบริโภค ซึ่งการรักษาโรคนี้ต้องอาศัยระยะเวลาและความต่อเนื่อง ในการติดตามรักษา ป้องกัน การเกิดนิ่วซ้ำ และสร้างเสริมให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นและสมบูรณ์ในที่สุด ซึ่งการกระทำดังกล่าวต้องมีการติดตามผู้ป่วย ประเมินปริมาณสารชีวเคมีต่างๆ ในปัสสาวะให้เข้าสู่ระดับปกติ ซึ่งอาจจะเป็นการประเมินทุก 3 เดือนจนกระทั่งความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมนั้นถูกแก้ไขและต้องการเวลากว่า 5 ปี ในการติดตามผู้ป่วยต่อไป ในการศึกษาผลสำเร็จของการรักษาและการป้องกันการเกิดนิ่วซ้ำ สามารถประเมินได้โดยใช้ดัชนี 2 ชนิด คือ การนับจำนวนเม็दनิ่วที่เกิดใหม่หรือการตรวจสอบการเกิดนิ่วซ้ำ (stone recurrence) หรือขนาดนิ่วเดิมที่โตขึ้น (stone growth) อีกดัชนีหนึ่งคือการศึกษากการเปลี่ยนแปลงของชีวเคมีของปัสสาวะ และปริมาณสารก่อนิ่ว รวมถึงสารยับยั้งการเกิดนิ่วชนิดต่างๆ ภายหลังการรักษา ซึ่งมีเป้าหมายดังนี้

ชีวเคมีของปัสสาวะ	เป้าหมาย
ปริมาตร	มากกว่า 2 ลิตรต่อวัน
แคลเซียม	น้อยกว่า 200 มิลลิกรัมต่อวัน
กรดยูริก	น้อยกว่า 700 มิลลิกรัมต่อวัน
ฟอสฟอรัส	น้อยกว่า 900 มิลลิกรัมต่อวัน
แมกนีเซียม	มากกว่า 50 มิลลิกรัมต่อวัน
ซีเทรต	มากกว่า 320 มิลลิกรัมต่อวัน
โซเดียม	น้อยกว่า 150 มิลลิกรัมต่อวัน
pH	ปกติอยู่ในช่วง 5.5 – 7.0

5.1 การรักษาโรคนี้ด้วยวิธีทางศัลยกรรม

การรักษาโรคนี้ด้วยการผ่าตัด ที่นิยมใช้รักษาในปัจจุบันมีดังนี้

Extracorporeal shockwave lithotripsy (SWL) คือการใช้คลื่นกระแทกพลังงานสูงจากเครื่องกำเนิดภายนอกผ่านชั้นผิวหนัง ไชมัน กล้ามเนื้อ เมื่อคลื่นนี้กระทบกับวัตถุที่แข็งและเปราะเช่นนิ่วจะทำให้แตกได้

Percutaneous nephrolithotripsy (PCNL) คือการใช้กล้อง nephroscope ส่องเข้าสู่ไตผ่านทาง nephrostomy tract ที่แทงผ่านผิวหนังบริเวณเอวเข้าสู่ไตโดยตรง แล้วนำนิ่วออกโดยใช้ forceps คีบนิ่วหรือใช้เครื่องกรอ (ultrasonic lithotripsy) หรือเครื่องเจาะนิ่ว (ballistic lithotripsy)

Ureterorenoscopic stone removal (URS) คือการใช้กล้อง ureteroscope ขนาดเล็กส่องผ่านทางกระเพาะปัสสาวะเข้าสู่ท่อไต และใช้เครื่องมือคล้องนิ่ว (basket, forceps) หรือกรอให้นิ่วแตกโดยใช้ laser หรือ ballistic lithotripsy

Open stone surgery (OSS) เป็นการเปิดผ่าตัดซึ่งมีหลายวิธีโดยขึ้นกับตำแหน่งและขนาดของนิ่ว เช่น anatomic nephrolithotomy (ANL), pyelolithotomy, ureterolithotomy

Laparoscopic ureterolithotomy เป็นการใช้กล้องส่องเข้าไปผ่าเอานิ่วในท่อไตออก โดยการเจาะแผลทางท้องเล็ก ๆ ประมาณ 3 แผล

ข้อบ่งชี้ในการรักษานิ่วและธรรมชาติของโรค

ผู้ป่วยที่มีนิ่วร่วมกับอาการปวด หรือ นิ่วที่มีการอุดตันทางเดินปัสสาวะ หรือ เกิดมีการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะร่วมด้วย จะเป็นปัจจัยในการตัดสินใจรักษานิ่ว

ในกรณีที่ผู้ป่วยตรวจพบนิ่วในไต (calyceal stones) ขนาดเล็ก (≤ 5 มม.) โดยบังเอิญ โดยที่ไม่มีอาการใด ๆ อาจจะไม่จำเป็นต้องทำการรักษา แต่ต้องมีการนัดตรวจเป็นระยะ ๆ เพราะนิ่วอาจจะโตขึ้น หรือผู้ป่วยอาจจะเกิดผลแทรกซ้อนจากนิ่วได้ โดยมีการวิจัยซึ่งติดตามผู้ป่วยนิ่วไตที่ไม่มีอาการ 107 คน พบว่าภายใน 5 ปี จะมีผู้ป่วยที่เกิดอาการปวดนิ่ว ถึง 48.5 % ในจำนวนนี้ 50 % ต้องได้รับการรักษาเอานิ่วออก เนื่องจากว่าถึงแม้จะใช้การสลายนิ่วรักษานิ่วที่ยังไม่มีอาการเหล่านี้จะมีผลข้างเคียงน้อยก็ตาม แต่ก็ให้ผลการรักษาที่ไม่ดี เนื่องจากการเล็งตำแหน่งนิ่วขนาดเล็ก จะทำได้ยาก ยกเว้นในผู้ป่วยบางกลุ่มที่แนะนำให้สลายนิ่วเหล่านี้ก่อนที่จะมีอาการ ได้แก่ ผู้ป่วยเด็ก ผู้ป่วยที่มีไตข้างเดียว ผู้ป่วยหญิงที่กำลังจะตั้งครรภ์ นักบิน ขาวประมง

