

ผลของมะนาวผงต่อปัจจัยเสี่ยงของการเกิดนิ่วในผู้ป่วยโรคนี้ไว้



นายฉัตรชัย ยาจันทร์ทา

สถาบันวิทยบริการ

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาชีวเคมีทางการแพทย์ ภาควิชาชีวเคมี

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2547

ISBN 974-53-2122-2

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

THE EFFECT OF LIME POWDER ON URINARY STONE RISK FACTORS
IN RENAL STONE FORMERS

MR. CHATCHAI YACHANTHA

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of Master of Science in Medical Biochemistry

Department of Biochemistry

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2004

ISBN 974-53-2122-2

หัวข้อวิทยานิพนธ์

ผลของมะนาวมดต่อปัจจัยเสี่ยงของการเกิดนิ่วในผู้ป่วยโรคนิ่วไต

โดย

นายฉัตรชัย ยาจันทร์ทา

สาขาวิชา

ชีวเคมีทางการแพทย์

อาจารย์ที่ปรึกษา

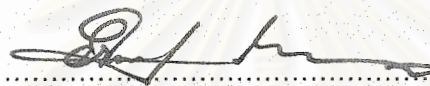
ศาสตราจารย์ปิยะรัตน์ ไตสุโขวงศ์

อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

ศาสตราจารย์นายแพทย์เกรียง ตั้งสง่า,

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.พิสิฐฐ์ ประพันธ์วัฒนะ

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัย
หนึ่งของการศึกษิตตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต



คณบดีคณะแพทยศาสตร์

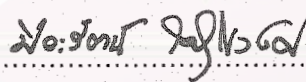
(ศาสตราจารย์นายแพทย์ภิรมย์ กมลรัตนกุล)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์



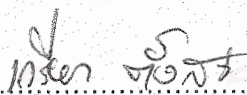
ประธานกรรมการ

(รองศาสตราจารย์นายแพทย์พิสิฐ ตั้งกิจวานิชย์)



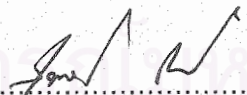
อาจารย์ที่ปรึกษา

(ศาสตราจารย์ปิยะรัตน์ ไตสุโขวงศ์)



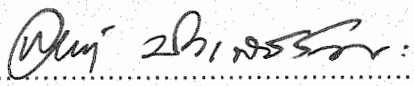
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

(ศาสตราจารย์นายแพทย์เกรียง ตั้งสง่า)



กรรมการ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์สุพจน์ รัชชานนท์)



กรรมการ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์พิสิฐฐ์ ประพันธ์วัฒนะ)

ฉัตรชัย ยาจันทรืทา : ผลของมะนาวผงต่อปัจจัยเสี่ยงของการเกิดนิ่วในผู้ป่วยโรคนิ่วไต. (THE EFFECT OF LIME POWDER ON URINARY STONE RISK FACTORS IN RENAL STONE FORMERS)

อ. ที่ปรึกษา : ศ.ปิยะรัตน์ โดสุโขวงศ์, อ.ที่ปรึกษาร่วม : ศ. นพ. เกรียง ตั้งสง่า, ผศ. ดร.พิสิฏฐ์ ประพันธ์วัฒนะ, 72 หน้า. ISBN 974-53-2122-2.

โรคนิ่วไตเป็นปัญหาสาธารณสุขที่ส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของประชากรโลกและประชากรไทย ภาวะที่พบบ่อยในผู้ป่วยโรคนิ่วและเป็นสาเหตุสำคัญของการเกิดนิ่วซ้ำคือภาวะซีเทรตในปัสสาวะต่ำเนื่องจากซีเทรตเป็นสารยับยั้งการเกิดผลึกนิ่วที่สำคัญที่สุดในระบบทางเดินปัสสาวะ มีการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่าการดื่มน้ำมะนาวระยะสั้นสามารถเพิ่มซีเทรตและลดการเกิดนิ่วได้ การวิจัยครั้งนี้จึงมุ่งเน้นศึกษาผลของการรับประทานมะนาวผงที่มีซีเทรต แมกนีเซียม โพแทสเซียม และสารต้านอนุมูลอิสระต่อปัจจัยเสี่ยงของการเกิดนิ่วในเลือดและปัสสาวะของผู้ป่วยโรคนิ่วไต เปรียบเทียบกับการได้รับยาโพแทสเซียมซีเทรตในขนาดเท่ากัน ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคนิ่วไตจำนวน 36 คน แบ่งออกเป็นสามกลุ่ม แล้วเสริมด้วยมะนาวผง (กลุ่มที่ 1) โพแทสเซียมซีเทรต (กลุ่มที่ 2) และแลคโทสฟง (กลุ่มที่ 3) วันละ 1 ซองต่อวันเป็นระยะเวลา 3 เดือน หลังการเสริมพบว่าระดับของสารชีวเคมีในพลาสมาของประชากรกลุ่มที่ 1 2 และ 3 ไม่มีค่าเปลี่ยนแปลง สำหรับค่าซีเทรตและโพแทสเซียมในปัสสาวะของประชากรกลุ่มที่ 1 และ 2 เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญซึ่งไม่พบในกลุ่มที่ 3 ค่าความเป็นกรดต่างในปัสสาวะของกลุ่มที่ 2 เปลี่ยนแปลงเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ แต่ไม่พบความแตกต่างในกลุ่มที่ 1 และ 3 นอกจากนี้ยังพบว่ากลุ่มที่ 1 และกลุ่มที่ 3 มีค่าความต้านทานการเกิดผลึกในปัสสาวะไม่เปลี่ยนแปลง แต่กลุ่มที่ 2 มีค่าความต้านทานการเกิดผลึกในปัสสาวะลดลงอย่างมีนัยสำคัญ จากการศึกษาครั้งนี้พบว่าสารกลูตาไทโอนในเลือดซึ่งเป็นสารต้านอนุมูลอิสระของผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 เพิ่มขึ้นขณะที่กลุ่มที่ 2 ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ แต่ไม่พบความแตกต่างในกลุ่มที่ 3 ส่วนผลผลิตของลิพิดเปอร์ออกซิเดชันที่วิเคราะห์เป็นมาลอนไดอัลดีไฮด์ในพลาสมาและปัสสาวะมีค่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่ 1 แต่ไม่มีนัยสำคัญในกลุ่มที่ 2 และ 3 ซึ่งสอดคล้องกับการพบค่าเอนไซม์เอ็นเอซีทีแอลโคซามินิเดสในปัสสาวะมีค่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่ 1 แต่มีค่าเพิ่มขึ้นเล็กน้อยในกลุ่มที่ 2 และไม่มีการเปลี่ยนแปลงในกลุ่มที่ 3 ผลการศึกษาทั้งหมดแสดงให้เห็นว่ากลุ่มผู้ป่วยนิ่วไตที่ได้รับการเสริมมะนาวผง สามารถเพิ่มปริมาณสารยับยั้งการก่อนิ่วและแก้ไขภาวะเครียดจากออกซิเดชัน ลดการทำลายของเซลล์บุท่อไตได้ ดังนั้นการรับประทานมะนาวจะช่วยลดปัจจัยเสี่ยงของการเกิดนิ่วและเพิ่มระดับของสารต้านอนุมูลอิสระ จะส่งผลให้ลดการบาดเจ็บของเซลล์บุท่อไตได้ดีขึ้น การรับประทานมะนาวในระยะยาวน่าจะมีผลในการป้องกันการเกิดนิ่วซ้ำได้ต่อไป

ภาควิชา.....ชีวเคมีลายมือชื่อนิติ.....
สาขาวิชา.....ชีวเคมีทางการแพทย์ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....
ปีการศึกษา2547.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

#4674710830 : MAJOR MEDICAL BIOCHEMISTRY

KEY WORD: NEPHROLITHIASIS / LIME POWDER / POTASSIUM CITRATE

/ CALCIUM OXALATE / URINARY STONE RISK FACTORS

CHATCHAI YACHANTHA: THE EFFECT OF LIME POWDER ON URINARY STONE RISK FACTORS IN RENAL STONE FORMERS. THESIS ADVISOR: PROF. PIYARATANA TOSUKHOWONG, M.S, THESIS COADVISORS : PROF. KRIANG TUNGSANGA, MD, ASST. PROF. PHISIT PRAPUNWATTANA, Ph.D., 76 pp. ISBN 974-53-2122-2.

Nephrolithiasis is the health problem that affects quality of life of people in Thailand and worldwide. The usual abnormal condition found in renal stone formers and is the fundamental cause of stone recurrence is hypocitraturia. Citrate is the most important stone inhibitor in urinary tract. There are some studies showed the benefit of short-term lemonade consumption, increase the citrate and decrease stone recurrence. This study aims at the effect of lime powder, which consists of citrate, magnesium, potassium and antioxidants, on urinary stone risk factors in renal stone formers compared with renal stone formers treated with equivalent potassium citrate salt. 36 renal stone formers were recruited. They were separated into 3 groups: Lime powder treatment (Group I), Potassium citrate treatment (Group II), and Lactose treatment or placebo (Group III). Each group consumed 1 sack of treatment powder a day for 3 consecutive months. After the session, total plasma biochemistry of all groups showed insignificant change. Urinary citrate and potassium of group I and II increased significantly, whereas, there was no significant change in group III. Urinary pH in group II was significantly higher. Moreover, the permissible index of oxalate in group I remained neutral, while it was significantly decrease in group II. From this study, glutathione increased in group I and decreased in group II. No change was found in group III. Concerning the oxidative stress, lipid peroxidation product, Malondialdehyde (MDA) in plasma and urine of group I were significantly decreased. Slight decrease was found in group II and group III. This supports the significant decrease of urinary N-acetyl- β -glucosaminidase enzyme in group I and slightly decreases in group III. From the study, lime powder treatment can increase the stone inhibitors, correct the oxidative stress, and decrease renal tubular cell damage. Therefore, lime consumption will decrease the urinary stone risk factors and also increase the antioxidants. This results the better function of renal. Long-term effect of lime consumption should be conducted to prevent recurrence.

Department..... BIOCHEMISTRY..... Student's signature.....

Field of study...MEDICAL BIOCHEMISTRY... Advisor's signature.....

Academic year..... 2004..... Co-advisor's signature.....

Co-advisor's signature.....

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์เรื่องผลของมะนาวผงต่อปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดนิ่วในผู้ป่วยโรคนี้
ได้รับการสนับสนุนจากทุนสนับสนุนการทำวิทยานิพนธ์เพื่อการตีพิมพ์ บัณฑิตศึกษา จุฬาลงกรณ์
มหาวิทยาลัย ภาคต้น ปีการศึกษา 2547 และทุนแลกเปลี่ยนนิสิตระดับบัณฑิตศึกษา ณ มหาวิทยาลัย
ริวกิว ประเทศญี่ปุ่น จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ผู้วิจัยขอขอบคุณบุคคลและหน่วยงานต่างๆที่ได้สนับสนุนการทำวิทยานิพนธ์เรื่อง
ผลของมะนาวผงต่อปัจจัยเสี่ยงของการเกิดนิ่วในผู้ป่วยโรคนี้ไว้ดังมีรายชื่อด้านล่างนี้

ศาสตราจารย์ปิยะรัตน์ โดสุโงวสึ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ศาสตราจารย์นายแพทย์เกรียง ตั้งสง่า คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. พิสิฏฐ์ ประพันธ์วัฒนะ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Professor Dr. Yoshihide Ogawa, University of the Ryukyus, Okinawa, Japan

Dr. Rayhan Zubair Hossain, University of the Ryukyus, Okinawa, Japan

นายแพทย์ทศพล ศศิวงค์ภักดี และผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ สุพจน์ รัชชานานนท์

หน่วยศัลยกรรมทางเดินปัสสาวะ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

นายพงษ์ศักดิ์ พันธุ์สิน โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

นางกุลวดี แสงพนัสธาดา และฝ่ายโภชนาวิทยาและโภชนบำบัด โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

นางสาวพันธ์ทิพย์ ยังเจิมจันทร์ นางสาว วีราภา จันทรสุพิศ และนางสาว ขนิษฐา พูนภิรมย์
ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สมาคมราชกรีฑาสโมสรและคณะกรรมการทุนราชกรีฑาสโมสร บัณฑิตวิทยาลัย

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

แพทย์และพยาบาล หน่วยศัลยศาสตร์ระบบทางเดินปัสสาวะ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์และ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ให้ทุนสนับสนุน BMD-RU (Biochemistry and Molecular Biology of
Metabolic Disease Research Unit)

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อวิทยานิพนธ์ (ภาษาไทย).....	ง
บทคัดย่อวิทยานิพนธ์ (ภาษาอังกฤษ).....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ซ
สารบัญภาพ.....	ฅ
คำย่อ.....	ญ
เนื้อหาวิทยานิพนธ์	
บทที่ 1 บทนำ.....	1
บทที่ 2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	6
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	26
บทที่ 4 ผลการวิเคราะห์ข้อมูล.....	33
บทที่ 5 สรุปผลการวิจัย อภิปรายผลและข้อเสนอแนะ.....	47
รายการอ้างอิง.....	54
ภาคผนวก.....	58
ภาคผนวก ก.....	59
ภาคผนวก ข.....	62
ภาคผนวก ค.....	67
ภาคผนวก ง.....	68
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	72

สารบัญตาราง

ตารางที่		หน้า
1	แสดงสารก่อนีวและสารยับยั้งนีวในปีสภาวะ	10
2	แสดงจำนวนกลุ่มตัวอย่างจำแนกตามกลุ่มและเพศ	33
3	แสดงค่าความผิดปกติที่พบในกลุ่มตัวอย่างก่อนการเข้าร่วม โครงการ	34
4ก	แสดงปัจจัยทางเมแทบอลิคและปัจจัยเสี่ยงของการเกิดนีวในก่อนและภายหลังการเสริม สารมะนาวผงในกลุ่มตัวอย่างที่ 1	37
4ข	แสดงค่าการทำงานของไตและภาวะความเครียดจากออกซิเดชั่นก่อนและหลังเสริมสาร มะนาวผงในกลุ่มตัวอย่างที่ 1	38
5ก	แสดงปัจจัยทางเมแทบอลิคและปัจจัยเสี่ยงของการเกิดนีวในก่อนและภายหลังการเสริม สารโพแทสเซียมซิเตรตในกลุ่มตัวอย่างที่ 2	39
5ข	แสดงค่าการทำงานของไตและภาวะความเครียดจากออกซิเดชั่นก่อนและหลังเสริมสาร โพแทสเซียมซิเตรตในกลุ่มตัวอย่างที่ 2	40
6ก	แสดงปัจจัยทางเมแทบอลิคและปัจจัยเสี่ยงของการเกิดนีวในก่อนและภายหลังการเสริม สารยาหลอก(แลกโทส)ในกลุ่มตัวอย่างที่ 3	41
6ข	แสดงค่าการทำงานของไตและภาวะความเครียดจากออกซิเดชั่นก่อนและหลังเสริมสาร แลกโทสในกลุ่มตัวอย่างที่ 3	42
7	แสดงค่าเปรียบเทียบภายหลังการเสริมสารยับยั้งนีวเป็นระยะเวลา 3 เดือน	43

สารบัญภาพ

ภาพประกอบที่	หน้า
1 แสดงแผนผังการทำวิจัยและการเสนอผลงานวิจัย.....	5
2 แสดงกลไกการเกิดนิ้วในระบบทางเดินปัสสาวะ.....	8
3 แสดงการเกิดผลึกในคนปกติ.....	9
4 แสดงการเกิดผลึกและการเกาะตัวของผลึกในทางเดินปัสสาวะในผู้ป่วยโรคนิ้วไต.....	10
5 แสดงเมแทบอลิซึมของการสังเคราะห์ออกซาเลต.....	15
6 แสดงวิถีเมแทบอลิซึมของพิวรีนเป็นกรดยูริก.....	18
7 แสดงวิธีการรักษานิ้วไตวิธีต่างๆทั้งแบบที่เป็นแบบรุกราน (Invasive) และแบบไม่รุกราน (Non-invasive) ต่อร่างกายผู้ป่วย.....	23
8 แสดงระดับโพแทสเซียมในปัสสาวะก่อนและหลังการเสริมสารป้องกันการเกิดนิ้ว.....	44
9 แสดงค่าความต้านทานออกซาเลตในการเกิดผลึกในปัสสาวะก่อนและหลังการเสริมสารยับยั้งนิ้ว.....	45
10 แสดงระดับของสารต้านอนุมูลอิสระ กลูตาไธโอนในเม็ดเลือดแดง ระหว่างกลุ่มต่างๆ.....	46

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

คำย่อ

คำย่อ	ความหมาย
1, 25 DHCC	1, 25 dihydroxycholecalciferol
AGT	Alanine: Glycine Aminotransferase
ATP	Adenosine Triphosphate
APRT	Adenine phosphorybosyl transferase
CBB	Cromassie Brilliant Blue
CL	Citrate Lyase
COD	Calcium Oxalate Dihydrate
COM	Calcium Oxalate Monohydrate
COT	Calcium Oxalate Trihydrate
ESWL	Extracoporeal Shochwave Lithotripsy
GGT	Glutamic: glyoxilate aminotransferase
GR	Glycerate Reductase
GSH	Glutathione
GTP	Guanosine Triphosphate
HGPRT	Hypoxanthine guanine phosphoribosyl transferase
LDH	Lactate Dehydrogenase
MDA	Malondialdehyde
NAG	N-acetyl- β -glucosaminidase
OPN	Osteopontin
P-	Plasma-
PNL	Percutaneous Nephrolithotomy
PTH	Parathyroid Hormone
R-	Red Blood Cell-
ROS	Reactive Oxygen Species
U-	Urinary-

บทที่ 1

บทนำ

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

นิ่วทางเดินปัสสาวะเป็นภาวะที่พบได้บ่อยทั่วโลก นิ่วที่พบบ่อยในผู้ป่วยโรคนี้คือไตร้อยละ 75 จะเป็นนิ่วแคลเซียม ที่มีองค์ประกอบหลักเป็นเกลือที่มาจาก แคลเซียมและออกซาเลต และมักพบมากในรูป Whewellite หรือ calcium oxalate monohydrate (COM) ซึ่งบทบาทของผลึก COM จะส่งผลให้เกิดการเพิ่มขนาดและการเกาะตัวเพิ่มของก้อนผลึกจนทำให้มีการเกิดนิ่วได้ต่อไป (5) การเกิดผลึกแคลเซียมออกซาเลตหรือออกซาเลตเดี่ยวๆ ยังมีฤทธิ์สามารถทำลายเซลล์บุท่อไตได้ ซึ่งก่อให้เกิดภาวะเครียดจากออกซิเดชัน (oxidative stress) (6) Robertson และคณะรายงานในปี ค.ศ. 2004 พบความชุกของการเกิดนิ่วแคลเซียมออกซาเลตกำลังเพิ่มมากขึ้นในประเทศต่างๆ ซึ่งเป็นเหตุสำคัญของการสูญเสียทรัพยากรและทรัพยากรสิ้นโดยเฉลี่ยมากถึง 2000 ปอนด์ต่อคนต่อปี (2) ในประเทศไทยก็สามารถพบนิ่วทางเดินปัสสาวะได้บ่อยเช่นกัน โดยเฉพาะอย่างยิ่งในประชากรไทยที่อาศัยอยู่ในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ (1) และมีอัตราการกลับมาเป็นนิ่วซ้ำ (recurrence) ภายใน 1 – 5 ปี หรือหลายปีต่อมามากกว่าร้อยละ 50 (2) ซึ่งอาจส่งผลทำให้เกิดภาวะไตวายเรื้อรัง ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้ ในช่วง 10 – 20 ปีที่ผ่านมา ถึงแม้ว่าจะมีการพัฒนาเครื่องมือสลายนิ่ว (Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy, ESWL) อีกทั้งการรักษาด้วยท่อไตด้วยเลเซอร์ (Ureteroscopic LASER) และการกำจัดนิ่วผ่านทางผิวหนัง (Percutaneous lithotripsy, percutaneous nephrostolithotomy) แต่ยังคงพบอัตราการกลับมาเป็นนิ่วซ้ำเพิ่มขึ้น จากการสำรวจอัตราการเกิดนิ่วซ้ำในผู้ป่วยไทยหลังการสลายนิ่วด้วยวิธี ESWL พบว่ามีอัตราการเกิดนิ่วซ้ำร้อยละ 13 และ 25 หลังการสลายเป็นระยะเวลา 2 ปี และ 3 ปี ตามลำดับ (3) ซึ่งนับเป็นปัญหาสำคัญอย่างยิ่งทางด้านสาธารณสุข อัตราการเกิดนิ่วซ้ำที่เพิ่มขึ้น เนื่องจากมีปัจจัยทางเมแทบอลิกหลายชนิดที่เป็นสาเหตุของการเกิดนิ่วที่ไม่ได้ถูกประเมินให้ครบถ้วน รวมทั้งการตรวจแยกชนิดความผิดปกติซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดนิ่ว โดยเฉพาะปริมาณของอาหาร หรือพฤติกรรมกรบริโภคอาหารที่มีอิทธิพลต่อปริมาณของสารที่เป็นองค์ประกอบของก้อนนิ่ว (4) และการอิ่มตัวของสารในระบบทางเดินปัสสาวะ (urinary supersaturation) ซึ่งเป็นแรงที่สำคัญที่ทำให้เกิดผลึก (crystallization) และการเกิดก้อนนิ่ว (stone formation) ในปัจจุบันมีข้อมูลบ่งชี้ว่าการบริโภคอาหารในสัดส่วนที่เหมาะสม มีความสำคัญต่อการรักษา ป้องกัน ฟื้นฟูและลดอุบัติการณ์ของการเกิดนิ่วได้ อีกทั้งในการศึกษาที่ผ่านมาของ ศ.ปิยะรัตน์ โตสุขวงศ์และคณะพบว่า อาหารเป็นปัจจัยที่สำคัญมากในการเกิดโรคนี้ได้ในคนไทย กล่าวคือ ชนิดของอาหารทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของสารก่อนิ่ว (stone aggregators) สาร

ยับยั้งน้ำ (stone inhibitors) และความเสื่อมสภาพของเซลล์บุไต ซึ่งเป็นต้นเหตุที่สำคัญของการเกิดนิ่วในทางเดินปัสสาวะ

อีกทั้งพบว่า การรักษาด้วยโพแทสเซียมซิเตรต (7-10) หรือโพแทสเซียมแมกนีเซียมซิเตรต (11-12) สามารถลดการเกิดนิ่วซ้ำได้และยังเพิ่มปริมาณของสารยับยั้งการเกิดนิ่วในปัสสาวะได้ ในปี ค.ศ. 2004 Khan และคณะ รายงานความสำคัญของซิเตรตว่าสามารถยับยั้งการจับกันของออกซาเลตและลดการเกิดภาวะเครียดจากออกซิเดชัน รวมถึงการทำลายเนื้อบุท่อไต (13) Seltzer และคณะได้ศึกษาเกี่ยวกับผลของน้ำมะนาว พบว่า เมื่อให้รับประทานน้ำมะนาวแล้วจะเพิ่มปริมาณซิเตรตในปัสสาวะมากกว่ากลุ่มปกติที่ไม่รับประทาน ถึง 2 เท่า (14) และมะนาวเป็นแหล่งซิเตรตจากธรรมชาติ มีปริมาณของซิเตรตหนึ่งในตัวยับยั้งการเกิดนิ่วที่สำคัญอยู่มาก รวมถึงมีปริมาณโพแทสเซียมอยู่สูง (14-15) อย่างไรก็ตามประสิทธิภาพของมะนาวเมื่อเปรียบเทียบกับ การรักษาด้วยโพแทสเซียมซิเตรต หรือโพแทสเซียมแมกนีเซียมซิเตรตในคนไข้ที่เป็นนิ่วซ้ำนั้น ยังคงเป็นที่ถกเถียงอยู่ในปัจจุบันว่าใช้ได้ ในผู้ป่วยบางรายเท่านั้น (16) ดังนั้นผลของการให้มะนาวเพื่อป้องกันความเสี่ยงทางเมแทบอลิซึมของการเกิดนิ่วในผู้ป่วยนิ่วไต จึงเป็นสิ่งที่ผู้ทำวิจัยสนใจในการศึกษาวิจัยในครั้งนี้

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของมะนาวผงบในการเปลี่ยนแปลงปัจจัยเสี่ยงทางเมแทบอลิซึมของการเกิดนิ่วในผู้ป่วยนิ่วไต

ขอบเขตของการวิจัย

กลุ่มตัวอย่างที่เข้าร่วมการวิจัยเป็นชายหรือหญิงที่มีอายุระหว่าง 18 – 70 ปี ที่มารับการรักษา นิ่วแคลเซียมออกซาเลต ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และมีขนาดนิ่วออกซาเลตในทางเดินปัสสาวะ ขนาดไม่ใหญ่ไปกว่า 7 มม. หรือปัสสาวะเป็นเม็ดทราย

ข้อตกลงเบื้องต้น

1. เครื่องมือที่ใช้ในการทดสอบเป็นเครื่องมือที่ผ่านการทดสอบความเที่ยงตรงและความแม่นยำตามมาตรฐานของการทดสอบของเครื่องมืออื่นๆ
2. ผู้เข้าร่วมโครงการศึกษาวิจัยให้ความร่วมมือด้วยความเต็มใจตลอดการศึกษาวิจัย โดยมีการลงลายมือชื่อในใบยินยอมด้วยความสมัครใจ ภายหลังได้รับการชี้แจงให้ทราบในทุกด้าน ซึ่งรวมถึง ความเสี่ยงที่อาจมี เช่นการเจาะเลือด เป็นต้น
3. ผู้เข้าร่วมโครงการศึกษาวิจัยเป็นชายหรือหญิงที่มีอายุระหว่าง 18-70 ปี ที่มารับการรักษา นิ่วแคลเซียมออกซาเลต ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ แพทย์ผู้ทำการรักษาได้

วินิจฉัยว่าผู้ป่วยไม่ต้องเข้ารับการรักษาอื่นใดนอกจากการรักษาแบบประคับประคอง (conservative treatment) เช่นการรับประทานน้ำดื่มในปริมาณมาก และการเลี่ยงการรับประทานอาหารที่มีสารก่อนิ่วสูง และผู้ป่วยมีนิ่วในทางเดินปัสสาวะขนาดไม่ใหญ่ไปกว่า 7 มม. หรือปัสสาวะเป็นเม็ดทราย

4. ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยเป็นผู้ที่ไม่รับประทานยาใดๆก่อนการเข้าร่วมโครงการศึกษาวิจัยและขณะเข้าร่วมโครงการศึกษาวิจัย
5. ผู้เข้าร่วมโครงการศึกษาวิจัยรับประทานอาหารและใช้ชีวิตตามปกติ

คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย

1. Nephrolithiasis คือ โรคนิ่วในไตซึ่งนับตั้งแต่พบก้อนนิ่วที่มีเส้นผ่านศูนย์กลางน้อยกว่า 7 มม. อยู่บริเวณตำแหน่งที่สูงกว่าหลอดกรวยไตขึ้นไปซึ่งมีส่วนประกอบหลักเป็นแคลเซียมและออกซาเลต และแพทย์วินิจฉัยว่าไม่ต้องรับการผ่าตัดหรือการรักษาใดๆหรือมีปัสสาวะเป็นเม็ดทราย
2. Lime Powder หรือมะนาวผง คือ มะนาว (*Citrus aurantifolia*) ที่ได้จากแหล่งเพาะปลูกในประเทศไทยมาคั้นเอาน้ำและปรับปริมาณของสารโพแทสเซียมและซิเตรตให้เหมาะสม (อัตราส่วน 21 : 63 mEq ตามลำดับ) จากนั้นผ่านกระบวนการทำให้แห้งเป็นผงด้วยความเย็น (Lyophilization) ทำการเก็บรักษาที่ 2-8 องศาเซลเซียส โดยผลิตด้วยวิธีการในภาคผนวกที่ 2
3. Renal Stone Formers คือ ผู้ป่วยที่เป็นนิ่วไตที่ตรงกับเกณฑ์การรับเข้าโครงการศึกษาวิจัยที่เข้าร่วมโครงการด้วยความสมัครใจ
4. Urinary Stone Risk Factors คือ ปัจจัยเสี่ยงทางเมแทบอลิซึมในการเกิดนิ่วไต ซึ่งประเมินจากสถานะโดยรวมของร่างกาย สารชีวเคมีในโลหิตและสารชีวเคมีในปัสสาวะ

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ทราบถึงประสิทธิภาพของมะนาวผงในการปรับสภาพความเสี่ยงของการเกิดนิ่ว เมื่อเทียบกับการได้รับสารโพแทสเซียมซิเตรตได้
2. หากมะนาวมีประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิดนิ่วตามโครงการวิจัย จะสามารถประชาสัมพันธ์และกระตุ้นกระบวนการทางเศรษฐกิจของชุมชนเกษตรกรรมได้
3. สามารถลดการนำเข้าสารโพแทสเซียมซิเตรตในรูปยารักษาโรคนิ่วจากต่างประเทศได้

วิธีดำเนินการวิจัย

1. แนวทางปฏิบัติต่อผู้เข้าร่วมโครงการศึกษาวิจัย

1.1 ผู้เข้าร่วมโครงการศึกษาวิจัยที่ผ่านการคัดกรองโดยการตรวจวินิจฉัยด้วยการฉายรังสีตรวจกรองด้วยการตรวจเลือดและปัสสาวะ 24 ชั่วโมง และได้ลงนามในใบยินยอมแล้วด้วยความสมัครใจ จะได้รับการรักษาด้วย ยาหรือสาร หนึ่งในสามประเภทดังต่อไปนี้ 1. สารโพแตสเซียมซีเทรต 2. มะนาวผง และ 3. น้ำตาลแลกโทสพร้อมกับการรักษาแบบประคับประคอง โดยการรับประทานทุกวันเป็นเวลา 3 เดือน วันละ 1 ช้อน หลังอาหารเช้า

1.2 ผู้เข้าร่วมโครงการศึกษาวิจัยจะได้รับคำแนะนำจากแพทย์ผู้ที่มีได้ทำการรักษาโดยตรงถึงการรับประทานสารเหล่านี้โดยที่ผู้เข้าร่วมโครงการศึกษาวิจัยและแพทย์ไม่ทราบว่าเป็นสารที่ผู้เข้าร่วมโครงการนั้นได้รับคือสารใด (Double blinding)

1.3 เมื่อครบกำหนดการรับประทานสารติดต่อกันทุกวันเป็นเวลา 3 เดือน ผู้เข้าร่วมโครงการจะเข้าพบศัลยแพทย์เพื่อทำการติดตามผลด้วยการฉายรังสีและตรวจติดตามผลด้วยการตรวจเลือดและปัสสาวะ 24 ชั่วโมงเพื่อสรุปโครงการศึกษาวิจัย

1.4 นำข้อมูลที่ได้จากการตรวจกรอง และการตรวจประเมินปัจจัยเสี่ยงในเดือนที่ 3 มาประมวลและวิเคราะห์หาค่าความสัมพันธ์ต่างๆโดยวิธีทางชีวสถิติ

2. วิธีการเก็บตัวอย่าง

2.1 การเก็บเลือด

ทำการเจาะเลือดจากเส้นเลือดดำบริเวณท้องแขนด้วยชุดอุปกรณ์เจาะเลือด ปริมาณ 10 มิลลิลิตร และผสมด้วย Heparin เพื่อป้องกันการแข็งตัวของเลือด หลังการเจาะเก็บต้องนำส่งห้องปฏิบัติการโดยเร็วเพื่อตรวจสอบสารชีวเคมีที่อาจถูกเมแทบอลิซึมได้อย่างรวดเร็ว

2.2 การเก็บปัสสาวะ

ทำการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง โดยใช้ Thymol เป็นสารกันบูด โดยผู้เข้าร่วมโครงการศึกษาวิจัยเก็บปัสสาวะจากที่บ้านก่อนพบแพทย์ 1 วัน

ลำดับขั้นตอนในการเสนอผลการวิจัย

ในการทำวิจัยและเสนอผลการวิจัย ผู้ทำวิจัยอาศัยลำดับตามรูปที่ 1 ดังแสดงนี้



รูปที่ 1 แสดงแผนผังการทำวิจัยและการเสนอผลงานวิจัย

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

แนวคิดและทฤษฎี

โรคนิ่วไตเป็นโรคที่เกิดจากหลากหลายสาเหตุ (Multifactorial Disease) อันได้แก่ อายุ เชื้อชาติ เพศ ลักษณะนิสัยในการบริโภคอาหาร ความผิดปกติแต่กำเนิด ปริมาณสารยับยั้งการเกิดนิ่ว (Stone inhibitors) ปริมาณสารก่อนิ่ว (Stone Promoters) ขนาดของก้อนนิ่ว การจับและการยับยั้งการจับของผลึกนิ่ว เป็นต้น (17) ภาวะผิดปกติทางเมแทบอลิซึมที่พบบ่อยในผู้ป่วยโรคนิ่วไตในประเทศไทยที่สำคัญได้แก่ภาวะซีเทรตต่ำในปัสสาวะ ภาวะโพแทสเซียมต่ำในปัสสาวะ และภาวะโพแทสเซียมต่ำในเลือด (18) ซึ่งสารประกอบเชิงซ้อนที่มีซีเทรตเป็นองค์ประกอบได้ถูกแนะนำให้เป็นสารเสริมในการรักษาภาวะผิดปกติดังกล่าวในรูปของยาที่ใช้ในการรักษาและป้องกันการเกิดนิ่วซ้ำในผู้ป่วยนิ่วไต ได้แก่ ยาโพแทสเซียมซีเทรต ยาโพแทสเซียมแมกนีเซียมซีเทรต เป็นต้น นอกจากนี้การให้รับประทานสารโพแทสเซียมซีเทรตในการรักษาให้ผลดีในการเพิ่มสารยับยั้งการเกิดนิ่ว ซึ่งสารซีเทรตเป็นสารที่พบบ่อยในผลไม้ที่มีรสเปรี้ยวเช่น ส้ม มะนาว เกรปฟรุ้ต ราสเบอร์รี่ แครนเบอร์รี่ ฯลฯ นอกจากนี้ยังเป็นแหล่งสารต้านอนุมูลอิสระที่สำคัญอีกด้วย ผู้วิจัยจึงสนใจการให้ผู้ป่วยนิ่วไตรับประทานสารโพแทสเซียมซีเทรตจากธรรมชาติ จึงได้เลือกมะนาวเป็นแหล่งโพแทสเซียมซีเทรตธรรมชาติ เนื่องจาก Souci SW และคณะได้ทำการทดลองและพบว่าในกลุ่มที่เป็นแหล่งซีเทรตธรรมชาติ นั้น มะนาวมีปริมาณสารซีเทรตสูงกว่าส้มถึง 5 เท่า (19) ผู้วิจัยจึงเลือกใช้ในรูปแบบผงเพื่อติดตามผลประสิทธิภาพการป้องกันการเกิดนิ่วได้ว่าจะสามารถเทียบเท่าสารโพแทสเซียมซีเทรตที่เป็นยาได้หรือไม่ และเพื่อติดตามดูปัจจัยเสี่ยงทางเมแทบอลิซึมของการเกิดนิ่วในผู้ป่วยนิ่วไตก่อนและภายหลังการเสริมด้วยสารมะนาวผง โดยใช้รูปแบบการทดลองแบบ pre-treatment and post-treatment experiments ซึ่งในการทำวิจัยครั้งนี้โดยเฉพาะในประเทศไทยยังไม่มีผู้ทำการศึกษาในหัวข้อนี้ จึงเห็นว่าผลที่ได้น่าจะมีประโยชน์ต่อการนำไปประยุกต์ใช้ในการทางการแพทย์ต่อไปในอนาคต