จุดมุ่งหมายในการรักษาโรคนี้ทำให้ผู้ป่วยไม่มีนิ่วเหลือ (stone free) โดยที่มีผลข้างเคียงจากการรักษาน้อยที่สุด โดยมีปัจจัยที่มีผลต่อการตัดสินใจเลือกวิธีการรักษา ได้แก่ ขนาด จำนวน องค์ประกอบของนิ่ว หรือชนิดของนิ่ว รวมทั้งกายวิภาคของไต และสภาพของผู้ป่วยดังนี้

5.1.1 ขนาดของนิ่วและชนิดของนิ่ว

นิ่วขนาด ≤ 10 มม. เป็นนิ่วที่พบในไตเป็นส่วนใหญ่ (50-60 %) นิ่วเหล่านี้มี stone free rate หลัง SWL โดยเฉลี่ยเท่ากับ 79.9 % (63 %-90 %) โดยไม่ขึ้นกับตำแหน่งหรือองค์ประกอบของนิ่ว ถึงแม้ stone free rate ของ PCNL จะมากกว่า แต่ก็มีผลข้างเคียงมากกว่า ดังนั้นจึงแนะนำให้ใช้วิธี SWL ในนิ่วกลุ่มนี้ ยกเว้นในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติทางกายวิภาคของไตที่มีการอุดตันต่อการหลุดออกของเศษนิ่ว หรือผู้ป่วยที่ SWL แล้วไม่สำเร็จ

นิ่วขนาด 11-20 มม. มี stone free rate หลัง SWL โดยเฉลี่ยเท่ากับ 64.1 % (50 %-82.7 %) จึงยังคงแนะนำให้ใช้ SWL ในนิ่วกลุ่มนี้ อย่างไรก็ตามตำแหน่งและองค์ประกอบของนิ่วเข้ามามีผลต่อ stone free rate ของนิ่วกลุ่มนี้ด้วย โดย stone free rate ในนิ่วกลุ่มนี้ในกรวยไตส่วนล่าง (lower pole calyces) จะน้อยกว่า (55 %) ใน upper (71.8 %) และ middle pole (76.5%) calyces และพบว่าในนิ่วขนาดไม่เกิน 10 มม. ใน lower pole calyces การทำ PCNL และ SWL ให้ผลใกล้เคียงกัน แต่ในนิ่วขนาด 11-20 มม. การทำ PCNL ให้ผลดีกว่า โดยมี stone free rate เท่ากับ 74% และ 57% ตามลำดับ นอกจากนี้ในนิ่วซีสทีน (cystine) และนิ่วแคลเซียมฟอสเฟต (brushite) ก็ให้ผลไม่ดีต่อ SWL โดยเฉพาะถ้ามีขนาดใหญ่มากกว่า 15 มม. ดังนั้นในผู้ป่วยที่มีปัจจัยต่างๆ เหล่านี้ ควรได้รับคำแนะนำถึงวิธีการรักษาด้วยวิธี PCNL ซึ่งไม่ได้มีผลกระทบจากตำแหน่งและองค์ประกอบนิ่ว

นิ่วขนาด 20-30 มม. ถึงแม้ว่าผลของ SWL จะไม่ค่อยดี โดยมี stone free rate หลัง SWL และ PCNL เท่ากับ 34 % และ 90 % ตามลำดับ และมีอุบัติการณ์ของการต้อง SWL ซ้ำสูงถึง 33 % แต่เนื่องจาก stone free rate หลัง SWL ในงานวิจัยต่าง ๆ อยู่ในช่วงตั้งแต่ 33 %-65 % และเป็นวิธีที่ non invasive ดังนั้นในผู้ป่วยที่ยังไม่ต้องการทำ PCNL และได้ยอมรับถึงผลดังกล่าวนี้ ก็อาจพิจารณาใช้ SWL ร่วมกับการใส่สายระบายปัสสาวะในท่อไต (ureteral stent) (การใส่สายนี้เพื่อป้องกันเศษนิ่วที่จะตกลงมาอุดในท่อไต)

นิ่วขนาด > 30 มม. มี success rate หลัง SWL เพียง 27 % โดยผลจะดีที่สุดเมื่อนิ่วมีขนาดพื้นที่ผิวน้อยกว่า 500 ตร.มม. และอยู่ในกรวยไต (renal pelvis) ดังนั้นจึงควรใช้วิธี PCNL รักษาในนิ่วกลุ่มนี้โดยไม่ขึ้นกับตำแหน่งและองค์ประกอบของนิ่ว

นิ่วเขากวาง (Staghorn stones)

นิ่วเขากวางคือนิ่วที่อยู่ในกรวยไตและมีแขนงยื่นเข้าไปใน calyces นิ่วชนิดนี้ส่วนใหญ่เป็นนิ่วชนิดติดเชื้อ (Struvite stones) นิ่วชนิดอื่นที่ให้อำนาจเป็นเขากวางได้ ได้แก่ นิ่ว cystine, calcium oxalate monohydrate และกรดยูริก แต่พบได้น้อยกว่า นิ่วชนิดนี้เมื่อตรวจพบจำเป็นต้องเอาออก มิฉะนั้นจะทำให้ไตข้างนั้นเสียการทำงานได้ ทำให้เกิดการติดเชื้อ และผู้ป่วยเสียชีวิตได้ถึง 30 %

แนะนำให้ใช้วิธี PCNL ตามด้วย SWL ถ้ามีเศษนิ่วเหลือหรือการทำ PCNL ซ้ำอีกครั้ง ส่วนวิธี SWL และ OSS ไม่ควรเลือกใช้เป็นอันดับแรก ยกเว้นในนิ่วเขากวางขนาดเล็กอาจใช้ SWL ได้ส่วน OSS ควรใช้ในกรณีที่นิ่วขนาดใหญ่ ที่ทำ PCNL แล้วไม่สำเร็จ หรือถ้าทำ PCNL แล้วต้องส่องกล้องเข้าไตมากกว่า 3 ports ส่วนในกรณีที่ไตข้างที่มีนิ่วเสียการทำงานไปแล้วก็ควรตัดไตออกไปพร้อมกับนิ่ว

5.1.2 องค์ประกอบของก้อนนิ่ว

นิ่วแต่ละชนิดมีความแข็งและความยากง่ายในการทำให้แตกโดยเครื่องมือกรรอนิ่วต่าง ๆ รวมถึงเครื่อง SWL ต่างกัน โดยพบว่าในขนาดนิ่วที่เท่ากัน นิ่ว cystine และนิ่ว brushite เป็นนิ่วที่แข็งทนต่อ SWL มากที่สุด ตามมาด้วยนิ่ว calcium oxalate monohydrate, hydroxyapatite, struvite, calcium oxalate dihydrate และนิ่ว uric acid ตามลำดับ ดังนั้นนิ่วที่แข็งเหล่านี้ (cystine, brushite, calcium oxalate monohydrate) ควรใช้วิธี SWL เมื่อเป็นนิ่วขนาดเล็ก (≤ 15 มม.) นิ่วขนาดใหญ่กว่านี้ควรใช้วิธี PCNL

นอกจากนิ่วที่มีความแข็งมากจะทนต่อ SWL แล้ว นิ่วที่มีความนิ่มมากก็ให้ผลไม่ดีต่อ SWL เช่นกัน เช่นนิ่ว matrix ซึ่งเป็นนิ่วที่เอกซเรย์ไม่เห็น (radiolucent) และมีองค์ประกอบของ organic matter มากกว่า 65 % (โดยปกตินิ่วทั่ว ๆ ไป มี organic matter 2-3%) ควรใช้วิธี PCNL

นิ่วที่นิ่มและ radiolucent อีกชนิดก็คือ นิ่วที่ประกอบด้วย indinavir (เป็นยาในกลุ่ม protease inhibitor ที่ใช้รักษาผู้ป่วยโรคเอดส์) โดยพบนิ่วได้ 12.4% ของผู้ป่วยที่ได้ยานี้ ระยะเวลาเฉลี่ยที่เกิดนิ่วหลังจากรับประทานยานี้คือ 21.5 สัปดาห์ การรักษาคือให้ดื่มน้ำมาก ๆ แล้วส่วนใหญ่จะหลุดได้เอง ถ้าไม่เช่นนั้นอาจจะใส่ ureteric stent ไว้ถ้ามีการอุดตันจากก้อนนิ่ว

ส่วนวิธีการที่จะรู้ว่าผู้ป่วยเป็นนิ่วชนิดใดนั้น ถ้าไม่ใช่เป็นนิ่วที่เป็นกรรมพันธุ์และเป็นในคนอายุน้อยอย่างนิ่ว cystine หรือผู้ป่วยที่เคยเป็นนิ่วและเคยวิเคราะห์นิ่วมาก่อน ก็เป็นสิ่งที่ค่อนข้างยาก อย่างไรก็ตามถ้าดูจากเอกซเรย์ plain KUB พบว่านิ่วที่มีผิวเรียบเป็นเนื้อเดียวกันและมีความเข้มกว่ากระดูกมักจะสลายนิ่วได้ยากกว่านิ่วที่มีผิวขรุขระและมีเนื้อไม่สม่ำเสมอ อย่างไรก็ตามความถูกต้องของการทำนายองค์ประกอบของก้อนนิ่วโดยวิธีนี้มีเพียง 39 %

ปัจจุบันได้มีการใช้ spiral noncontrast CT มาใช้ในการวินิจฉัยนิ่ว และพบว่าการใช้ค่าความเข้ม (Hounsfield units, HU) สามารถแยกนิ่วชนิดต่างๆ กันได้อย่างคร่าวๆ ถ้าเป็นนิ่วที่มีองค์ประกอบเดียว แต่นิ่วส่วนใหญ่ที่พบจะเป็นนิ่วเนื้อผสม ดังนั้นอาจจะไม่ได้ประโยชน์ในกรณีนี้ และการวิเคราะห์องค์ประกอบในก้อนนิ่วมีความสำคัญและบ่งชี้ถึงปัจจัยเสี่ยงที่เป็นสาเหตุของนิ่วชนิดนั้น การวิเคราะห์องค์ประกอบแร่ธาตุในก้อนนิ่วที่นิยมมี 3 วิธี คือ วิธีการวิเคราะห์ทางเคมี (wet chemical analysis) วิเคราะห์ด้วยเทคนิคสเปกโทรโฟโตมิเตอร์ชนิดใช้แสงอินฟราเรด (Fourier transform infrared spectroscopy; FT-IR) และวิธีวิเคราะห์ด้วยเทคนิคสเปกโทรโฟโตมิเตอร์ชนิดใช้หลักการเลี้ยวเบนรังสีเอกซ์ (x-ray diffraction spectroscopy) เป็นต้น

5.2 การรักษาโรคนิ่วด้วยยาและมะนาวผง

การรักษาทางยาเป็นอีกหนึ่งวิธีที่อาจช่วยป้องกันการเติบโตของก้อนนิ่วและการเกิดโรคนิ่วซ้ำได้ จากการสำรวจของนพ.ทศพล ศศิวงศ์ภักดีและคณะได้พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาทางศัลยกรรม (SWL) แต่ไม่ได้มีการรักษาทางยาเสริมไปด้วยนั้น จะพบอุบัติการณ์การเกิดนิ่วซ้ำได้มากถึง ร้อยละ 13 และ 25 ภายหลังเข้ารับการรักษาทางศัลยกรรมเป็นเวลา 2 และ 3 ปีตามลำดับ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาอุบัติการณ์การเกิดนิ่วในผู้ป่วยโรคนิ่วไตหลังการผ่าตัดของนพ.สมบัติ บวรผดุงกิตติ ณ โรงพยาบาลศรีนครินทร์ที่พบว่าจะเกิดนิ่วซ้ำได้มากถึงร้อยละ 39 เนื่องจากการรักษาทางศัลยกรรมนั้นไม่ได้ครอบคลุมไปถึงการรักษาภาวะผิดปกติทางเมแทบอลิซึม ดังนั้นการรักษาทางยาจึงเป็นสิ่งที่ควรแนะนำแก่ผู้ป่วยภายหลังการรักษาทางศัลยกรรม ซึ่งการรักษาทางยามีวัตถุประสงค์ที่สำคัญ คือ เพื่อแก้ไขภาวะผิดปกติทางเมแทบอลิซึมในผู้ป่วย เพื่อเพิ่มสารยับยั้งการก่อนิ่ว เพื่อลดสารก่อนิ่ว เพื่อลดภาวะเครียดจากออกซิเดชันและการบาดเจ็บของเซลล์และความผิดปกติของการทำงานของไต ยาที่ใช้รักษาโรคนี้มักพบทั้งที่อยู่ในรูปสารสังเคราะห์ เช่น allopurinol, thiazide, orthophosphate, triptonin, acetohydroxamic acid, เกลือโพแทสเซียมฟอสเฟต และ เกลือของซีเทรต รวมถึงสารในธรรมชาติ เช่น กรดไฟติก สารต้านอนุมูลอิสระ น้ำมันปลา หนุ่ยหนวดแมวหรือหนุ่ยเทวดา ผลไม้ และมะนาวผง เป็นต้น ดังนั้นแพทย์ควรพิจารณารักษา