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

พื้นฐานความรู้โรคนิ่วไต

โรคนิ่วไตเป็นโรคที่เก่าแก่ของมนุษยชาติและมีมาตั้งแต่สมัยศีกดาบรพพ์ ดังพบได้ในรายงานการศึกษาชั้นสูงตรพบก้อนนิ่วในระบบทางเดินปัสสาวะทั้งส่วนบนและล่างในมัมมี่เพศชาย ซึ่งมีอายุ

ประมาณ 4800 ปีก่อนคริสตกาลที่เมือง El Amrah ประเทศอียิปต์ นอกจากนี้ยังพบในเอกสารของฮิปโปเครติส ที่กล่าวถึงสมมติฐานเกี่ยวกับสาเหตุของการเกิดนิ่วไตและนิ่วกระเพาะปัสสาวะ ในยุคโรมัน (17)

โรคนิ่วไตเป็นโรคที่พบบ่อยในอัตราตั้งแต่ ร้อยละ 4 ถึงร้อยละ 20 (20) ของ ประชากรในโลก และเป็นปัญหาที่พบไม่เพียงแต่ในประเทศไทย แต่รวมถึงประเทศที่พัฒนาแล้ว เช่น สหราชอาณาจักร และสหรัฐอเมริกาอีกด้วย (2) Chow K และคณะได้อธิบายว่า โรคนิ่วไตนั้นเป็นโรคทางระบบทางเดินปัสสาวะที่พบได้มากและมีผลกระทบต่อประชากรร้อยละ 10 ในช่วงเวลาหนึ่งของชีวิตประชากรนั้นๆ (21) และเมื่อเกิดนิ่วไตแล้วหากไม่ได้รับการรักษาเพิ่มเติมอัตราการเกิดนิ่วซ้ำจะมีสูงมากถึงร้อยละ 50 และร้อยละ 75 ในระยะเวลา 10 ปีและ 15 ปีตามลำดับ(22) จากการศึกษาของ นพ.ทศพล ศศิวงษ์ภักดี และคณะพบว่า อัตราการเกิดนิ่วซ้ำในผู้ป่วยโรคนิ่วไตในประเทศไทยที่เข้ารับการสลายนิ่วด้วยวิธี Extracoporal Shockwave Lithotripsy (ESWL) หากไม่มีการรักษาเพิ่มเติมจะมีอัตราการเกิดนิ่วซ้ำถึงร้อยละ 13 และ 25 หลังการสลายเป็นระยะเวลา 2 ปี และ 3ปี ตามลำดับ(3) อย่างไรก็ตามอุบัติการณ์ การเกิดโรคนิ่วไตในโลกมีความแตกต่างกัน ซึ่งมีผลมาจากความหลากหลายทางภูมิศาสตร์และวัฒนธรรม ซึ่งได้แก่ พฤติกรรมรับประทานอาหาร ลักษณะนิสัยส่วนบุคคล ซึ่งเป็นผลมาจากภาวะทางเศรษฐกิจและสังคม ปัจจัยอื่น ๆนอกจากนี้รวมถึง สภาพภูมิอากาศ สิ่งแวดล้อม ชาติพันธุ์(23) และการถ่ายทอดทางพันธุกรรม (20)

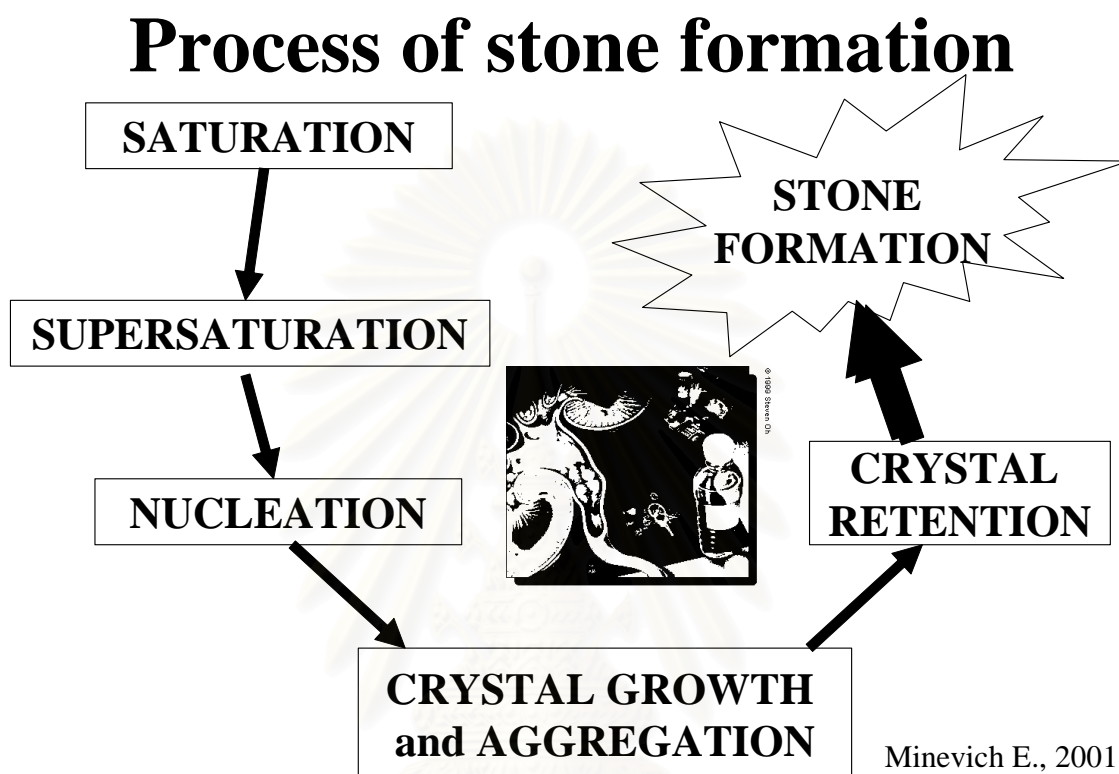
การศึกษาของ Marickar YMF และคณะ เกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงทางด้านประชากรศาสตร์ของโรคนิ่วไตในระยะ 4 ทศวรรษที่ผ่านมา ได้สรุปว่า ระหว่างช่วงปี ค.ศ. 1960-2000 อัตราการเกิดนิ่วไตในประเทศอินเดียเพิ่มขึ้นมาจาก 3 คนต่อ 1000 คน เป็น 7.8 คน ต่อ 1000 คน และยังพบว่าในปี ค.ศ. 1996 การเพิ่มอุบัติการณ์การเกิดนิ่วไตในสตรีมีแนวโน้มสูงขึ้นมากและมากกว่าอัตราการเพิ่มอุบัติการณ์ในบุรุษถึง ร้อยละ 0.8 ภาวะผิดปกติทางเมแทบอลิก ที่สำคัญที่พบบ่อยใน ค.ศ. 1990 – 1999 ได้แก่ ภาวะออกซาเลตสูงในปัสสาวะ ภาวะยูริกสูงในปัสสาวะ และภาวะซิทเรตต่ำในปัสสาวะตามลำดับ(24) ศ.ปิยะรัตน์ โดสุโขวงศ์และคณะ ได้รายงานถึงพยาธิภาวะ (Pathological conditions) ที่พบบ่อยในผู้ป่วยนิ่วไตในภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทยว่ามีภาวะออกซาเลตสูงในปัสสาวะ ภาวะซิทเรตต่ำในปัสสาวะ ภาวะโพแทสเซียมต่ำในปัสสาวะและภาวะโพแทสเซียมต่ำในเลือด (12) นอกจากนี้ยังพบว่าในภาคกลางของไทย ผู้ป่วยโรคนิ่วไตมีภาวะกรดยูริกสูงในปัสสาวะมากกว่าภาวะที่พบในภาคตะวันออกเฉียงเหนือด้วย (25)

กลไกการเกิดนิ่วไต

กลไกการเกิดนิ่วไต เกิดจากภาวะอิ่มตัวของแร่ธาตุในปัสสาวะ และสร้างพันธะระหว่างแร่ธาตุเพื่อเกิดเป็นผลึก (Nucleation) จากนั้นผลึกจะเริ่มจับตัวและเพิ่มการเกาะผลึกเป็นก้อน (crystal growth and aggregation) เมื่อผ่านไประยะหนึ่งจะเกิดผลึกค้างท่อไต (crystal retention) และเมื่อมีภาวะที่เหมาะสม

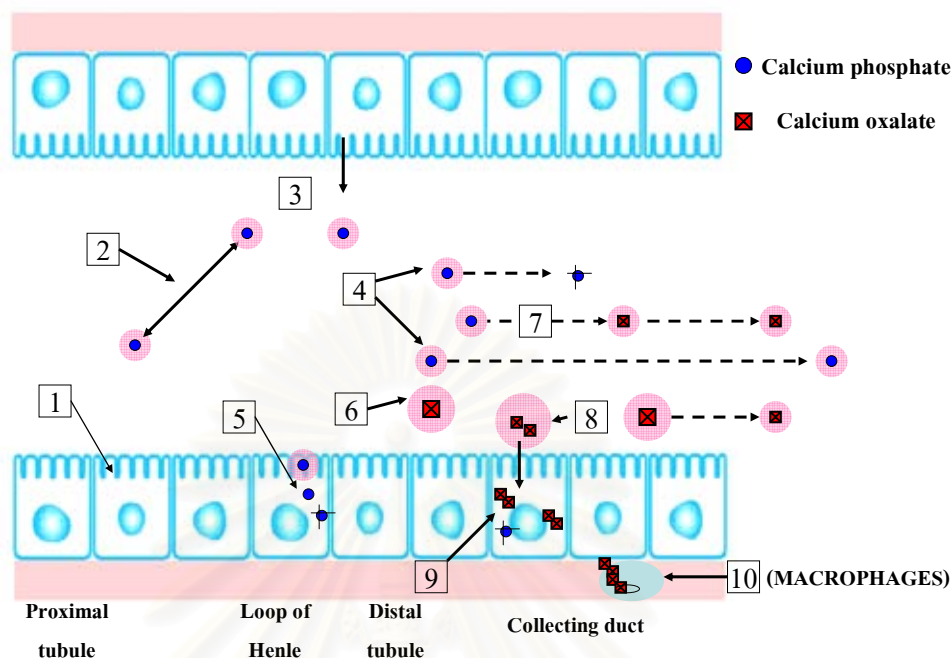
กับการเกิดพยาธิสภาพผลึกที่ค้างที่ไตก็จะเพิ่มปริมาณและเกาะกันมากขึ้นจนเป็นนิ่วไตในที่สุด (26) ดังรูปที่

2



รูปที่ 2 แสดงกลไกการเกิดนิ่วในระบบทางเดินปัสสาวะ

Selvam R ได้อธิบายกลไกของการเกิดนิ่วไตไว้ว่า หลักการเกิดผลึกเกลือแคลเซียมนั้น เกิดจากการมีภาวะอิ่มตัวยิ่งยวด (Supersaturation) ของเกลือแร่ธาตุในปัสสาวะ และมีการลดการคัดหลั่งสารต่างๆที่ยับยั้งการก่อผลึก เช่น ซิเตรต ฟอสเฟต ไพรอเฟอสเฟต หรือ ไกลโคสะมิโนไกลแคน ซึ่งจะจับกับแคลเซียม นอกจากนี้ยังลดการคัดหลั่งแร่ธาตุบางชนิดเช่น แมกนีเซียม และโซเดียม ซึ่งจะเข้าจับกับออกซาเลต ซึ่งการลดของสารเหล่านี้เป็นปัจจัยเสริมให้การตกผลึกแคลเซียมออกซาเลตดีขึ้น(27) จากการศึกษาพบว่า ในปัสสาวะของคนปกติ แม้ว่าจะมีภาวะอิ่มตัวยิ่งยวดของออกซาเลตและแคลเซียมในปัสสาวะ แต่ก็ไม่เกิดผลึกนิ่ว เพราะว่ามีสารสร้างผลึกแบบเล็กและมีปริมาณของสารยับยั้งการเกิดนิ่ว (Stone Inhibitors) มากกว่า หรือว่ามีคุณภาพมากกว่าในการยับยั้ง ดังรูปที่ 3



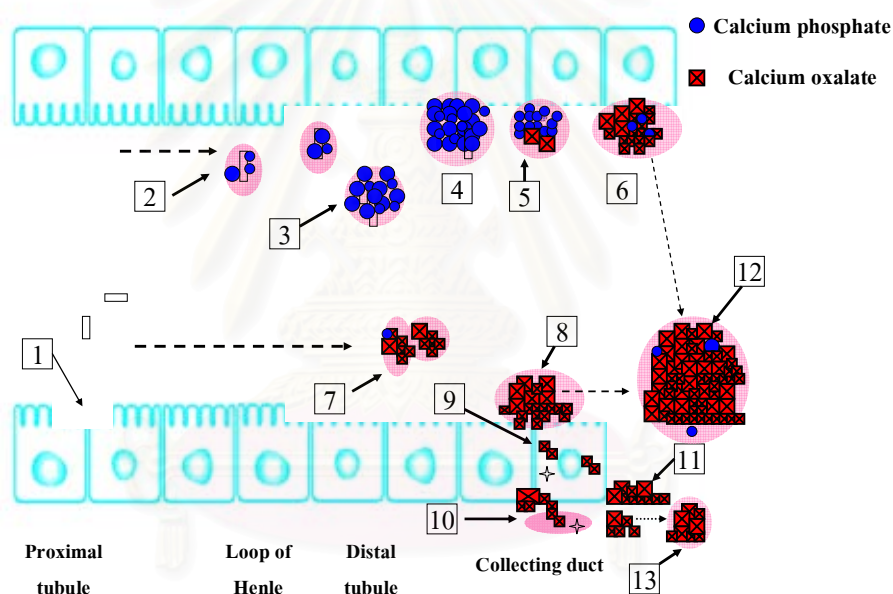
รูปที่ 3 แสดงการเกิดผลึกในคนปกติ (1) brush-border membrane ที่ตำแหน่ง proximal tubule มีสภาพปกติ (2) เกิดการผลักรันระหว่างผลึกแคลเซียมฟอสเฟต (3) เกิดการผลักรันระหว่างแคลเซียมฟอสเฟตและเซลล์ท่อไต (4) ปริมาณแคลเซียมฟอสเฟตลดลงเนื่องจากถูกละลายหรือผ่านออกทางปัสสาวะ (5) ผลึกแคลเซียมฟอสเฟตเข้าสู่เซลล์และละลายภายในเซลล์ท่อไต (6) เกิดผลึกแคลเซียมออกซาเลต (7) เกิดการเกาะของผลึกโดยการชักนำของแคลเซียมฟอสเฟต (8) ผลึกแคลเซียมออกซาเลตขนาดเล็กเข้ายึดจับกับเซลล์ท่อไต (9) ผลึกแคลเซียมออกซาเลตเข้าสู่เซลล์และละลายออก (10) แมคโครฟาจทำลายผลึกแคลเซียมออกซาเลตในเนื้อเยื่อ interstitial และถูกขับออกทางปัสสาวะ

ในขณะที่ผู้ป่วยโรคนิ่วไตจะพบว่า ผลึกมีขนาดใหญ่กว่าและก่อตัวเพิ่มขึ้น และเนื่องจากปัสสาวะประกอบด้วยประจุลบและบวกรวมถึงองค์ประกอบอินทรีย์ที่มีขนาดเล็กและใหญ่ ทำให้สามารถเก็บไอออนไว้ได้ อันเป็นเหตุให้เกิดภาวะอิ่มตัวในปัสสาวะ ซึ่งการเกิดนี้ก็ยังเกิดได้จากอิทธิพลของสารในปัสสาวะได้ด้วย ซึ่งรวมไปถึงสารเคมีในปัสสาวะ สารอินทรีย์ในปัสสาวะ และเศษเซลล์ ซึ่งสารในปัสสาวะนี้จะก่อให้เกิดเป็น Nidus หรือแกนสำหรับการเกาะของผลึกนี้ ดังรูปที่ 4