ผู้ป่วยโรคนี้ด้วยยาในกรณีอย่างใดอย่างหนึ่ง ได้แก่ ผู้ป่วยมีความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมที่ทราบแน่นอน ผู้ป่วยมีความผิดปกติของการทำงานของไต หรือมีโรคที่กำลังเป็นอยู่หรือและผู้ป่วยมีน้ำซ่ำ

5.2.1 การรักษาด้วยเกลือของซีเทรต

ใช้ในรูปแบบของสารโพแทสเซียมซีเทรต โพแทสเซียมแมกนีเซียมซีเทรต โซเดียมแมกนีเซียมซีเทรต เนื่องจากสารซีเทรตเป็นสารยับยั้งการเกิดนิ่วที่มีประสิทธิภาพ ทำให้สภาพอิมตัวของเกลือแคลเซียมออกซาเลตและแคลเซียมฟอสเฟตลดลง โอกาสที่จะเกิดผลึกนิ่วจึงลดลงตามมา นอกจากนี้ในกรณีของผู้ป่วยที่มีภาวะกรดยูริกสูงในปัสสาวะ ซีเทรตจะช่วยลดการเกิดผลึกกรดยูริกด้วยการเพิ่ม pH ให้เป็นด่าง ทำให้กรดยูริกไม่จับตัวเป็นผลึกในปัสสาวะ ด้วยสาเหตุนี้จึงมักพบว่าโพแทสเซียมซีเทรตจะถูกใช้ในการรักษาโดยไม่จำกัดว่าผู้ป่วยมีความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมชนิดใด มีการศึกษาผลของโพแทสเซียมซีเทรตต่อการแก้ไขภาวะผิดปกติทางเมแทบอลิซึม โดย Pak และคณะ พบว่าเมื่อมีการเสริมโพแทสเซียมซีเทรตในผู้ป่วยโรคนี้ไต ด้วยอัตราส่วนของโพแทสเซียมที่ 42 มิลลิอิกิวาเลนต์ และซีเทรตที่ 63 มิลลิอิกิวาเลนต์ตามลำดับ จะสามารถทำให้ปัสสาวะมีความเป็นด่างมากขึ้นพร้อมกับแก้ไขภาวะซีเทรตในปัสสาวะต่ำได้อย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้รายงานการศึกษาในเซลล์ท่อไตของ Khan SR และคณะยังพบว่านอกจากความสามารถในการยับยั้งการเกิดผลึกแคลเซียมออกซาเลตของโพแทสเซียมซีเทรตแล้ว ยังสามารถปกป้องเซลล์ท่อไตจากการบาดเจ็บผ่านการลดอนุมูลอิสระ และยับยั้งกระบวนการเปอร็อกซิเดชันของไขมันที่ผิวเซลล์ได้ด้วย ซึ่งรายงานการศึกษาดังกล่าวสอดคล้องกับงานวิจัยในผู้ป่วยโรคนี้ไตของคณะผู้เขียน ที่พบว่าเมื่อเสริมโพแทสเซียมซีเทรตในผู้ป่วยโรคนี้ทำให้ระดับซีเทรตและระดับของสารต้านอนุมูลอิสระเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ รวมถึงมีการลดลงของ MDA ซึ่งเป็นผลผลิตจากการกระบวนการเปอร็อกซิเดชันของไขมัน และโปรตีนไฮดรอกซีซึ่งเป็นผลผลิตจากการกระบวนการออกซิเดชันของโปรตีน

ยังมีเกลือซีเทรตอีกหลายชนิด ได้แก่ โพแทสเซียม แมกนีเซียม ซีเทรต ซึ่งได้มีการศึกษาล่าสุด โดย Zerwekh JE และคณะ พบว่าโพแทสเซียมแมกนีเซียมซีเทรตมีฤทธิ์ในการเพิ่มค่า pH อย่างมีนัยสำคัญ ขณะที่ลดระดับแอมโมเนียม, tritatable acid, อัตราส่วนสัมพัทธ์ของความอิมตัวของเกลือแคลเซียมออกซาเลต และระดับกรดยูริกอิสระอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้จากการศึกษาของปิยะรัตน์ โสสุโขวงศ์ และคณะยังพบว่า การเสริมสารโพแทสเซียมแมกนีเซียมซีเทรตในผู้ป่วยโรคนี้ไตที่มีภาวะซีเทรตต่ำในปัสสาวะ เป็นเวลา 1 เดือน สามารถลดระดับเอนไซม์ ATP citrate lyase (ACL) ในไซโทซอล และเอนไซม์ aconitase ในไมโทคอนเดรีย (m-aconitase) ในเม็ดเลือดขาวได้อย่างมีนัยสำคัญ การลดลงของเอนไซม์ดังกล่าวถ้าเกิดขึ้นที่เซลล์ท่อไต จะทำให้ซีเทรตในเซลล์เพิ่มขึ้นทำให้ลดการดูดกลับซีเทรตเข้าเซลล์ ทำให้ปัสสาวะมีซีเทรตเพิ่มขึ้น และสามารถเพิ่มระดับ pH ได้อย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้การเสริมโพแทสเซียมแมกนีเซียม ซีเทรตยังเพิ่มระดับ โพแทสเซียม แมกนีเซียม และซีเทรตอย่างมีนัยสำคัญ จึงสามารถกล่าวได้ว่าโพแทสเซียมแมกนีเซียมซีเทรตไม่เพียงแต่การแก้ไขปัญหาซีเทรตในปัสสาวะต่ำแต่ยังครอบคลุมไปถึงการเพิ่มสารยับยั้งการเกิดนิ่วที่สำคัญทั้งโพแทสเซียม แมกนีเซียมและซีเทรต ยาอีกตัวหนึ่งซึ่งเป็นเกลือของโพแทสเซียมที่นิยมใช้เช่นกัน คือ เกลือโพแทสเซียมฟอสเฟต ที่มีค่า pH 7.4 หรือเป็นกลาง ซึ่งใช้แก้ไขปัญหาจากการใช้ยา Thiazide ที่มีผลข้างเคียงในการรักษาโรคนี้ไตที่เกิดจากภาวะ renal hypercalciuria เนื่องจากยา ซึ่งมีค่า pH เป็นกลางเมื่อรับประทานทำให้เพิ่มความเป็นด่าง หรือเพิ่ม pH ของปัสสาวะและเพิ่มซีเทรตในปัสสาวะ นอกจากนี้ยังเพิ่มโพโรฟอสเฟต ซึ่งเป็นสารต้านการเกิดนิ่วในปัสสาวะเช่นกัน และยัง

พบว่ามีความสัมพันธ์ควบคุมการเติบโตของก้อนนิ่ว ลดการดึงแคลเซียมจากกระดูก (bone resorption) และลดภาวะ ภาวะแคลเซียมสูงในปัสสาวะ

5.2.2 การรักษาด้วยมะนาวผง

มีรายงานเป็นจำนวนมากที่พบว่า การบริโภคผลไม้และสารต้านอนุมูลอิสระนอกจากมีบทบาทต่อการรักษาโรคต่าง ๆ ทั้งโรคมะเร็ง โรคหัวใจและหลอดเลือด รวมถึงโรคไต เนื่องจากในผลไม้ นั้นมีทั้งสารต้านอนุมูลอิสระ ทั้งในเชิงปริมาณและคุณภาพ อันได้แก่ เบตาแคโรทีน วิตามินซี วิตามินอี ฟลาโวนอยด์ กรดไฟติก เป็นต้น ช่วยในการป้องกันการทำลายของเซลล์บุท่อไตจากกระบวนการเปอร์ออกซิเดชันของไขมัน ผลไม้ยังมีปริมาณซิเทรต ซึ่งเป็นสารยับยั้งการก่อตัวของนิ่วที่สูงมาก และยังมีโพแทสเซียม แมกนีเซียมอีกด้วย จากการศึกษาของคณะผู้เขียนได้พบว่า ผู้ป่วยที่นิ่วไตที่ได้รับการรักษาทางศัลยกรรมเมื่อรับประทานมะนาวผงเป็นระยะเวลา 3 เดือน ในอัตราส่วน โพแทสเซียม 21 มิลลิอิกวาเลนท์ ต่อซิเทรต 63 มิลลิอิกวาเลนท์ สามารถเพิ่มปริมาณซิเทรตหรือสารต้านการก่อนิ่วในปัสสาวะและเพิ่มสารต้านอนุมูลอิสระ ลดความเสี่ยงการเกิดนิ่ว รวมถึงลดความเครียดจากออกซิเดชัน ได้อย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้ยังสามารถป้องกันการทำลายเซลล์บุท่อไตได้ เมื่อเปรียบเทียบการรับประทาน โพแทสเซียมซิเทรตกับมะนาวผงพบว่า การรับประทานมะนาวผงสามารถใช้แทนโพแทสเซียมซิเทรต ในการเพิ่มซิเทรตได้จริง และยังพบว่า การเสริมมะนาวผงทำให้ประสิทธิภาพของปัสสาวะในการต้านทานออกซาลेटในหลอดทดลอง เพิ่มขึ้น ในขณะที่ระดับสารต้านอนุมูลอิสระ glutathione เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ (ตารางที่ 7) สอดคล้องกับรายงานการศึกษาในผู้ป่วยโรคไตที่รับประทานผลไม้เป็นเวลา 2 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยมีปัจจัยเสี่ยงในการเกิดนิ่วไต และความเสี่ยงสัมพัทธ์กับการลดลงของซิเทรตอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งเป็นการแสดงให้เห็นว่า ผลไม้เป็นแหล่งซิเทรตธรรมชาติที่มีความสำคัญต่อการป้องกันการเกิดนิ่วอย่างแท้จริง

ตารางที่ 7 แสดงค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน เปรียบเทียบภายหลังจากเสริมสารยับยั้งนี้วเป็นระยะเวลา 3 เดือน (* = $P < 0.05$ เมื่อเปรียบเทียบระหว่างการเสริมมะนาวผงและโพแทสเซียมซิเทรต, ** = $p < 0.05$ เมื่อเปรียบเทียบระหว่างหลังการเสริมมะนาวผงและยาหลอก (แล็กโตส))