อย่างไรก็ตาม ในมุมมองของผู้สนใจเกี่ยวกับโรคนิ่วแล้ว แบ่งสารต่างๆ ในปัสสาวะออกเป็น 2 กลุ่มด้วยกันคือ สารก่อนิ่ว (stone promoters) และสารยับยั้งนิ่ว (stone inhibitors) ซึ่งจากรายงานของวารสาร Lancet ปี ค.ศ. 2001 ได้กำหนดสารก่อนิ่วและสารยับยั้งนิ่วดังนี้ตารางที่ 1

สารก่อนิ่ว (Stone Promoters)	สารยับยั้งนิ่ว (Stone Inhibitors)
<ul style="list-style-type: none"> Calcium, Sodium, Oxalate, Uric Acid, Cystine, Low Urine pH, Low Urine flow, Bacteria 	<ul style="list-style-type: none"> <u>Inorganic</u>: Magnesium, Pyrophosphate, Citrate <u>Organic</u>: Urinary Macromolecules (UMM), Nephrocalcin, Osteopontin (Uropontin), Tamm-Horsfall Protein, Urinary Prothrombin factor I, Glycosaminoglycan (GAG), High Urine flow

ตารางที่ 1 แสดงสารก่อนิ่วและสารยับยั้งนิ่วในปัสสาวะ



รูปที่ 4 แสดงการเกิดผลึกและการเกาะตัวของผลึกในทางเดินปัสสาวะในผู้ป่วยโรคนิ่วไต (1) เกิดการทำลายของ brush-border membrane ที่บริเวณ proximal tubule (2) เกิดผลึกแคลเซียมฟอสเฟตจากการเหนี่ยวนำของเศษเซลล์บุท่อไตที่หลุดออก (3) เกิดการเกาะของผลึกแคลเซียมฟอสเฟตจำนวนมากทำให้เกิดการโตของผลึก (4) ก้อนผลึกที่เกาะกันเข้าจับที่ผิวเซลล์บุท่อไต (5) เกิดการสลายผลึกแคลเซียมฟอสเฟตในปัสสาวะที่เป็นกรดและเกิดการจับของผลึกแคลเซียมออกซาเลตแทน (6) ก้อนผลึกแคลเซียมออกซาเลตและแคลเซียมฟอสเฟตเข้ายึดเกาะที่ผิวเซลล์บุท่อไต (7) เกิดผลึกแคลเซียมออกซาเลตซึ่งเหนี่ยวนำโดยเศษเซลล์บุท่อไตโดยสารฮอร์โมนเลกุลอาจมีส่วนร่วมหรือไม่ก็ได้ (8) ก้อนผลึกแคลเซียมออกซาเลตจับกับผิวเซลล์บุท่อไต (9) เกิดการสลายผลึกแคลเซียมออกซาเลตบางส่วนที่เข้าสู่ภายในเซลล์ (10) ผลึกที่ตกค้างในเซลล์บุท่อไต เคลื่อนที่ไปยังจุดที่เมคโครฟาจไม่สามารถจับกินผลึกขนาดใหญ่ได้ (11) เกิดการทำลายเซลล์บุท่อไตที่จับกับผลึกที่ส่วน basolateral membrane (12) เกิดการสร้างก้อนนิ่วในท่อไตโดยการรวมกันของก้อนผลึก (13) เกิดการเคลื่อนของก้อนผลึกไปยังบริเวณ papilla tip

จากตารางที่ 1 พบว่าในปีสภาวะมีสารทั้งที่เป็นสารอินทรีย์และอนินทรีย์ ซึ่งทำหน้าที่ต่างๆกัน อย่างไรก็ตามสารก่อนีวที่พบบ่อยได้แก่ แคลเซียม ออกซาเลต และกรดยูริก มีสารยับยั้งนีวที่เป็นตัวสำคัญในการยับยั้งนีวคือสารซีเทรต นอกจากนี้ยังมีสารมหโมเลกุลอื่นๆที่มีบทบาทในการยับยั้งการเกิดนีวได้ด้วย ศ.พจน์ ศรีบุญถือ ได้กล่าวถึงกลไกการเกิดนีวและสารก่อนีวรวมถึงสารยับยั้งนีว โดยสรุปใจความได้ว่า ปีสภาวะก็คือสารละลายที่มีองค์ประกอบหลากหลาย ซึ่งถ้ามีองค์ประกอบภายในสารนั้นเป็นสารก่อนีวมากพร้อมทั้งอยู่ในภาวะที่อิมตัวยิ่งยวด จะส่งผลให้เกิดนีว อย่างไรก็ตามหากองค์ประกอบนั้นเป็นสารยับยั้งนีวมากในภาวะที่อิมตัวยิ่งยวดก็จะส่งผลให้ลดโอกาสในการเกิดเป็นผลึกของนีวได้ ดังนั้นกลไกการเกิดนีวนั้นก็เหมือนกับความสัมพันธ์ระหว่างสารก่อนีวและสารยับยั้งนีวทั้งหลายนั่นเอง(29)

ประเภทของนีวไต

ดังที่ได้กล่าวไว้ในเรื่องกลไกการเกิดนีวแล้วว่า นีวไตเกิดจากความไม่สมดุลระหว่างสารก่อนีวและสารยับยั้งนีว และระดับความอิมตัวของสาร ทำให้เกิดเป็นการเกิดผลึก การยึดจับผลึก การเพิ่มขนาดของผลึก และเกิดเป็นนีวไตได้ที่สุด รวมทั้งสารก่อนีวและสารยับยั้งนีวในปีสภาวะนั้นมีความหลากหลายมาก ดังนั้นจึงไม่เป็นที่น่าแปลกใจที่นีวไตจะมีความหลากหลายในเชิงองค์ประกอบของผลึกและสารประกอบ

นีวไตมีหลายชนิด เช่น นีวแคลเซียมยูเรต นีวแคลเซียมออกซาเลต นีวรัซโซด์ นีวซิสทีน นีวแคลเซียมฟอสเฟต นีวแมกนีเซียมแอมโมเนียมฟอสเฟต นีวโปรตีนและแมทริกซ์ นีวแซนทีน นีวซิลิกา นีวไทโรแอมเทอร์ริน เป็นต้น(29) Wesson J และคณะ รายงานพบว่าร้อยละ 75 ของนีวไตทั้งหมด จะเป็นนีวชนิดแคลเซียมออกซาเลต(5) และจากการศึกษาในประเทศไทยพบว่าชนิดของก้อนนีวที่จำแนกตามระบบทางเดินปีสภาวะส่วนต้นที่พบมากที่สุดถึงร้อยละ 76 และร้อยละ 80 ในผู้ป่วยผู้ใหญ่และเด็กตามลำดับคือ นีวแคลเซียมออกซาเลต และนีวอื่นๆที่พบรองลงมาได้แก่ นีวแคลเซียมฟอสเฟต (ร้อยละ 18) นีวแมกนีเซียมแอมโมเนียมฟอสเฟต (ร้อยละ 13) และนีวกรดยูริก ยูเรต (ร้อยละ 3) ตามลำดับ(31)

นีวแคลเซียมออกซาเลตประกอบด้วยผลึกแคลเซียมออกซาเลตเป็นองค์ประกอบหลักซึ่งสามารถจำแนกแยกย่อยออกเป็นทั้งหมด 3 ชนิด ได้แก่ ผลึกแคลเซียมออกซาเลตโมโนไฮเดรต (calcium oxalate monohydrate, COM) ผลึกแคลเซียมออกซาเลตไดไฮเดรต (calcium oxalate dehydrate, COD) และผลึกแคลเซียมออกซาเลตไตรไฮเดรต (calcium oxalate trihydrate, COT) ซึ่งพบนีวแคลเซียมออกซาเลตมากในกลุ่ม COM และ COD สำหรับนีวแคลเซียมออกซาเลตโมโนไฮเดรตเป็นนีวมีเนื้อแข็งมีลักษณะภายนอกเป็นสีเทาหรือสีน้ำตาลดำ ลักษณะรูปร่างคล้ายผลมัลเบอร์รี่ (mulberry) และโดยทั่วไปมีขนาดเล็กและกลม ขณะที่นีวแคลเซียมออกซาเลตไดไฮเดรตเป็นนีวที่มีลักษณะเล็กกลม มีสีเหลืองอ่อน

หรือน้ำตาลอ่อน ผิวจะไม่เรียบ นี้ออกซาลेटมีคุณสมบัติเป็นพิษต่อเซลล์บุท่อไตและเนื้อไต (21) การมี
 นีวแคลเซียมออกซาลेट หรือผลึกแคลเซียมออกซาลेटในไต โดยเฉพาะ COM จะเป็นพิษในการทำลาย
 ไตมากกว่า แคลเซียมออกซาลेटไดไฮเดรตหรือไตรไฮเดรต (5) อย่างมาก Thamilselvan ยังได้สรุป
 บทบาทของนีวออกซาลेटว่าเป็นตัวเหนี่ยวนำทำให้เกิด ภาวะเครียดจากออกซิเดชันอีกด้วย (6)

นีวแคลเซียมฟอสเฟต มีองค์ประกอบหลักเป็นแคลเซียมฟอสเฟต ซึ่งผลึกที่พบบ่อยในก้อนนีว
 ได้แก่ เบสิกแคลเซียมไฮโดรเจนฟอสเฟต (basic calcium hydrogen phosphate) ซึ่งมีชื่อทางธรณีวิทยาว่า
 Apatite ส่วนใหญ่จะอยู่เป็นเนื้อผสมกับนีวแคลเซียมออกซาลेट นีวฟอสเฟตลำพังจะมีขนาดเล็ก มีสีขาว
 เป็นส่วนใหญ่หรือสีน้ำตาลอ่อน ผิวขรุขระไม่เรียบภายในอ่อนคล้ายผงขอล็ก หากมีแคลเซียมออกซาลेट
 มาผสมด้วยจะทำให้สีเปลี่ยนไปเป็นสีน้ำตาลอ่อน ผิวขรุขระเล็กน้อย ลักษณะภายนอกค่อนข้างกลม

นีวแมกนีเซียมแอมโมเนียมฟอสเฟต เป็นนีวที่มักพบร่วมกับการอักเสบเรื้อรังของระบบ
 ทางเดินปัสสาวะ จึงเรียกอีกอย่างว่านีวที่เกิดจากการติดเชื้อ (infectious stone) ซึ่งผลึกของนีว
 แมกนีเซียมแอมโมเนียมฟอสเฟตมีชื่อเรียกว่า สตรูไวท์ (struvite) ลักษณะภายนอกเป็นนีวสีขาวหรือสี
 น้ำตาลอ่อน ผิวนอกไม่เกลี้ยง เมื่อตัดก้อนนีวตามขวางจะพบว่ามีวงแหวนสีขาวหลายชั้น ซึ่งจะพบ
 ลักษณะพิเศษคือเป็นลักษณะเหมือนเขากวาง (staghorn) ซึ่งเป็นนีวที่โตเร็วมากจนกระทั่งอุดกั้นทางเดิน
 ปัสสาวะและทำให้มีอาการไตวายตามมา แต่อย่างไรก็ตามนีวชนิดนี้พบไม่มาก

นีวกรดยูริกและนีวยูเรต เป็นนีวที่พบเมื่อค่า pH ของปัสสาวะค่อนข้างไปทางกรด คือค่า pH ต่ำ
 กว่า 5.35 ซึ่งเป็นค่า pKa ของกรดยูริก ทำให้เกิดการตกผลึก นีวกรดยูริกเป็นนีวที่พบน้อยในประเทศไทย
 โดยทั่วไป แต่กลับมีแนวโน้มในการเกิดนีวกรดยูริกมากขึ้นในผู้ป่วยโรคนี้ไตในเขตภาคกลาง (3)
 นอกจากนี้ยังพบนีวกรดยูริกมากในประเทศอิสราเอล ประเทศในแถบตะวันออกกลาง และออสเตรเลีย
 ซึ่งมีลักษณะเป็นเม็ดทรายจนกระทั่งขนาดใหญ่เท่าขนาดกรวยไตหรือกระเพาะปัสสาวะ รูปร่างค่อนข้าง
 กลมเป็นเม็ดเล็กๆ ซึ่งเนื้อนี้จะไม่แข็ง และองค์ประกอบของนีวกรดยูริกจะไม่มีผลึกอย่างอื่นร่วมด้วย
 นีวกรดยูริกนี้ยังพบมากในผู้ป่วยโรคนี้ไตในเมือง โอกินาวา ประเทศญี่ปุ่นอีกด้วย (32)

มูลเหตุของการเกิดโรคนีวไต

ดังที่ได้กล่าวไว้ในกลไกการเกิดโรคนีวไตว่า โรคนีวไตเป็นโรคที่เกี่ยวข้องกับสมดุลของสาร
 ก้อนนีวและสารยับยั้งนีว ซึ่งความไม่สมดุลดังกล่าวมีปัจจัยเกี่ยวข้องหลายประการ อาทิเช่น ภาวะผิดปกติ
 ทางเมแทบอลิซึม ภาวะทุพโภชนาการ หรือจากปัจจัยอื่นๆ ซึ่งภาวะเมแทบอลิซึมที่พบได้บ่อยในผู้ป่วย
 โรคนีวไตคือ ภาวะแคลเซียมสูงในปัสสาวะ ภาวะออกซาลेटสูงในปัสสาวะ ภาวะกรดยูริกสูงใน
 ปัสสาวะ และภาวะซีเทรตต่ำในปัสสาวะ ซึ่งมีรายละเอียดดังนี้

ภาวะแคลเซียมสูงในปัสสาวะ (hypercalciuria) (33) เป็นภาวะที่ปัสสาวะมีแคลเซียมมากกว่า 4 มิลลิกรัมต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัม หรือมากกว่า 200 มิลลิกรัมต่อวัน ภาวะแคลเซียมสูงในปัสสาวะนี้มีกลไกการเกิด 3 กลไกที่สำคัญ ได้แก่ ภาวะปัสสาวะมีแคลเซียมมากจากการดูดซึมที่ลำไส้ (absorptive hypercalciuria) ภาวะปัสสาวะมีแคลเซียมมากจากการสลายกระดูก (resorptive hypercalciuria) และภาวะแคลเซียมมากจากการขับทิ้งทางไต (renal hypercalciuria)

ภาวะแคลเซียมสูงในปัสสาวะจากการดูดซึมที่ลำไส้

สำหรับภาวะแคลเซียมในปัสสาวะมากจากการดูดซึมที่ลำไส้ นั้นมีกลไกพื้นฐานเกิดจากการที่ลำไส้สามารถเพิ่มการดูดซึมเอาแคลเซียมจากอาหารเข้าสู่ร่างกายได้มากผิดปกติ แล้วมีผลตามมาก็คือ ทำให้ระดับแคลเซียมในเลือดสูงขึ้น ส่งผลต่อไปทำให้เกิดการหลั่งฮอร์โมน parathyroid hormone ของต่อมพาราไทรอยด์ และไปเพิ่มปริมาณการกรองแคลเซียมที่ไตทำให้มีการขับออกมาทางปัสสาวะสูง ซึ่งก็คือการขับทิ้งแคลเซียมในปัสสาวะเพื่อชดเชยการดูดแคลเซียมที่ลำไส้มากนั่นเอง ซึ่งความผิดปกติดังกล่าวนี้ อาจเกิดจาก ความผิดปกติที่เซลล์ลำไส้แล้วส่งผลให้มีการดูดซึมมาก, วิตามินดีเคราะห์ห้มากหรือวิตามินดีสามารถจับตัวรับได้ดีขึ้น

ภาวะแคลเซียมสูงในปัสสาวะจากการสลายกระดูก

เมแทบอลิซึมของแคลเซียมในกระดูกขึ้นกับสมดุลการทำงานของฮอร์โมน PTH และ calcitriol ภาวะแคลเซียมสูงในปัสสาวะอันเนื่องมาจากการสลายกระดูกเกิดจากความผิดปกติของต่อมพาราไทรอยด์ที่ทำงานได้มากผิดปกติและทำให้เกิดการหลั่งฮอร์โมน PTH ออกมาได้มากตลอดเวลา จึงมีผลไปกระตุ้นให้เซลล์ออสทีโอคลาสท์ของกระดูกให้ดึงเอาแคลเซียมออกมาจากกระดูกปล่อยลงกระแสเลือด ทำให้ระดับแคลเซียมในเลือดสูงขึ้นนอกจากนี้ PTH ยังส่งผลให้มีการเปลี่ยนวิตามินดีให้อยู่ในรูปที่ออกฤทธิ์เพิ่มการดูดซึมแคลเซียมที่ลำไส้ให้เพิ่มขึ้น และ การที่มีแคลเซียมสูงขึ้นไปยับยั้งการทำงานของ PTH ในไตทำให้มีการขับออกของแคลเซียมในปัสสาวะมากขึ้นนั่นเอง

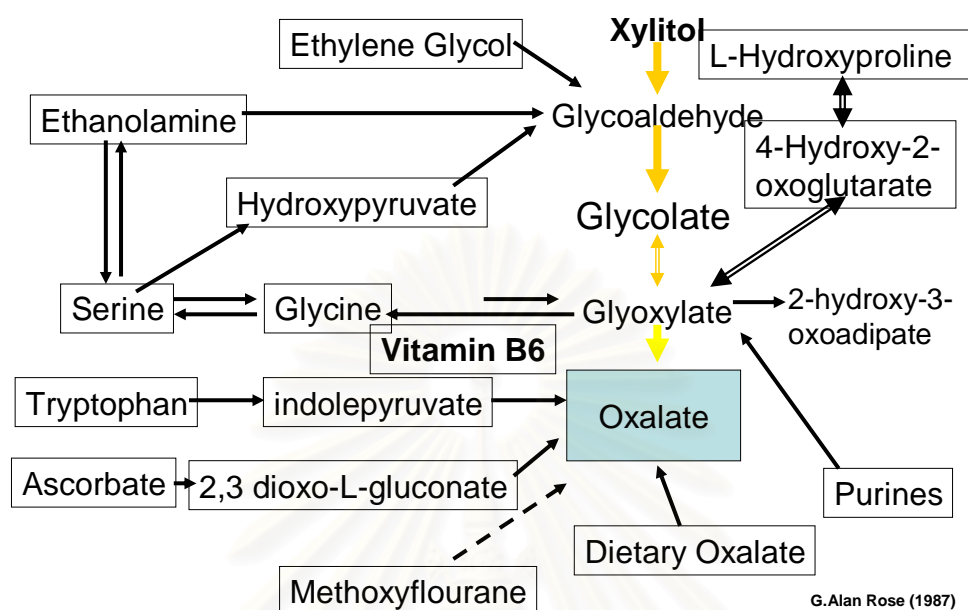
ภาวะแคลเซียมสูงในปัสสาวะจากการขับทิ้งทางไต

ภาวะผิดปกตินี้เกิดจากกลไกหลักพื้นฐานที่เซลล์ท่อมีความพร่องหน้าที่ทำให้ไม่สามารถดูดกลับแคลเซียมในสารน้ำกรองเข้าสู่เซลล์ได้ จึงทำให้มีแคลเซียมถูกขับออกทิ้งมากในปัสสาวะ ในที่สุดปริมาณแคลเซียมในเลือดจะลดลงและจะส่งสัญญาณไปยังต่อมพาราไทรอยด์ให้หลั่งฮอร์โมน PTH ซึ่งส่งผลให้ส่งผลไปยังไตและกระตุ้นการสังเคราะห์วิตามินดีที่ออกฤทธิ์ คือ 1,25DHCC (1, 25 dihydrocholecalciferol) ทำให้มีการดูดซึมแคลเซียมเข้าสู่ร่างกายได้เพิ่มขึ้น

เมื่อร่างกายมีปริมาณแคลเซียมสูงมากในปัสสาวะ จะนำไปสู่การทำให้เกิดโรคนิ่วได้สองวิธีคือ เมื่อมีปริมาณแคลเซียมถูกขับออกมามากในปัสสาวะ จะทำให้มีโอกาสสูงที่เกลือต่างๆของแคลเซียมจะอยู่ในภาวะอิ่มตัวด้วย (supersaturation) โดยเฉพาะแคลเซียมออกซาเลตและแคลเซียมฟอสเฟต อย่างไรก็ตามในกลไกนี้ ต้องพิจารณาปัจจัยอื่นๆอันได้แก่ ความเข้มข้นของคู่ออนที่จะรวมตัวเป็นเกลือแคลเซียม เช่น หากมีแคลเซียมในปริมาณสูงแต่มีปริมาณออกซาเลตน้อย โอกาสเกิดตะกอนก็จะเกิดขึ้นได้ยากด้วย จากการศึกษาพบว่าการมีออกซาเลตสูงในปัสสาวะนั้นเสี่ยงต่อการเกิดนิ่วในปัสสาวะและอันตรายมากกว่าการพบแคลเซียมสูงในปัสสาวะถึง 3 เท่า อีกกลไกหนึ่งที่น่าไปสู่การเกิดนิ่วคือ เมื่อความเข้มข้นของแคลเซียมสูงในปัสสาวะ ก็จะมีโอกาสทำให้ความเข้มข้นของแคลเซียมไอออนอิสระสูงตามไปด้วย ซึ่งสามารถจับกับสารยับยั้งนิ่วที่มีประจุลบได้มาก เช่น สารซิเตรตและไกลโคสะมิโนไกลแคน ทำให้ฤทธิ์ในการยับยั้งการเกิดนิ่วลดไปหรือหายไป ทำให้เกลือต่างๆตกตะกอนไปเป็นนิ่วได้ง่าย

ภาวะออกซาเลตสูงในปัสสาวะ

ออกซาเลตเป็นเกลือของกรดอินทรีย์ที่มีหมู่คาร์บอกซิลิก 2 หมู่ต่อกัน เรียกว่ากรดออกซาลิก ซึ่งแตกตัวให้ประจุลบที่มีค่าคงที่ของการแตกตัว 2 ค่าที่ $pK_{a1} = 1.23$ และ $pK_{a2} = 3.8$ ทำให้เกิดเป็นโมโนออกซาเลตและไดออกซาเลต ปกติออกซาเลตในธรรมชาติพบในพืชผักและผลไม้ พบได้ในรูปอิสระเป็นกรดออกซาลิก หรือในรูปของเกลือ โซเดียมออกซาเลต (sodium oxalate) หรือโพแทสเซียมออกซาเลต (potassium oxalate) ที่ละลายน้ำได้ง่าย และพบในรูปที่ละลายน้ำได้ยาก ที่ pH ของร่างกาย (physiological pH = 7.4) ในรูป แคลเซียมออกซาเลต (calcium oxalate) ตามเนื้อเยื่อต่างๆและในระบบทางเดินปัสสาวะ เนื่องจากคนไม่มีเอนไซม์ในการสลายออกซาเลตเหมือนกับแบคทีเรีย จึงถือว่าออกซาเลตเป็นผลิตภัณฑ์สุดท้ายของกระบวนการเมแทบอลิซึมและเป็นสิ่งที่ไม่จำเป็นในร่างกาย ที่ต้องขจัดทิ้งหรือขับออกทางปัสสาวะเหมือนกับกรดยูริกที่เป็นผลิตภัณฑ์สุดท้ายของเมแทบอลิซึมของเบสพิวรีน ภาวะออกซาเลตสูงในปัสสาวะเป็นภาวะที่ร่างกายขับสารออกซาเลตออกมาในปัสสาวะมากกว่า 40 มิลลิกรัมต่อวัน ซึ่งภาวะออกซาเลตสูงในปัสสาวะส่วนใหญ่เกิดจากร่างกายมีการสังเคราะห์ออกซาเลตจากสารต้นกำเนิดต่างๆ ภายในร่างกายมากเกินไป มากกว่าที่ได้รับจากอาหารมีออกซาเลตสูง รวมทั้งความผิดปกติที่เกิดจากโรคบางอย่างที่ทำให้ลำไส้ดูดซึมออกซาเลตได้มากเกินไปผิดปกติ ซึ่งกระบวนการเมแทบอลิซึมของการสังเคราะห์ออกซาเลตเป็นไปตามรูปที่ 5



รูปที่ 5 แสดงเมแทบอลิซึมของการสังเคราะห์ออกซาเลต

ภาวะออกซาเลตสูงในปัสสาวะ อาจเกิดจากสาเหตุหลายประการ ซึ่งแบ่งได้เป็นสาเหตุปฐมภูมิที่มีการสร้างออกซาเลตมากผิดปกติเนื่องจากขาดเอนไซม์ที่จะเร่งปฏิกิริยาเปลี่ยนสารต้นกำเนิดของออกซาเลต หรือสาเหตุทุติยภูมิที่เกิดขึ้นภายหลังเนื่องจากได้รับออกซาเลตในรูปที่ละลายง่ายเพิ่มการดูดซึมเข้าสู่ร่างกายหรือได้รับสารต้นกำเนิดของออกซาเลตบางชนิดเป็นต้น สำหรับภาวะออกซาเลตสูงในปัสสาวะยังมีอีกหลายสาเหตุแยกย่อย ซึ่งสาเหตุย่อยที่สำคัญสามารถสรุปได้ 4 ภาวะหลักดังนี้

1. ภาวะที่ร่างกายมีความผิดปกติทางพันธุกรรมทำให้มีการสังเคราะห์ออกซาเลตมาก

ภาวะดังกล่าวนี้เป็นความผิดปกติที่พบน้อยมากในกลุ่มประชากรทั่วไป เป็นความผิดปกติทางพันธุกรรมแบบ autosomal recessive ซึ่งลักษณะของผู้ป่วย จะมีอัตราการจับตัวของออกซาเลตสูงมากในปัสสาวะและอาจเกิดมีออกซาเลตสะสมตามเนื้อเยื่อต่างๆ และร้อยละ 50 ของผู้ป่วยกลุ่มนี้ จะเกิดภาวะไตวายในที่สุด ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตตั้งแต่อายุยังไม่มากนัก นอกจากนี้สาเหตุที่เกิดความผิดปกติทางพันธุกรรมนี้ยังแบ่งออกได้เป็น 2 ประเภท อันได้แก่

1.1 ภาวะออกซาเลตสูงในปัสสาวะแบบที่ 1

ลักษณะสำคัญที่พบในภาวะนี้คือผู้ป่วยมีออกซาเลตและไกลโคเลตในปัสสาวะสูงมากอันเนื่องมาจากการขาดเอนไซม์ alanine-glycine aminotransferase (AGT) ในเพอร์ออกซิโซม ซึ่งเกิดจากการผ่า

เหล่าของยีนที่ทำการสังเคราะห์เอนไซม์ AGT นี้ ทำให้เกิดการออกซิโดซ์ไกลออกซิเลตเป็นไกลโคเลต และออกซาเลตมากขึ้นนำไปสู่ภาวะการมีออกซาเลตสูงในปัสสาวะในที่สุด

1.2 ภาวะออกซาเลตสูงในปัสสาวะแบบที่ 2

ภาวะผิดปกติในแบบที่ 2 นี้พบน้อยมาก สาเหตุเนื่องจากขาดเอนไซม์ที่ชื่อ D-glycerate reductase (GR)/Glycerate dehydrogenase สำหรับการเร่งปฏิกิริยารีดิวซ์ไฮดรอกซีไพรูเวต ไปเป็น D-glycerate จึงทำให้ปฏิกิริยาที่เอนไซม์ lactate dehydrogenase (LDH) เปลี่ยนไฮดรอกซีไพรูเวตไปเป็น L-glycerate ทำงานได้สูงขึ้นซึ่งเท่ากับเป็นการเร่งปฏิกิริยาการสังเคราะห์ออกซาเลตไปด้วย ทำให้พบว่ามีทั้งการขับถ่ายออกซาเลตและ L-glycerate ออกมาในปัสสาวะสูงแต่ระดับของไกลโคเลตและไกลออกซิเลตในปัสสาวะอยู่ในระดับปกติ

นอกจากนี้ภาวะออกซาเลตสูงในปัสสาวะเนื่องจากความผิดปกติทางพันธุกรรมยังรวมถึงการขาดไทอามีน การขาดวิตามินบี 6 หรือ ไพริดอกซิน ซึ่งจะส่งผลให้ไกลออกซิเลตเปลี่ยนเป็นออกซาเลตมากขึ้น

2. ภาวะที่ร่างกายมีการดูดซึมออกซาเลตที่ลำไส้ได้มากเกินไป

เกิดจากสาเหตุสำคัญได้แก่ การตัดลำไส้เล็กตอนปลายออกเพียงบางส่วนหรือการตัดต่อลำไส้เล็ก และการใช้ยาเซลลูโลสฟอสเฟต ซึ่งมีรายละเอียดดังนี้

2.1 การตัดลำไส้เล็กตอนปลายออกเพียงบางส่วนหรือการตัดต่อลำไส้เล็ก การผ่าตัดลำไส้เล็กออกเพียงบางส่วนไม่ว่าจะจากสาเหตุใดก็ตามจะทำให้เกิดการดูดซึมออกซาเลตได้มากขึ้นที่ลำไส้ และอาจพบมีการขับทิ้งของออกซาเลตมากกว่าวันละ 90 มิลลิกรัม ซึ่งเกิดจากร่างกายไม่สามารถดูดซึมไขมันได้เหมือนปกติ ซึ่งการที่มีไขมันมากในลำไส้จะทำให้เกิดสบู่ของแคลเซียมเป็นจำนวนมาก ทำให้ไม่มีแคลเซียมอิสระในการจับตัวกับออกซาเลตอิสระเพื่อตกผลึกเป็นผลึกแคลเซียมออกซาเลตในอุจจาระ ทำให้มีการดูดซึมเอาออกซาเลตเพิ่มขึ้นและนำไปสู่ภาวะมีออกซาเลตมากในปัสสาวะในที่สุด โดยการดูดซึมจะอยู่ที่บริเวณลำไส้ใหญ่ โดยพบว่าลำไส้ใหญ่จะดูดซึมออกซาเลตได้ดีกว่าในภาวะการดูดซึมของลำไส้บกร่อง เนื่องจากกรดไขมันและน้ำดีที่ควรจะถูกดูดซึมไปก่อนในลำไส้เล็กได้เคลื่อนตัวลงมาถึงลำไส้ใหญ่ซึ่งสารเหล่านี้จะจับกับแคลเซียม ทำให้ออกซาเลตเป็นอิสระและถูกดูดซึมได้ง่ายในที่สุด แต่พบว่าหากผ่าตัดเอาลำไส้ใหญ่ออกก็จะเป็นปกติ

2.2 การใช้ยาเซลลูโลสฟอสเฟต

หากร่างกายมีภาวะแคลเซียมสูงในปัสสาวะโดยไม่มีสาเหตุ (idiopathic hypercalciuria) และได้รับยาเซลลูโลสฟอสเฟตซึ่งจะลดแคลเซียมได้เพราะจะเข้าร่วมกับแคลเซียมและทำให้ขาดแคลเซียมอิสระที่จะจับกับออกซาเลตในลำไส้ ทำให้มีการดูดซึมออกซาเลตมากและส่งผลให้เกิดภาวะออกซาเลตสูงในปัสสาวะได้

นอกจากนี้การได้รับยาที่สังเคราะห์จากเชื้อ *Streptomyces toxytricini* ซึ่งมีสาร lipstatin ที่เป็นยาลดน้ำหนักและยับยั้งเอนไซม์ไลเปสในการย่อยสลายไขมันก็เป็นเหตุให้เกิดภาวะปัสสาวะมีออกซาเลตสูงได้(34)

3. ภาวะที่ร่างกายได้รับอาหารชนิดมีออกซาเลตและสารตั้งต้นในการสังเคราะห์ออกซาเลตสูง

ดังที่ได้กล่าวไว้ว่า ออกซาเลตพบได้มากในพืชผักผลไม้ ดังนั้นการรับประทานผักบางชนิดที่มีปริมาณออกซาเลตสูงบ่อยๆ จึงมีความเสี่ยงสูงที่ร่างกายจะได้รับออกซาเลตเพิ่มขึ้นอีกทางหนึ่ง นอกจากการสังเคราะห์ด้วยตนเอง จากการศึกษาของ Suvachitanont O และคณะพบว่าชนิดผักต่างๆที่ชอบรับประทานในผู้ป่วยโรคนี้ไว้ในภาคตะวันออกเฉียงเหนือประกอบด้วยออกซาเลตในปริมาณที่สูง(35) นอกจากนี้การได้รับสารเคมีที่เป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์ออกซาเลต อันได้แก่ สารเททรีน ไกลคอล ไซลิทอล เมื่อได้รับสารเข้าสู่ร่างกายจะถูกออกซิไดส์เป็น ไกลคอลแอลดีไฮด์ทันที จากนั้นจึงออกซิไดส์เป็น ไกลคอลเลต และในที่สุดเป็น ไกลออกซิเลตและออกซาเลตตามลำดับ

4. ภาวะที่มีความผิดปกติของการขับถ่ายและขนส่งออกซาเลตที่ไต

ออกซาเลตเมื่อผ่านการกรองที่โกลเมอรูลัสจะถูกดูดกลับเข้าสู่เซลล์ของหลอดฝอยไตหรือหลังออกจากเซลล์หลอดฝอยไตเข้าสู่ท่อไต ซึ่งเกิดขึ้นส่วนใหญ่ที่หลอดฝอยไตส่วนต้น การดูดกลับและการหลั่งออกผ่านระบบโปรตีนขนส่งที่จำเพาะหลายชนิด ทั้งด้าน brush border และด้าน basolateral และโปรตีนขนส่งยังสามารถพบได้บริเวณ collecting duct ได้อีกด้วย โปรตีนขนส่งเหล่านี้มีลำดับของกรดอะมิโนที่คล้ายกับ band 3 โปรตีน ของเม็ดเลือดแดงและมีหลักฐานพบว่าในคนไข้โรคนี้ไตจะมีการเปลี่ยนแปลงของหน้าที่โปรตีนขนส่งดังกล่าวด้วย ทำให้มีการสะสมของออกซาเลตในเซลล์หลอดฝอยไตและเป็นพิษต่อเซลล์ หากมีปริมาณมากเกินไปจะทำให้เซลล์ผิดปกติไปและเกิดการตายและหลุดออกของเยื่อหุ้มเซลล์ทำให้สามารถพบเยื่อหุ้มเซลล์บางส่วนได้ หรืออาจจะพบเอนไซม์รั่วในปัสสาวะ เช่น alkaline phosphatase และ N-acetyl- β -glucosaminidase (NAG) ซึ่งเป็น lysosomal enzyme