	Group I before	Group I after	Group II before	Group II after	Group III before	Group III after
<u>Plasma</u>						
p- Potassium (mEq/L)	3.74 ± 0.36	3.98 ± 0.48	4.19 ± 0.23	4.19 ± 0.33	4.08 ± 0.49	4.02 ± 0.43
p- calcium (mg/dl)	9.38 ± 0.46	9.22 ± 0.60	9.63 ± 0.69	9.46 ± 0.74	8.95 ± 0.59	9.12 ± 0.25
p- phosphate (mg/dl)	3.82 ± 0.66	4.10 ± 0.56	3.83 ± 0.49	4.07 ± 0.64	3.68 ± 0.25	3.75 ± 0.48
P – Magnesium (mg/dl)	2.22 ± 0.46	2.09 ± 0.11	2.18 ± 0.40	2.11 ± 0.07	2.28 ± 0.48	2.32 ± 0.65
<u>Urine</u>						
u- potassium (mEq/day)	28.40 ± 9.55	44.52 ± 17.86	36.08 ± 12.79	$60.61 \pm 20.34^{**}$	33.32 ± 15.64	35.81 ± 9.81
u- Calcium (mg/day)	159.60 ± 86.50	155.25 ± 110.04	217.09 ± 122.19	163.44 ± 80.72	132.44 ± 65.28	155.17 ± 78.80
u- phosphate (mg/day)	$0.54 \pm .025$	0.53 ± 0.24	0.66 ± 0.23	0.72 ± 0.30	0.59 ± 0.18	0.55 ± 0.32
u – Magnesium (mg/day)	74.77 ± 34.04	74.66 ± 36.13	76.36 ± 35.98	76.70 ± 37.17	74.24 ± 18.48	74.40 ± 24.18
u – Uric (mg/day)	697.30 ± 326.29	646.94 ± 203.17	502.49 ± 287.09	750.33 ± 424.94	747.19 ± 277.69	803.48 ± 380.65
u – Oxalate (mg/day)	22.27 ± 11.60	17.23 ± 8.54	52.85 ± 40.24	28.02 ± 28.87	30.84 ± 36.72	47.68 ± 74.58
u – citrat (mg/day)	112.51 ± 139.26	287.84 ± 211.94	113.41 ± 141.96	389.36 ± 153.44	51.69 ± 23.04	160.63 ± 162.94
Permissible Increment (mg of NaOx)	2.87 ± 3.28	$3.53 \pm 2.98^*$	4.44 ± 3.65	0.71 ± 0.74	4.53 ± 3.97	2.53 ± 3.05
Fractional Excretion of Mg (%)	3.50 ± 1.93	3.32 ± 1.89	2.84 ± 1.46	3.25 ± 1.24	3.25 ± 0.86	3.64 ± 2.19
U - NAG	5.31 ± 3.53	3.22 ± 2.5	3.71 ± 2.13	4.76 ± 4.23	5.04 ± 3.56	3.4 ± 2.41
P- MDA (uM)	2.50 ± 1.25	1.91 ± 1.01	2.85 ± 1.67	2.56 ± 1.07	3.82 ± 1.77	2.66 ± 0.94
R –GSH (umole/gHb)	6.95 ± 2.35	$7.48 \pm 2.40^*$	7.27 ± 1.30	$6.16 \pm 1.71^{**}$	6.44 ± 1.73	7.00 ± 1.68
U – MDA (uM)	7.81 ± 4.41	3.59 ± 3.40	8.70 ± 7.40	4.93 ± 3.51	7.97 ± 5.44	6.66 ± 5.85

6. การสร้างเสริมสุขภาพเพื่อป้องกันการเกิดนิ่วซ้ำ

การเพิ่มพลังอำนาจให้ผู้ป่วยดูแลตนเองทั้งร่างกาย จิตใจ ปรับเปลี่ยนวิถีชีวิตอย่างเคร่งครัดจะช่วยลดปัจจัยเสี่ยงที่เป็นสาเหตุของการเกิดนิ่ว ทำให้ไม่มีโรคนี้ว่ประจำตัวได้ ดังนี้

6.1. ควรดื่มน้ำปริมาณมาก มากกว่า 8 แก้วต่อวัน ให้กระจายตลอดวัน ให้ได้ปริมาณของปัสสาวะ 24 ชั่วโมง ตั้งแต่ 2 ลิตรขึ้นไป เพื่อลดความเข้มข้นของสารต่าง ๆ ในปัสสาวะ ลดการตกผลึกนิ่วเคลือบของนิ่ว ในระบบทางเดินปัสสาวะ

6.2. บริโภคอาหารที่มีประโยชน์ มีสารอาหารครบถ้วนและสัดส่วนเหมาะสม

6.2.1. **อาหารจำพวกผักและผลไม้** เป็นแหล่งของสารยับยั้งการเกิดนิ่ว และสารต้านอนุมูลอิสระหลายชนิด ช่วยให้มีปริมาณซีเทรต โพแทสเซียมและ pH ของปัสสาวะเพิ่มขึ้น และลดการทำลายของเซลล์เยื่อบุหลอดไต จึงสามารถยับยั้งการเกิดนิ่วได้อย่างมีประสิทธิภาพ นอกจากนี้ผักผลไม้ยังมีไฟเบอร์ช่วยลดแคลเซียมในปัสสาวะและยังช่วยลดไขมันในเลือดได้อีกด้วย

6.2.2 **ไขมันจากพืชและไขมันจากปลา** ไขมันเหล่านี้สามารถลดปริมาณแคลเซียมในปัสสาวะได้ดีกว่าไขมันที่ได้จากเนื้อสัตว์อื่น ๆ ลดโอกาสการเกิดนิ่วซ้ำ

6.2.3. **ลดอาหารที่มีเนื้อสัตว์ ไขมันสัตว์ อาหารหวานและเค็มมาก และอาหารที่มีกรดยูริกสูง** ได้แก่ หนังสัตว์ปีก ตับ ไต ปลาซาร์ดีน โดยปกติในผู้ใหญ่ไม่ควรได้รับโปรตีนจากสัตว์เกิน 150 กรัมต่อวัน การบริโภคอาหารโปรตีนสูงจะทำให้เพิ่มสารก่อนิ่วและเพิ่มโอกาสการเกิดนิ่วสูงมาก

6.2.4 **หลีกเลี่ยงอาหารที่มีออกซาเลตสูง** เนื่องจากออกซาเลตเป็นสารก่อนิ่วที่สำคัญ ดังนั้นควรหลีกเลี่ยง ซึ่งได้แก่ กาแฟ ผักโขม ถั่วต่างๆ ช็อกโกแลต และชา เป็นต้น ในผู้ป่วยโรคนี้ชนิดแคลเซียมออกซาเลต หากจำเป็นต้องบริโภคควรรับประทานควบคู่ไปกับแคลเซียมหรือดื่มนมจะช่วยลดปริมาณออกซาเลตในปัสสาวะ

6.2.5 **เพิ่มการรับประทานอาหารที่มีแคลเซียมสูง** ปัจจุบันพบว่าการลดอาหารที่มีแคลเซียมในผู้ป่วยโรคนี้ นอกจากจะทำให้สมดุลของแคลเซียมเปลี่ยนแปลง ยังเพิ่มปัจจัยเสี่ยงของโรคกระดูกในอนาคต และยังทำให้เพิ่มสารก่อนิ่วชนิดออกซาเลตในปัสสาวะ เนื่องจากแคลเซียมจะไปจับและยับยั้งการดูดซึมออกซาเลตทางลำไส้ ช่วยลดระดับออกซาเลตในปัสสาวะ ภาวะปกติร่างกายควรได้รับแคลเซียมประมาณ 800-1200 มิลลิกรัมต่อวัน ในกรณีที่ได้รับประทานยาเม็ดแคลเซียมเสริมควรรับประทานพร้อมกับมื้ออาหาร ดังนั้นผู้ที่รับประทานยาเม็ดแคลเซียมก่อนนอนมีโอกาสเสี่ยงต่อการเป็นนิ่วสูง สำหรับในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของการดูดซึมแคลเซียมที่ลำไส้ควรปรึกษาแพทย์