ภาวะปัสสาวะมีกรดยูริกมาก

กรดยูริกมีแหล่งกำเนิดสลายมาจากเบสพิวรีน ซึ่งมีอนุพันธ์ที่พบบ่อยอยู่ 2 ชนิดคือเบสอะดีนีนและเบสกวานีน ซึ่งเป็นส่วนประกอบของนิวคลีโอไซด์ เช่น กวานโนซีน และอะดีโนซีนของนิวคลีโอไทด์ เช่น ATP, GTP เป็นต้น และเป็นองค์ประกอบในสารพันธุกรรมคือกรดดีออกซีไรโบนิวคลีอิกหรือดีเอ็นเอ และกรดไรโบนิวคลีอิกหรืออาร์เอ็นเอ ซึ่งสารพิวรีนเหล่านี้ส่วนใหญ่ถึงร้อยละ 80 มีแหล่งกำเนิดมาจากร่างกาย ภาวะปัสสาวะมีกรดยูริกสูง คือปัสสาวะที่มีระดับของกรดยูริกมากกว่า 800 และ 750 มิลลิกรัมต่อวันในเพศชายและเพศหญิงตามลำดับ ซึ่งมีสาเหตุจากหลากหลายประการอัน

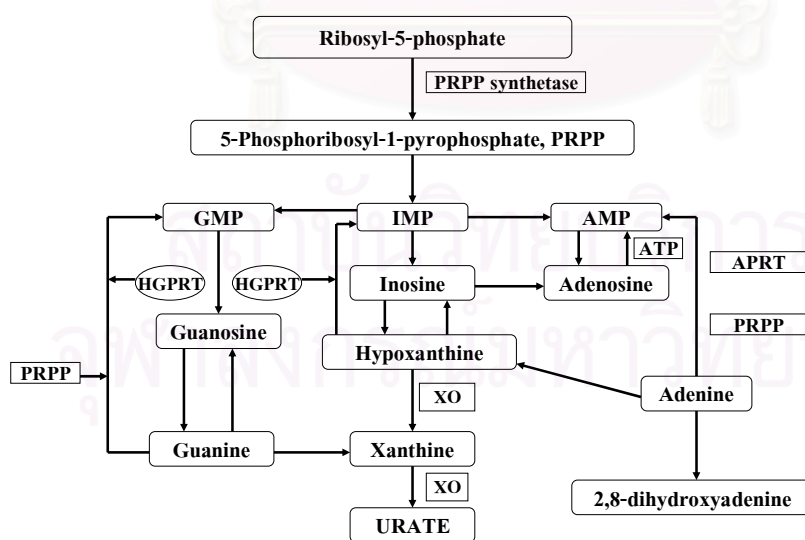
จำแนกได้เป็นความผิดปกติทางพันธุกรรมหรือปฐมภูมิ และ การเกิดภาวะยูริกสูงในปัสสาวะภายหลัง หรือทุติยภูมิเนื่องจากการเป็นโรคอื่นหรือได้รับสารที่เป็นต้นกำเนิดการสังเคราะห์ยูริกจากอาหารมากเกินไป รวมทั้งการมีความผิดปกติของการทำงานของไต ซึ่งแบ่งคร่าวๆ ได้ดังนี้

1. เซลล์มีความผิดปกติในการสังเคราะห์กรดยูริก

ความผิดปกติทางพันธุกรรมส่งผลให้การทำงานของกระบวนการผลิตกรดยูริกมีความบกพร่อง ทำให้มีการผลิตกรดยูริกมากขึ้นหรือมีการกำจัดกรดยูริกได้น้อยลง ซึ่งมักเป็นความผิดปกติที่เกิดขึ้นกับ เอนไซม์ของขั้นตอนสำคัญๆ ในวิถีเมแทบอลิซึมของพิวรีนและกรดยูริก ในประชากรทั่วไปมักพบปัญหานี้น้อย สำหรับความผิดปกติที่สำคัญมีดังนี้

1.1 ภาวะพร่องเอนไซม์ HGPRT เอนไซม์ HGPRT

เอนไซม์ HGPRT ใช้ในขั้นตอนการรวมตัวกันระหว่างเบสกวานีนและไฮโปแซนทินกับ PRPP ในวิถีกัวนิลีนหากขาดเอนไซม์นี้จะทำให้เกิดผลสองประการคือ ประการที่หนึ่ง จะทำให้มีเบส G กับไฮโปแซนทิน เหลืออยู่ในรูปอิสระมาก และถูกสลายเป็นกรดยูริกมากขึ้น และประการที่สอง จะทำให้มีปริมาณนิวคลีโอไทด์ชนิด GMP และ IMP ซึ่งเป็นผลิตผลของเอนไซม์ HGPRT น้อยลง ไม่สามารถย้อนกลับไปยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ PRPP amidotransferase ได้ ทำให้การทำงานของเอนไซม์ PRPP amidotransferase เพิ่มขึ้นในที่สุด การผลิตพิวรีนนิวคลีโอไทด์และเบส พิวรีนจะทำได้มากขึ้น ซึ่งจะนำไปสู่การสลายไปเป็นกรดยูริกอีกทางหนึ่ง มักพบได้ในผู้ป่วยโรค Lesch-Nyhan syndrome เมแทบอลิซึมของการสร้างกรดยูริกดังแสดงในรูปที่ 6



APRT = Adenine phosphoribosyl transferase

HGPRT = Hypoxanthine guanine phosphoribosyl transferase

รูปที่ 6 แสดงวิถีเมแทบอลิซึมของพิวรีนเป็นกรดยูริก

1.2 ภาวะเอนไซม์ PRPP synthetase ทำงานผิดปกติ

เอนไซม์ PRPP synthetase เป็นเอนไซม์เร่งปฏิกิริยาขั้นที่ 1 ของวิถีเดอโนโว ถ้าทำงานผิดปกติ จะทำให้เกิดการสร้าง PRPP ได้มากและส่งผลให้กระบวนการที่เหลือในการสังเคราะห์กรดนิวคลีอิกเพิ่มขึ้นอย่างมาก อันส่งผลให้กรดนิวคลีอิกถูกสร้างมากขึ้น ภาวะดังกล่าวนี้พบได้น้อยมากในประชากรทั่วไป

1.3 ภาวะขาดเอนไซม์ glucose-6-phosphatase

ในกลุ่มโรค glycogen storage disease แบบที่ 1 พบได้น้อยมากในประชากรทั่วไป และมีลักษณะสำคัญคือ มีภาวะขาดกลูโคสในเลือด หรือกลูโคสต่ำในเลือด เนื่องจากการขาดเอนไซม์นี้ทำให้เพิ่มปริมาณ glucose-6-phosphate สูงขึ้นสร้างเป็นไกลโคเจนและสะสมในกล้ามเนื้อ หากมีไกลโคเจนมากเกินไปจะทำให้เกิดอันตรายต่อเซลล์ นอกจากนี้การขาดเอนไซม์จะไปกระตุ้น hexose monophosphate shunt ให้เพิ่ม ribose-5-phosphate ทำให้ปริมาณ PRPP สูงขึ้นเป็นเหตุให้การสร้างพิวรีนนิวคลีโอไทด์ขึ้นมาก มีการผลิตกรดนิวคลีอิกเพิ่มขึ้น

2. กระบวนการแตกของเม็ดเลือด

โรคทางเลือด หรือความผิดปกติทางเม็ดเลือด เช่น โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว ส่งผลให้เม็ดเลือดแตกง่าย เมื่อเซลล์ถูกทำลายจะทำให้พิวรีนเบสถูกสลายและเปลี่ยนแปลงเป็นกรดนิวคลีอิกในปัสสาวะ พบว่าหากผู้ป่วยกลุ่มนี้เป็นนิวคลีอิกแล้ว มีแนวโน้มที่จะกลับมาเป็นอีกหากรักษาไม่ดี

3. การรับประทานสารที่เป็นต้นกำเนิดของกรดนิวคลีอิกหรืออาหารที่มีพิวรีนมากไป

การรับประทานอาหารโดยเฉพาะเนื้อสัตว์และเครื่องในสัตว์มาก มักจะเป็นสาเหตุหลักของภาวะกรดนิวคลีอิกสูงในปัสสาวะ ทั้งนี้เพราะกรดอะมิโนที่อยู่ในโปรตีนหลายชนิดเป็นสารต้นกำเนิดที่นำมาใช้สร้างพิวรีนนิวคลีโอไทด์ แบบวิถีเดอโนโว ซึ่งอาหารพวกเนื้อสัตว์และเครื่องใน เช่นตับไตและม้ามนั้นมียูริกสูงมากซึ่งเมื่อรับประทานมากเกินไปก็จะทำให้ระดับยูริกสูงในปัสสาวะ

4. การทำงานของไต

หากอัตราการดูดซึมกลับหรือการหลั่งออกของกรดนิวคลีอิกที่ไตผิดปกติ เดิมจากความผิดปกติของหลอดฝอยไต ในการดูดซึมเอากรดนิวคลีอิกกลับได้น้อยจึงทำให้กรดนิวคลีอิกขับออกมาทางปัสสาวะมากกว่าปกติ นอกจากนี้อาจเป็นผลข้างเคียงอันเกิดจากยา และปัจจัยอื่นๆ ที่มีสมบัติที่จะลดการดูดซึมกลับหรือเพิ่มการคัดหลั่งออกได้

กรดนิวคลีอิกมีคุณสมบัติเฉพาะตัวที่สามารถละลายได้น้อยในภาวะปัสสาวะเป็นกรด โดยเฉพาะเมื่อมีค่าความเป็นกรดต่ำกว่า pH 5.5 ดังนั้นแม้จะมีกรดนิวคลีอิกในระดับปกติแต่หากปัสสาวะเป็นกรด ก็สามารที่จะเกิดนิวคลีอิกได้

ภาวะซีเทรต่ำในปัสสาวะ

ซีเทรต หรือกรดซีทริก เป็นสารสำคัญอย่างยิ่งในการผลิต ATP จากสารอาหารต่างๆ โดยเป็นสารตัวแรกที่สร้างขึ้นในวัฏจักรกรดไตรคาร์บอกซิลิก ซึ่งเกิดจากรวมตัวกันระหว่างสารออกซาโลอะซีเทตกับอะเซทิลโคเอ และเร่งปฏิกิริยาโดยเอนไซม์ซีเทรตซินเทสในไมโทคอนเดรีย ซีเทรตในปัสสาวะที่ถูกขับออกมาในแต่ละวันจะมีค่าน้อย 230 มิลลิกรัมต่อวัน หากมีระดับที่ต่ำกว่านั้นจะถือว่าเป็นภาวะปัสสาวะมีซีเทรตน้อย ซึ่งพบร้อยละ 19-63 ในผู้ป่วยโรคนี้วัดจากการศึกษาของศ.ปิยะรัตน์ โทสุโขวงศ์ และศ.พจน์ ศรีบุญลือ พบว่าในประเทศไทยในภูมิภาคตะวันออกเฉียงเหนือ นั้น ทั้งผู้ป่วยและคนปกติ พบอัตราการเกิดภาวะซีเทรต่ำในปัสสาวะถึงร้อยละ 100 แม้จะลดระดับเกณฑ์ตัดสินมาที่ระดับ 200 มิลลิกรัมต่อวัน(36, 37)

มีปัจจัยหลายประการที่ทำให้ซีเทรต่ำในปัสสาวะ ได้แก่ ภาวะร่างกายมีกรดเพิ่ม ภาวะอดอาหารและพร่องโพแทสเซียม กลุ่มอาการท้องร่วงเรื้อรัง การได้รับยาบางชนิดเช่น ยาขับปัสสาวะ acetazolamid ที่มีผลในการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ carbonic anhydrase เป็นต้น ส่วนปัจจัยที่เพิ่มซีเทรตได้ในปัสสาวะคือ ภาวะมีด่างเพิ่ม วิตามินดี หรือสารไตรคาร์บอกซิลेटที่เป็นสารตัวกลางของวัฏจักรเครบส์เพิ่มขึ้น รวมทั้งการได้รับสารที่มีฤทธิ์ยับยั้งเมแทบอลิซึมของซีเทรตในไมโทคอนเดรีย เช่น fluorocitate และ melanoate เป็นต้น กลไกในการลดสารซีเทรตในปัสสาวะของแต่ละปัจจัยที่สำคัญมีดังนี้

1. ภาวะกรดที่มีต่อเมแทบอลิซึมของซีเทรต

การเปลี่ยนแปลง pH หรือ กรด-ด่าง ที่ร่างกายพบว่ามีผลอย่างเด่นชัดต่อปริมาณการขับทิ้งสารซีเทรตออกมาในปัสสาวะ โดยเป็นที่รู้ทราบกันมานานแล้วว่า ภาวะด่างเพิ่มขึ้นจากเมแทบอลิซึม จะส่งผลให้มีอัตราการขับทิ้งของสารซีเทรตออกมาในปัสสาวะเพิ่มขึ้น เช่น เมื่อให้สารโซเดียมไบคาร์บอเนตเพื่อทำให้เกิดภาวะด่างเพิ่มขึ้นจะส่งผลให้มีการขับทิ้งสารซีเทรตออกมาในปัสสาวะสูงขึ้น ในทันที โดยพบว่าอาจสูงกว่าเดิมได้ถึง 10 เท่า ในขณะที่หากทำให้เกิดภาวะเป็นกรดเพิ่มขึ้นจากเมแทบอลิซึมจากเหตุการณ์ต่างๆ จะส่งผลให้ไปลดอัตราการขับทิ้งของซีเทรตออกมาในปัสสาวะ โดยที่อัตราการขนส่งซีเทรตเข้าสู่เซลล์หลอดฝอยไตจะเพิ่มสูงขึ้น ทั้งทางด้าน BBM และด้าน BLM รวมถึงพบว่าเมแทบอลิซึมของซีเทรตภายในเซลล์สูงมากขึ้นอย่างเห็นได้ชัด เมื่อเซลล์อยู่ในภาวะเซลล์เป็นกรดเพิ่มขึ้นจะทำให้ภาวะซีเทรตในปัสสาวะลดลงและมีผลกระตุ้นอันตรกิริยาของเอนไซม์ citrate lyase (CL) ที่ใช้สลายซีเทรตในไซโทพลาสซึม สำหรับกลไกการเปลี่ยนแปลงระดับความเป็นกรดด่างในปัสสาวะ มีดังนี้

1.1 เพิ่มอัตราการดูดกลับของเซลล์หลอดฝอยไต

1.2 เพิ่มการใช้หรือออกซิไดส์ ซีเทรต

1.3 ยับยั้งอัตราการสังเคราะห์ซิทเรต

2. ภาวะพร่องโพแทสเซียม

ภาวะพร่องโพแทสเซียมเป็นปัจจัยสำคัญอันหนึ่ง ที่มีผลทำให้เกิดภาวะปัสสาวะมีซิทเรตน้อย เนื่องจากภาวะพร่องโพแทสเซียมทำให้ภาวะมีกรดเพิ่มในเซลล์ (Intracellular acidosis) ซึ่งกระบวนการที่ภาวะพร่องโพแทสเซียมก่อให้เกิดภาวะซิทเรตต่ำมีดังนี้

- 2.1 เซลล์มีกรดเพิ่ม
- 2.2 เซลล์กระตุ้นการขนส่งซิทเรตเข้าไมโทคอนเดรีย
- 2.3 เพิ่มเมแทบอลิซึมของซิทเรต
- 2.4 ซิทเรตในปัสสาวะจะถูกดูดซึมกลับ
- 2.5 การขับออกของซิทเรตออกมาน้อยลง

3. ผลของสารตัวอื่นในวัฏจักรเครบส์

สารอื่นๆในวัฏจักรเครบส์พบว่า มีอิทธิพลต่อเมแทบอลิซึมของซิทเรตในไตด้วย Barac-Nieto M. ได้ทำการทดลองฉีดสารมาเลต ซักซิเนต และฟูมาเรต ซึ่งเป็นสารอื่นในวัฏจักรเครบส์ ปรากฏว่า ไตจะใช้สารเหล่านี้นำไปสังเคราะห์เป็นซิทเรตเพิ่มขึ้น ซึ่งทำให้ซิทเรตภายในเซลล์เพิ่มขึ้นและไปยับยั้งการดูดซึมซิทเรตกลับเข้าสู่เซลล์ ทำให้มีการขับออกของซิทเรตเพิ่มขึ้นในปัสสาวะ (38)

4. ผลของฮอร์โมนและวิตามิน

การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างซิทเรตและวิตามินดี พบว่าเมื่อให้วิตามินดีในหนูทดลอง พบว่าอัตราการออกซิไดส์หรือการใช้ซิทเรตของเซลล์จะลดลง ทำให้ความเข้มข้นของซิทเรตในไตเพิ่มสูงขึ้น นั่นคือจะส่งผลให้มีซิทเรตขับทิ้งออกมาในปัสสาวะมากขึ้นในที่สุดหรือแม้แต่การเติมวิตามินดีลงไปในสารละลายตัวกลางที่มีไมโทคอนเดรีย การเพิ่มวิตามินดีก็จะยับยั้งการออกซิไดส์ซิทเรตของไมโทคอนเดรียด้วยเช่นกัน