6.2.6. **ออกกำลังกายและคลายเครียด** ควรออกกำลังกายเป็นเวลา 30 นาทีทุกวัน เช่น การเดินจะช่วยให้มีขนาดเล็กลงได้ การเดินสมาธิ โยคะ ไทเก๊ก ทำให้การทำงานของร่างกายดีขึ้น และยังลดความเครียด และลดปัจจัยเสี่ยงของการเกิดนิ่วซ้ำ

ข้อควรปฏิบัติในการป้องกันโรคนี้ว่และการเกิดนิ่วซ้ำ

ในทางการแพทย์มีการใช้ยาหลากหลายชนิดเพื่อรักษาโรคนี้ว่ ซึ่งยาเหล่านี้ไม่มีประสิทธิภาพเพียงพอและมีผลข้างเคียง ดังนั้นวิธีที่ดีที่สุดที่จะลดโอกาสการเกิดนิ่ว คือการควบคุมอาหารดังกล่าว และปฏิบัติตัวดังนี้

1. การดื่มน้ำมะนาวหรือน้ำมะนาวเข้มข้น เป็นแหล่งสารต้านอนุมูลอิสระและซีเทรตที่ดีมาก สามารถยับยั้งการก่อตัวของและลดการบาดเจ็บของเซลล์ท่อไตได้ดี ซึ่งจากการศึกษาวิจัยของฝ่ายชีวเคมี ฝ่ายศัลยศาสตร์ระบบทางเดินปัสสาวะ ร่วมกับฝ่ายอายุรศาสตร์ พบว่า การรับประทานมะนาว สามารถยับยั้งการเกิดนิ่วซ้ำได้ เพิ่มประสิทธิภาพการทำงานของไต และเพิ่มสารต้านอนุมูลอิสระที่สำคัญได้อีกด้วย
2. ควบคุมน้ำหนักในผู้ป่วยให้มีดัชนีมวลกายอยู่ในระดับปกติ ($BMI = 20 - 23.5 \text{ Kg/m}^2$)
3. ผู้ที่มีภาวะออกซาเลตในปัสสาวะสูง ควรได้รับ แมกนีเซียมและวิตามินบี 6 เสริม เพื่อช่วยลดการสร้างของออกซาเลตในไต
4. ไม่ควรรับประทานวิตามินซีมากกว่า 500 มิลลิกรัมต่อวัน เพราะจะไปเพิ่มออกซาเลตในปัสสาวะ และเพิ่มปัจจัยเสี่ยงของนิ่ว
5. การคลายเครียดด้วยการบริหารร่างกาย แบบโยคะ การทำสมาธิ หรือใช้เทคนิคต่างๆ เพื่อลดความเครียด เช่น การสร้างจินตภาพ เพื่อผ่อนคลายส่วนต่างๆ ของร่างกาย รวมถึงดื่มน้ำหรือ จะช่วยลดความเครียดของร่างกายที่ทำให้เกิดการบาดเจ็บของเซลล์ท่อไต
6. หลังออกกำลังกาย หรือทำงานหนักในที่ที่มีอากาศร้อน สูญเสียเหงื่อมาก จะต้องดื่มน้ำชดเชยให้เพียงพอ หรือควรดื่มน้ำเป็นประจำตลอดทั้งวันประมาณ 2 ลิตรต่อวัน
7. สำหรับผู้ที่มีอาการผิดปกติและสงสัยว่ามีนิ่วไตควรปรึกษาแพทย์ เพื่อหาสาเหตุ และนำนิ่วมาวิเคราะห์เพื่อหาองค์ประกอบของนิ่ว จะช่วยบอกถึงความผิดปกติเบื้องต้นได้

โรคนี้เป็นโรคที่เกิดจากหลากหลายปัจจัย ซึ่งชักนำทั้งทางด้านสิ่งแวดล้อม เมแทบอลิซึม และพันธุกรรม ซึ่งส่งผลให้เกิดความผิดปกติขององค์ประกอบในปัสสาวะ การบาดเจ็บของท่อไต และเซลล์ต่างๆ ก่อให้เกิดเป็นนิ่วได้ โรคนี้ไตเป็นโรคที่สามารถป้องกันการเกิดซ้ำได้ หากมีการประเมินองค์ประกอบของก้อนนิ่ว และความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมในปัสสาวะ ร่วมกับการรักษาทางศัลยกรรม ซึ่งการรักษาแบบองค์รวมมีเพียงแต่จะป้องกันการเกิดซ้ำได้ แต่ยังเป็นการรักษาต้นเหตุของการเกิดนิ่วอย่างถาวรได้อีกด้วยการรับประทานสารอาหารที่ไม่ซ้ำจำเจ และหลีกเลี่ยงการรับประทานสารก่อนิ่วจะส่งผลให้เกิดการลดการสะสมตัวของสารก่อนิ่วในปัสสาวะได้อย่างดี นอกจากนี้การรับประทานผลไม้ที่มีซีเทรตสูงสามารถลดอัตราการเกิดนิ่วซ้ำได้

เอกสารอ้างอิง

1. Aihara K, Byer KJ, Khan SR. Calcium phosphate-induced renal epithelial injury and stone formation: involvement of reactive oxygen species. *Kidney Int.* 2003; 64:1283-91.
2. Boonla C, Thummaborworn T, Tosukhowong P. Urolithiasis in Udon Thani Hospital : A rising prevalence of uric acid stone. *Chula Med J.* 2006 Feb; 50(2):77-90.
3. Cao LC, Honeyman T, Jonassen J, Scheid C. Oxalate-induced ceramide accumulation in Madin-Darby canine kidney and LLC-PK1 cells. *Kidney Int* 2000; 57(6): 2403-11.
4. Coe FL, Evan A, Worcester E. Kidney stone disease. *J Clin Invest* 2005; 115(10): 2598-608.