5. ผลของอาหารและเครื่องดื่ม

สำหรับปัจจัยด้านอื่นๆที่มีผลต่อการขับทิ้งซิทเรตในปัสสาวะได้แก่ ชนิดของอาหารที่รับประทาน ถ้าอาหารมีลักษณะเป็นการไปเพิ่มค่า เช่น น้ำแร่ที่มีไบคาร์บอเนตมากกว่า 1500 มิลลิกรัมต่อลิตร หรือน้ำส้ม ผลที่ได้รับจะคล้ายกับเมื่อเราได้รับยาโพแทสเซียมซิทเรต คือ ทำให้มีซิทเรตเพิ่มขึ้นในปัสสาวะ จากการศึกษาของ Pak CY และคณะ พบว่าเมื่อให้อาสาสมัครดื่มน้ำส้ม 1 ลิตร พบว่า

สามารถเพิ่มระดับ pH และ ซิเทรตได้ (39) การศึกษาของ Seltzer M และคณะพบว่าน้ำมะนาวซึ่งมีซิเทรตสูงกว่าน้ำส้มถึง 5 เท่าด้วยกัน เมื่อได้รับประทานแล้วจะสามารถเพิ่มซิเทรตในปัสสาวะได้สูงถึง 2 เท่า (14)

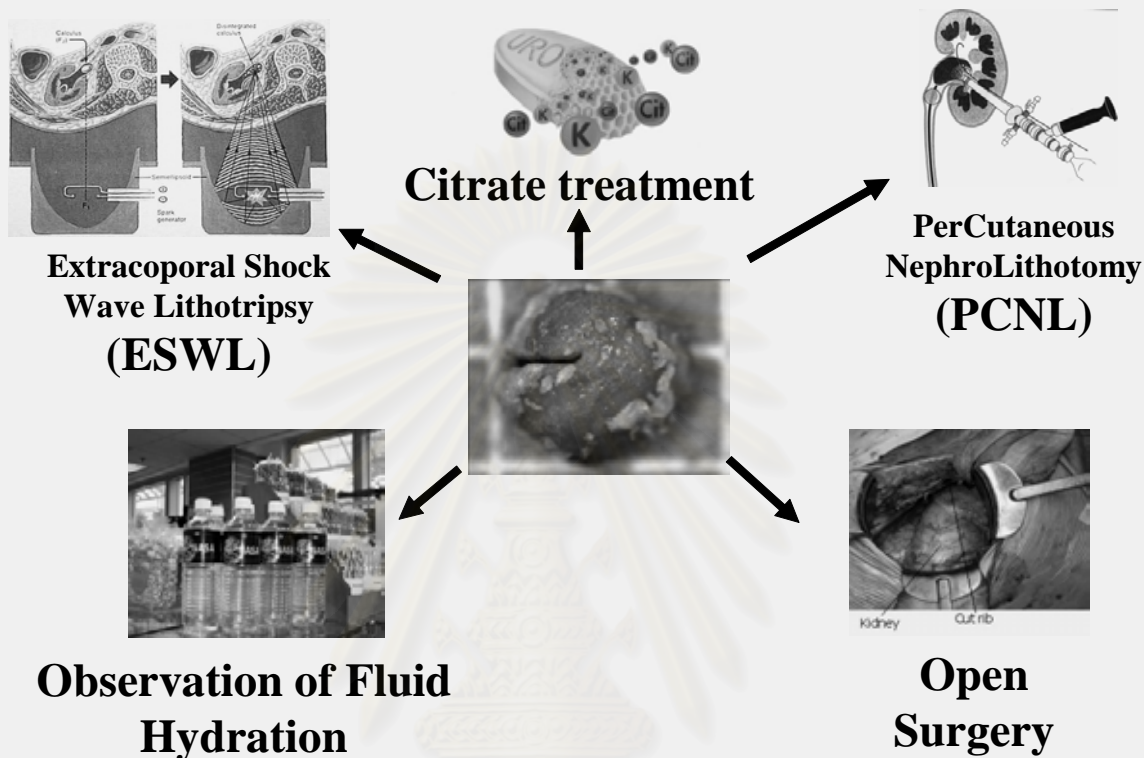
ซิเทรตมีความสำคัญต่อการป้องกันการเกิดนิ่วมาก จากการศึกษาที่ซิเทรตเป็นตัวช่วยยับยั้งการเกิดนิ่วในขั้นตอนต่างๆ คนที่มีซิเทรตต่ำในปัสสาวะจึงมีความเสี่ยงที่จะเกิดนิ่วชนิดมีองค์ประกอบเกลือแคลเซียมได้ง่ายและจากความจริงต่างๆที่ได้เสนอมานี้ จึงเป็นที่ยอมรับว่าภาวะปัสสาวะมีซิเทรตน้อยคือ ปัจจัยเสี่ยงสำคัญอันหนึ่งของโรคนิ่ว

การรักษาโรคนิ่วไต

การรักษาโรคนิ่วไตทำได้หลายวิธี ซึ่งมีทั้งวิธีสลายที่เป็น Invasive และ Non-invasive ดังแสดงในรูปที่ 7 รวมถึงการรักษาด้วยยากลุ่มโพแทสเซียมซิเทรต โพแทสเซียมแมกนีเซียมซิเทรตและแนะนำให้ดื่มน้ำ ทั้งนี้การวิเคราะห์องค์ประกอบของก้อนนิ่วเป็นสิ่งจำเป็นอย่างยิ่งเพื่อจะได้ทราบปัจจัยในตัวผู้ป่วยที่สมควรได้รับการแก้ไขเพื่อให้มีระดับของสารก่อนิ่วลดลง เพื่อเป็นการป้องกันการเกิดนิ่วซ้ำอีกทางหนึ่ง อย่างไรก็ตามการรักษาด้วยวิธี Non-invasive เป็นที่นิยมอย่างมากในปัจจุบันเนื่องจากเป็นวิธีที่ผู้ป่วยไม่เจ็บตัว ผลข้างเคียงกับการทำงานของไตน้อย และสามารถรักษาได้ง่ายสำหรับวิธีที่นิยมมากในปัจจุบันได้แก่ Extracoporal Shockwave Lithotripsy (ESWL) (2) และการรักษาด้วยสารประกอบเกลือซิเทรตในรูปแบบต่างๆ (8-10, 28) รวมถึงการรับประทานน้ำในปริมาณมากเพื่อลดภาวะอิ่มตัวยิ่งยวดของสารในปัสสาวะ

วิธีการรักษาด้วย ESWL เป็นที่นิยมในปัจจุบัน แต่อย่างไรก็ตามการรักษาในขั้นหัตถการ หรือการรักษาด้วยการสลายนิ่วนั้นไม่สามารถจะกำจัดปัญหาได้อย่างถาวร จากการศึกษาของ นพ.ทศพล ศศิวงส์ภักดี และคณะพบว่าผู้ป่วยนิ่วไตที่ผ่านการรักษาด้วยวิธี ESWL มีความเสี่ยงต่อการเกิดนิ่วซ้ำร้อยละ 13, และ 25 หลังการสลายเป็นระยะเวลา 2 ปี และ 3 ปี ตามลำดับ (3) ดังนั้นการรักษาที่ได้รับการสนับสนุนควบคู่กันที่ที่ได้รับการรักษาด้วย ESWL คือการเพิ่มปริมาณน้ำและการเสริมสารยับยั้งนิ่วในกลุ่มโพแทสเซียมซิเทรต โพแทสเซียมแมกนีเซียมซิเทรตเป็นต้น

STONE CLINICAL TREATMENTS



รูปที่ 7 แสดงวิธีการรักษานิ่วไตวิธีต่างๆทั้งแบบที่เป็นแบบรุกราน (Invasive) และแบบไม่รุกราน (Non-invasive) ต่อร่างกายผู้ป่วย

บทบาทของซิเตรตกับการป้องกันการเกิดผลึกและนิ่วไต

ซิเตรตเป็นสารที่พบมากใน ผลไม้รสเปรี้ยวเช่น มะนาว ส้ม เกรปฟรุ้ต ซึ่งซิเตรตมีบทบาทอย่างยิ่งในการป้องกันการเกิดนิ่วซ้ำ Cicerello E ได้ศึกษาและสรุปบทบาทของซิเตรตในการป้องกันการโตของก้อนนิ่วแคลเซียมที่เหลื่ออยู่จากการสลายนิ่ว โดยบทบาทของซิเตรตในการป้องกันคือ ลดความอึดตัววอดยั้งของ แคลเซียมออกซาเลตโดยเข้าจับกับแคลเซียมในรูปแคลเซียมซิเตรตซึ่งละลายน้ำได้ง่าย อีกทั้งยับยั้งการเพิ่มปริมาณผลึก รวมถึงยับยั้งการจับเป็นก้อนของนิ่ว (28) จากการรายงานของกลุ่มวิจัย 3 กลุ่มอันได้แก่ ศ.ปิยะรัตน์ โตสุโขวงศ์และคณะ รายงานผลการรักษาผู้ป่วยโรคนิ่วไต Huangและคณะ รายงานการทดลองในเซลล์ที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดผลึกออกซาเลตด้วย 0.75% เอทิลีนไกลคอล และ Chow และคณะ รายงานการศึกษาแบบ in vitro ในเศษนิ่วด้วยวิธี stone farm พบว่าผลสรุปจากทั้ง 3 ผลงานวิจัยมีความสอดคล้องกันว่าซิเตรตมีผลต่อการป้องกันนิ่วไต ทั้งทางด้านภาวะ

เครียดจากออกซิเดชัน การเติบโตของก้อนเนื้อและการรวมตัวของผลึก, การเกิดการตายของเซลล์แบบ Apoptosis และการแสดงออกของโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการเหนี่ยวนำให้เกิดเนื้อ เป็นต้น (7, 11-12, 21, 49)

จากการวิเคราะห์ขององค์การเกษตรแห่งสหรัฐอเมริกา (USDA) พบว่ามะนาวมีปริมาณของ โพลีแซคคาไรด์ 109 มิลลิกรัมต่อ 100 กรัมมะนาวดิบ นอกจากนี้ในมะนาวยังประกอบด้วยสารต้านอนุมูลอิสระและสารต้านการเกิดเนื้อ เช่น วิตามินอี วิตามินซี เบตาแคโรทีน วิตามินบี6 และแมกนีเซียม ซึ่งเป็นสิ่งที่ไม่สามารถพบได้ในสารโพลีแซคคาไรด์ที่ใช้ในการรักษาโดยทั่วไป (รายละเอียดโปรดดูที่ ภาคผนวก ง) และจากการศึกษาของ Seltzer MA นั้นได้เปรียบเทียบข้อมูลระหว่างผลไม้ที่มีฤทธิ์มาก จำนวน 5 ชนิดและพบว่า มะนาวมีปริมาณสารซีเทรตมากกว่าส้มถึง 5 เท่า และหากเปรียบเทียบการให้รับประทานน้ำส้มเป็นตัวแทนการเสริมด้วยโพลีแซคคาไรด์ (26) นั้นกับน้ำมะนาวจะพบว่า การรับประทานน้ำมะนาวมีผลทำให้ออกซาเลตลดลงเล็กน้อย เพิ่มซีเทรตอย่างมีนัยสำคัญแต่ไม่เพิ่มระดับแคลเซียมในปัสสาวะ (14) ในขณะที่การรับประทานน้ำส้มจะสามารถลดปริมาณแคลเซียม เพิ่มปริมาณซีเทรต และเพิ่มความแตกต่างให้กับปัสสาวะ อย่างไรก็ตามการรับประทานน้ำส้มทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของออกซาเลต เนื่องจากน้ำส้มมีวิตามินซีซึ่งเป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์ออกซาเลตสูง จึงไม่เหมาะสมกับการนำมาใช้เพื่อลดค่าความอิมมิตีวียวคของนิ่วชนิดแคลเซียมออกซาเลต

สารต้านอนุมูลอิสระและการรักษาสุขภาพท่อนไต

เป็นที่ทราบทั่วกันว่านิ่วแคลเซียมออกซาเลตและสารออกซาเลตเป็นพิษต่อร่างกายและเซลล์ท่อนไต จากรูปที่ 4 เมื่อเปรียบเทียบลักษณะการเกิดผลึกและนิ่วในไต Itoh Y และคณะ ได้ให้ความเห็นเกี่ยวกับการเกิดนิ่วว่า โรคนี้วไตนั้นคล้ายคลึงกับกระบวนการโรคหัวใจและหลอดเลือดอย่างมาก ทั้งทางด้านกระบวนการเกิด การมีแคลเซียมมาจับ องค์ประกอบ และระบาดวิทยา สำหรับองค์ประกอบที่คล้ายคลึงกันได้แก่ แคลเซียม ฟอสเฟต ออสติโอพอนติน (OPN) โปรตีนเมทริกซ์ และการเคลื่อนตัวไปจับกินก่อนอุดตันโดยเม็ดเลือดขาวชนิดจับกิน (Macrophage chemotaxis)(22) ซึ่งโรคทั้งสองนี้เกี่ยวข้องกับปฏิกิริยาร่วมของกลุ่มอนุมูลของออกซิเจนอิสระชนิดว่องไว (Reactive oxygen species) จากทั้งในและนอกร่างกาย(41) ซึ่งหลักฐานความเชื่อที่เกี่ยวข้องกับทฤษฎีอนุมูลอิสระและความเครียดจากออกซิเดชันในผู้ป่วยโรคนี้วไต ได้ถูกนำเสนอโดย Anuradha CN และ Selvam R ในปีค.ศ. 1989 พบว่าผู้ป่วยโรคนี้วไตมีการเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมีอย่างหลากหลาย ทั้งการมีเอนไซม์จำนวนมากกว่าคนปกติปรากฏอยู่ในซีรัมเช่น เอนไซม์ aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, phosphomonoesterase, lactate dehydrogenase, acetyl cholinesterase, และ copper oxidase ยิ่งไปกว่านั้น เอนไซม์ที่พบเด่นชัดคือ LDH ซึ่งมีอันตรกิริยาเพิ่มขึ้นทั้ง 2 ไอโซเอนไซม์ ซึ่งเป็นสัญลักษณ์ที่บ่งบอกถึงการเกิดและการยับยั้งกระบวนการเพอร์ออกซิเดชันของลิพิดและการส่งเสริมการเพอร์ออกซิเดชันใน

เม็ดเลือดแดงของผู้ป่วยนี้ว่าไต(42) นอกจากนี้ Huang HS และคณะ ได้ทำการศึกษาปฏิกิริยาระหว่าง เซลล์และภาวะเครียดจากออกซิเดชัน พบว่าเมื่อเกิดผลึกแคลเซียมออกซาเลตในจานเพาะเชื้อ จะสามารถตรวจพบความเครียดจากออกซิเดชันสูงมาก(7) ด้วยรายงานเหล่านี้ จึงได้มีคณะผู้ทำทดลอง จำนวนมาก ได้จัดทำโครงการวิจัยต่างๆ ถึงบทบาทของสารต้านอนุมูลอิสระกับนี้ว่าไต ดังเช่น ศ.นพ. เกรียง ตั้งสง่าและคณะ ได้ศึกษาเกี่ยวกับการเสริมการรักษาโรคนิ่วไตในผู้ป่วยด้วยสารโพแทสเซียม แมกนีเซียมซีเทรตพร้อมด้วยวิตามินซีและวิตามินอี พบว่าวิตามินอีมีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญกับการลดลงของสารมาลอนไดอัลดีไฮด์ (Malondialdehyde, MDA) ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ของการเพอร์ออกซิเดชันของลิพิดทั้งในปัสสาวะและเลือด และยังพบว่าการทำงานของเซลล์บุท่อไต และระบบเนฟรอนมีการพัฒนาขึ้นภายหลังการเสริมด้วยสารโพแทสเซียมแมกนีเซียมซีเทรต พร้อมด้วยวิตามินซีและวิตามินอี(11) ซึ่งสารต้านอนุมูลอิสระสามารถพบได้ในธรรมชาติโดยเฉพาะอย่างยิ่งในผักและผลไม้ และมีส่วนช่วยในการป้องกันการถูกทำลายโดยอนุมูลอิสระของเซลล์ได้



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

ประชากรกลุ่มตัวอย่าง

กลุ่มตัวอย่างในการวิจัยเป็นผู้ป่วยนิ้วไตชายและหญิงที่เข้ารับการรักษา ณ แผนกศัลยกรรมระบบทางเดินปัสสาวะ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่มีนิ้วไตขนาดไม่ใหญ่ไปกว่า 7 มม. หรือพบปัสสาวะเป็นเม็ดทราย และมีองค์ประกอบของนิ้วเป็นแคลเซียมออกซาเลต รวมถึงสมัครใจเข้าร่วมโครงการ ลักษณะทั่วไปของประชากร กลุ่มตัวอย่างที่คัดผ่านการตรวจกรองมีทั้งหมดจำนวน 36 ราย เป็นชายจำนวน 22 ราย เป็นหญิงจำนวน 14 ราย แบ่งกลุ่มตัวอย่างออกเป็น 3 กลุ่มย่อยได้แก่ กลุ่มที่ 1 รับประทานสารมะนาวผง เป็นระยะเวลา 3 เดือน กลุ่มที่ 2 รับประทานสารโพแทสเซียมซิเตรต เป็นระยะเวลา 3 เดือน และ กลุ่มที่ 3 รับประทานยาหลอกซึ่งทำมาจากน้ำตาลแลคโทส เป็นระยะเวลา 3 เดือน กลุ่มตัวอย่างทุกคนได้ลงนามยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยแล้ว