5. Evan A, Lingeman J, Coe FL, Worcester E. Randall's plaque: pathogenesis and role in calcium oxalate nephrolithiasis. *Kidney Int* 2006; 69(8): 1313-8.
6. Evan AP, Coe FL, Lingeman JE, Worcester E. Insights on the pathology of kidney stone formation. *Urol Res* 2005; 33(5): 383-9.
7. Evan AP, Lingeman JE, Coe FL, Parks JH, Bledsoe SB, Shao Y *et al.* Randall's plaque of patients with nephrolithiasis begins in basement membranes of thin loops of Henle. *J Clin Invest* 2003; 111(5): 607-16.
8. Greene EL, Farell G, Yu S, Matthews T, Kumar V, Lieske JC. Renal cell adaptation to oxalate. *Urol Res* 2005; 33(5): 340-8.
9. Indridason OS, Birgisson S, Edvardsson VO, Sigvaldason H, Sigfusson N, Palsson R. Epidemiology of kidney stones in Iceland: a population-based study. *Scand J Urol Nephrol*. 2006; 40(3):215-20.
10. Jonassen JA, Cao LC, Honeyman T, Scheid CR. Mechanisms mediating oxalate-induced alterations in renal cell functions. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 2003; 13(1): 55-72.
11. Jonassen JA, Kohjimoto Y, Scheid CR, Schmidt M. Oxalate toxicity in renal cells. *Urol Res* 2005; 33(5): 329-39.
12. Khan SR, Kok DJ. Modulators of urinary stone formation. *Front Biosci* 2004; 9: 1450-82.
13. Khan SR. Crystal-induced inflammation of the kidneys: results from human studies, animal models, and tissue-culture studies. *Clin Exp Nephrol* 2004; 8(2): 75-88.
14. Khan SR. Hyperoxaluria-induced oxidative stress and antioxidants for renal protection. *Urol Res* 2005; 33(5): 349-57.
15. Khan SR. Renal tubular damage/dysfunction: key to the formation of kidney stones. *Urol Res* 2006; 34(2): 86-91.
16. Khan SR. Role of renal epithelial cells in the initiation of calcium oxalate stones. *Nephron Exp Nephrol* 2004; 98(2): e55-60.
17. Kim SC, Coe FL, Tinmouth WW, Kuo RL, Paterson RF, Parks JH *et al.* Stone formation is proportional to papillary surface coverage by Randall's plaque. *J Urol* 2005; 173(1): 117-9; discussion 119.
18. Knoll T, Steidler A, Trojan L, Sagi S, Schaaf A, Yard B *et al.* The influence of oxalate on renal epithelial and interstitial cells. *Urol Res* 2004; 32(4): 304-9.

19. Matlaga BR, Coe FL, Evan AP, Lingeman JE. The role of Randall's plaques in the pathogenesis of calcium stones. *J Urol* 2007; 177(1): 31-8.
20. Pak CYC, Fuller C, Sakhaee K, Preminger M. And Britton F: Long-term treatment of calcium nephrolithiasis with potassium citrate. *J. Urol.*, 134: 11, 1985
21. Prasongwatana V, Sriboonlue P, Suntarapa S. Urinary stone composition in North-East Thailand. *Br J Urol.* 1983; 55(4):353-5.
22. Sasivongsbhakdi T, Tosukhowong P, Prasopsanti K, Ratchanon S, Yachantha C, Chaisawasdi S, Tungsanga K. The effect of lime powder on metabolic risk factors and oxidative stress in renal stone formers. *The Thai Journal of Urology* 2006: 59-69.
23. Scheid CR, Koul HK, Kennington L, Hill WA, Lubner-Narod J, Jonassen J *et al.* Oxalate-induced damage to renal tubular cells. *Scanning Microsc* 1995; 9(4): 1097-105; discussion 1105-7.
24. Sepe V, Adamo G, La Fianza A, Libetta C, Giuliano MG, Soccio G *et al.* Henle loop basement membrane as initial site for Randall plaque formation. *Am J Kidney Dis* 2006; 48(5): 706-11.
25. Talham DR, Backov R, Benitez IO, Sharbaugh DM, Whipps S, Khan SR. Role of lipids in urinary stones: studies of calcium oxalate precipitation at phospholipid langmuir monolayers. *Langmuir* 2006; 22(6): 2450-6.
26. Tosukhowong P, Yachantha C, Sasivongsbhakdi T, Boonla C, Tungsanga K. Nephrolithiasis: Pathophysiology, therapeutic approach and health promotion. *Chula Med J.* 2006 Feb; 50(2):103-23.
27. Tosukhowong P, Borvonpadungkitti S, Prasongwatana V, Tungsanga K, Jutuporn S, Dissayabutr T, *et al.* Urinary citrate excretion in patients with renal stone: roles of leucocyte ATP citrate lyase activity and potassium salts therapy. *Clin Chim Acta.* 2002; 325(1-2):71-8.
28. Tosukhowong P, Tungsanga K, Phongudom S, Sriboonlue P. Effects of potassium-magnesium citrate supplementation on cytosolic ATP citrate lyase and mitochondrial aconitase activity in leukocytes: a window on renal citrate metabolism. *Int J Urol.* 2005; 12(2):140-4.
29. Tungsanga K, Sriboonlue P, Futrakul P, Yachantha C, Tosukhowong P. Renal tubular cell damage and oxidative stress in renal stone patients and the effect of potassium citrate treatment. *Urol Res.* 2005; 33(1):65-9.

30. Umekawa T, Hatanaka Y, Kurita T, Khan SR. Effect of angiotensin II receptor blockage on osteopontin expression and calcium oxalate crystal deposition in rat kidneys. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(3): 635-44.
31. Williams JC, Jr., Matlaga BR, Kim SC, Jackson ME, Sommer AJ, McAteer JA *et al*. Calcium oxalate calculi found attached to the renal papilla: Preliminary evidence for early mechanisms in stone formation. *J Endourol* 2006; 20(11): 885-90.
32. Youngjermchan P, Pumpaisanchai S, Ratchanon S, Pansin P, Tosukhowong P, Tungsanga K, Boonla C. Hypocitraturia and hypokaliuria: major metabolic risk factors for kidney stone disease. *Chula Med J*. 2006; 50(9):605-21.