สารเสริมเพื่อยับยั้งการเกิดนิ้วไต

ผู้ป่วยโรคนิ้วไตที่เข้าร่วมโครงการแต่ละรายจะได้รับสารเสริมเพื่อรับประทานเป็นเวลา 3 เดือน วันละ 1 ชอง รวม 90 ชอง โดยแบ่งออกเป็น สารทั้งหมด 3 ชนิดได้แก่ 1) มะนาวผง (วิธีทำคั่วที่ภาคผนวก ข) ซึ่งผลิตขึ้นโดยความร่วมมือของมหาวิทยาลัยเทคโนโลยีพระจอมเกล้าธนบุรี โดยทำบรรจุซองซึ่งในแต่ละรอบการผลิตจะปรับปริมาณสารโพแทสเซียมและซิเตรตในมะนาวผงก่อนการบรรจุให้มีค่าเท่ากับ 21 มิลลิอิกวิวาเลนซ์ และ 63 มิลลิอิกวิวาเลนซ์ตามลำดับ หลังจากการผลิตเก็บรักษาไว้ในที่เย็นหรือตู้เย็น เพื่อรักษาคุณภาพของมะนาวผง 2) สารโพแทสเซียมซิเตรต เป็นสารที่ใช้ในการรักษาปัจจุบัน บรรจุซอง ลักษณะเป็นผงสีขาวซึ่งมีองค์ประกอบของโพแทสเซียมและซิเตรตที่ 21 มิลลิอิกวิวาเลนซ์ และ 63 มิลลิอิกวิวาเลนซ์ ตามลำดับ การเก็บรักษาเช่นเดียวกับมะนาวผง 3) สารยาหลอก (Placebo) ผลิตบรรจุซองโดยภายในบรรจุน้ำตาลแลคโทสร้อยละ 100 ซึ่งน้ำตาลแลคโทสไม่มีผลรบกวนต่อการทำงานของร่างกายหรือปัจจัยต่างๆในปัสสาวะ(51)

การรับประทานสารเสริม ผู้เข้าร่วมโครงการจะได้รับการชี้แจงถึงการรับประทานสารเสริม เพื่อให้เป็นมาตรฐานเดียวกัน โดยผู้วิจัยได้กำหนดวิธีการรับประทานขึ้นดังนี้

1. รับประทานสารเสริมหลังอาหารเย็น หรือควบคู่ไปพร้อมอาหารเย็น
2. รับประทานโดยเติมน้ำประมาณ 250 มิลลิลิตร(1 แก้ว) แล้วผสมสารลงไป คนให้เข้ากันและดื่ม
3. รับประทานน้ำตามอีก 1 – 2 แก้ว
4. ซองบรรจุสารเสริมที่เหลือควรเก็บไว้ในที่เย็นหรือตู้เย็น

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

1. อุปกรณ์และเครื่องมือ
 1. UV-Visible light spectrophotometer
 2. Water Bath
 3. pH Meter ORION Research Expandible ion analyzer EA290
 4. Refractometer
 5. Autopipette ขนาด 20,200 และ 500 μL and Tips
 6. Atomic Absorption
 7. Centrifuge
 8. Pipettes (Transfer pipettes and Pasteur's pipettes)
 9. Deep freezer
 10. Fume Hood
 11. เครื่องแก้ว (Glassware)
 12. Venipuncture Set (หัวเข็มหมายเลข 21 หรือ 24, กระบอกฉีดยา, สายยางรัดต้นแขน, สำลี, สำลีแอลกอฮอล์, พลาสติกปิดแผล, Heparin Tube)
 13. Labels and stationary
 14. Balance (Both Electrical and classical)
 15. Refrigerator
 16. Vortex Mixer
 17. 24 Hr. Urine Containers with small containers

18. Cuvettes (Plastic and Quartz)
19. Protective and Sanitary Items (Disinfectants, Gloves, Mask, Toilet papers, Soap or hand washers)
20. Digital Timer
21. Capillary electrophoresis (Agilent Technology™)

2. สารเคมี

1. Phosphate Buffer Saline
2. Laboratory Grade Ethanol (95%)
3. Sodium Oxalate
4. Chloroform
5. Nicotinamide Adenine Dinucleotide, reduced form (NADH)
6. Lactate Dehydrogenase (LDH)
7. Citrate lyase enzyme
8. Glycine-Glycine buffer
9. Oxalic Acid
10. N-Acetyl-Glucosaminidase Substrate
11. Sodium Chloride
12. AMP buffer
13. Coomassie Brilliant Blue
14. Acid Reagent
15. Calcium Chloride
16. Thymol Crystals
17. Hydrochloric Acid
18. Bovine Serum Albumin
19. 1,3 diethyl thiobarbituric acid

การเก็บรวบรวมข้อมูล

1. รวบรวมประวัติผู้ป่วยโรคนี้ได้จากทะเบียนประวัติผู้ป่วย ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เพื่อประกาศประชาสัมพันธ์ให้ผู้ป่วยเข้าร่วมศึกษาวิจัย
2. ผู้เข้าร่วมโครงการศึกษาวิจัย จะได้รับการอธิบายให้ทราบถึงวัตถุประสงค์ รายละเอียดของโครงการศึกษาวิจัย โดยศัลยแพทย์ทางเดินปัสสาวะที่มีส่วนในการตรวจรักษาผู้ป่วยผู้เข้าร่วมโครงการศึกษาวิจัยนั้น โดยตรง หรือโดยผู้ทำวิจัย
3. แพทย์ผู้ไม่ได้ทำการตรวจรักษาโดยตรง คัดกรองผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยจากการตรวจทางรังสีวิทยา ณ ตำแหน่งไต กรวยไต และกระเพาะปัสสาวะ (KUB)
4. หากผู้เข้าร่วมโครงการตรงกับเกณฑ์การรับเข้า (Inclusion Criteria) ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยจะได้รับการตรวจกรอง (Urolithiasis Screening Examination) และได้รับการชี้แจงรายละเอียดเกี่ยวกับโครงการในทุกด้านรวมถึง ความเสี่ยงที่อาจมี เช่นการเจาะเลือด เป็นต้น พร้อมลงนามในใบยินยอมในการเข้าร่วมโครงการศึกษาวิจัยตามความสมัครใจของผู้เข้าร่วมโครงการศึกษาวิจัย
5. ผู้ทำวิจัยทำการซักประวัติและเก็บข้อมูลที่เกี่ยวข้องเพื่อประกอบการพิจารณาตามเกณฑ์
6. การเก็บเลือดจะทำโดยแพทย์ นักเทคนิคการแพทย์ หรือพยาบาล ผู้มีใบประกอบวิชาชีพเวชกรรม ใบประกอบโรคศิลปะสาขาเทคนิคการแพทย์ หรือ ใบประกอบวิชาชีพพยาบาลตามลำดับ
7. ผู้เข้าร่วมโครงการจะได้รับสารเสริมเพื่อป้องกันนิ่วหมายเลขละ 1 คน จำนวน 90 ซอง เพื่อเข้าร่วมโครงการ ซึ่งการแจกจ่ายสารนี้ ผู้ทำวิจัยเป็นผู้ที่ทราบว่าสารเสริมที่แต่ละอันนั้นว่าผู้ใดได้รับสารเสริมอะไร แต่เพียงผู้เดียว โดยแพทย์ผู้ดูแลโครงการจะเป็นผู้ส่งยาให้โดยที่ไม่ทราบว่า เป็นสารประเภทใด (Double blinded method)

การดำเนินการวิเคราะห์สิ่งส่งตรวจ

การเก็บสิ่งส่งตรวจ

1. นำเลือดผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการที่ได้จากการเจาะโดยแพทย์ นักเทคนิคการแพทย์ หรือพยาบาล ผู้มีใบประกอบวิชาชีพเวชกรรม ใบประกอบโรคศิลปะสาขาเทคนิคการแพทย์ หรือ ใบประกอบวิชาชีพพยาบาลตามลำดับ นำส่งห้องปฏิบัติการทางชีวเคมี ณ ชั้น 3 อาคารศิริวิทยา เพื่อแยกส่วนประกอบของเลือด และทำการตรวจสอบต่อไป
2. นำปัสสาวะ 24 ชั่วโมงที่เก็บได้โดยใช้ thymol เป็นสารป้องกันการบูดเน่า วัดค่าความเป็นกรด่างและส่งห้องปฏิบัติการเพื่อทำการส่งไปตรวจต่อไป

การวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ

1. การวิเคราะห์ปริมาณครีเอตินีนในพลาสมาและปัสสาวะ

การวิเคราะห์ครีเอตินีนในพลาสมาและปัสสาวะใช้หลักการของ Jaffe (43) ซึ่งเป็น modified Picric acid method โดยใช้ปัสสาวะเจือจาง 200 เท่าทำปฏิกิริยากับ 1.4N NaOH และ 0.04 M Picric acid นำไปวัดค่าที่ Abs ที่ 520 นาโนเมตร เทียบกับค่าครีเอตินีนมาตรฐานที่ทราบค่า

2. การวิเคราะห์สารอิเล็กโตรลิต์ในพลาสมาและปัสสาวะ

เมื่อปั่นแยกพลาสมาออกจากเลือดครบแล้ว นำพลาสมาส่งห้องปฏิบัติการ หน่วยโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยเพื่อทำการตรวจหาสารอิเล็กโตรลิต์ด้วยวิธี Atomic Absorption สำหรับปัสสาวะจะใช้ปัสสาวะ 24 ชั่วโมง ที่แบ่งไว้ทำการวิเคราะห์เช่นกัน

3. การวิเคราะห์ปริมาณออกซาเลตในปัสสาวะ

นำปัสสาวะ 24 ชั่วโมงที่วัดความเป็นกรดค้างแล้ว มาปรับให้ได้ระดับ pH <2.0 ด้วยกรดไฮโดรคลอริก 6 N แล้วนำไปเจือจาง 200 เท่า นำไปทำการวิเคราะห์หาปริมาณออกซาเลตด้วยเครื่อง Capillary Electrophoresis (Agilent Technology™) เทียบกับสารมาตรฐานออกซาเลตที่ทราบค่า ณ มหาวิทยาลัยริวิว จังหวัดโอกินาว่า ประเทศญี่ปุ่น โดยความร่วมมือระหว่างหน่วยวิจัยทางชีวเคมีและโรคทางเมแทบอลิก ภาควิชาชีวเคมีคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และภาควิชาศัลยศาสตร์ระบบทางเดินปัสสาวะ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยริวิว

4. การวิเคราะห์กรดยูริกในปัสสาวะ

โดยหลักการของ Caraway โดยวิธี Phosphotungstate ซึ่งทำการส่งตรวจ ณ หน่วยโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์

4.1 การวิเคราะห์หาปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ

ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ สามารถตรวจได้โดยวิธี Coomassie Brilliant Blue (CBB) เมื่อสี CBB จับกับโปรตีนแล้วจะเพิ่มค่าการดูดกลืนแสงจาก 465 นาโนเมตร เป็น 595 นาโนเมตร เทียบกับโปรตีน (Bovine Serum Albumin, BSA) มาตรฐานที่ทราบค่า

4.2 การคำนวณดัชนีการขับถ่ายครีเอตินีน

ปริมาณครีเอตินีนในปัสสาวะ ปริมาตรปัสสาวะและในเลือดจะนำมาคำนวณ ตามสมการด้านล่างเพื่อดูการทำงานของไต

$$\text{Creatinine Clearance} = \frac{U_{cr}}{P_{cr}} \times \frac{\text{Vol}}{24 \times 60} \text{ ml/min}$$

4.3 การคำนวณค่าการขับแมกนีเซียม

ค่าการขับแมกนีเซียมหรือ Fractional Excretion of Magnesium (FE Mg) คำนวณได้โดยสมการด้านล่างโดย P คือปริมาณในพลาสมาและ U คือปริมาณในปัสสาวะ 24 ชั่วโมง ตามลำดับของสารแต่ละชนิด เพื่อดูการทำงานของไต $FE\ Mg = \frac{U / P_{Mg}}{U / P_{Cr}} \times 100\ %$

4.4 การวิเคราะห์อันตรกิริยาของเอนไซม์ N-acetyl glucosaminidase (U-NAG)

นำปัสสาวะ 24 ชั่วโมงมาทำการหาอันตรกิริยาของเอนไซม์โดยวิธี Spectrophotometer ของ Horak และคณะ (1981) (44) โดยนำปัสสาวะ มาทำปฏิกิริยากับ 0.9% NaCl และ NAG substrate นำไปอุ่นที่ 37 องศาเซลเซียส 15 นาทีและวัดค่าการดูดกลืนแสงที่ 410 นาโนเมตร

4.5 การวิเคราะห์แคลเซียม ฟอสเฟตและ แมกนีเซียมในพลาสมาและปัสสาวะ

เมื่อปั่นแยกพลาสมาออกจากเลือดครบแล้ว นำพลาสมาส่งห้องปฏิบัติการ หน่วยโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยเพื่อทำการตรวจหาสารอิเล็กโตรไลต์ด้วยวิธี Atomic Absorption สำหรับปัสสาวะจะใช้ปัสสาวะ 24 ชั่วโมง ที่แบ่งไว้ทำการวิเคราะห์เช่นกัน

4.6 การวิเคราะห์ความเป็นกรดต่างในปัสสาวะ

นำปัสสาวะ 24 ชั่วโมงมาวัดค่าความเป็นกรดต่างด้วยเครื่องวัด pH meter (Expandible ion analyzer ORION Research™)

4.7 การวิเคราะห์ซีเทรตในปัสสาวะ

นำปัสสาวะ 24 ชั่วโมงมาทำปฏิกิริยาเพื่อหาซีเทรตในปัสสาวะโดยวิธี New Citrate Lyase ของ Petrarulo M และคณะ (1995)

4.8 การวิเคราะห์ค่าความต้านทานออกซาเลตในการเกิดผลึกในปัสสาวะ

นำปัสสาวะ 24 ชั่วโมงจำนวน 30 มิลลิลิตร มาปรับค่าความเป็นกรดต่างด้วย 6N HCl หรือ 6N NaOH ให้มีค่า pH ที่ 6.4 แล้วทำตามวิธีของ Nicar MJ และคณะ (1983) ซึ่งนำเอาปัสสาวะ 24 ชั่วโมงที่ปรับค่าแล้วมาเติมสาร Sodium Oxalate ที่ค่าความเข้มข้นต่างๆ และผสมคลอโรฟอร์มประมาณ 40 ไมโครลิตร อุ่นที่ 37 องศาเซลเซียสเป็นระยะเวลา 3 ชั่วโมง สังเกตความขุ่นของปัสสาวะและรายงานผลเป็นค่าความเข้มข้นสูงสุดที่สามารถรับสาร sodium oxalate ได้

4.9 การวิเคราะห์MDAในพลาสมาและปัสสาวะ (Plasma and urinary MDA)

นำพลาสมาและปัสสาวะ 24 ชั่วโมงมาตกตะกอนด้วยเอทานอลแล้วนำส่วนน้ำใสมาทำปฏิกิริยากับ Thiobarbituric Acid, Butylhydroxytoluene, Ferric Chloride ตามหลักการ spectrophotometry ทำให้เกิดเป็นสีที่สามารถวัดได้ที่ 532 นาโนเมตร ตามวิธีของ Marshall PJ (1985)

4.10 การวิเคราะห์กลูตาไธโอนในเม็ดเลือดแดง (Red Blood Cell Glutathione, R-GSH)
นำเม็ดเลือดแดงที่แยกแล้วมาปั่นล้างให้สะอาด นำเม็ดเลือดแดงไปกระทำตามวิธีของ Inal TC (1996)

การวิเคราะห์ข้อมูล

การเปรียบเทียบ ค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ของค่าปัจจัยเสี่ยงต่างๆ ทั้งในเลือด
ปัสสาวะ ระหว่างกลุ่ม ความสัมพันธ์ระหว่างกลุ่มย่อย และค่าทำนายสำคัญใช้ Paired *t* test แสดงความ
แตกต่างระหว่างก่อนการรับประทานยาหรือสารแต่ละกลุ่มและหลังรับประทานยาหรือสารแต่ละ
กลุ่ม และ สหสัมพันธ์การถดถอยเชิงเส้น (Multiple Linear Regression) โดยระดับที่บอกถึงความมี
นัยสำคัญคือ $p < 0.05$ โดยใช้โปรแกรมคำนวณเชิงสถิติ SPSS 11.5 (Chicago, USA) ในการวิเคราะห์



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 4

ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

ผลการวิเคราะห์

กลุ่มประชากร

ภายหลังเสร็จสิ้นโครงการประชากรในกลุ่มที่ 1 จำนวน 12 ราย (ชาย 7 รายและหญิง 5 รายตามลำดับ) ดำเนินโครงการจนถึงสุดระยะโครงการ ขณะที่ประชากรในกลุ่มที่ 2 (ชาย 7 รายและหญิง 5 รายตามลำดับ) มีเพียง 9 ราย (ชาย 6 ราย และหญิง 3 รายตามลำดับ) ที่ดำเนินโครงการจนถึงสุดสิ้นระยะโครงการ และในกลุ่มที่ 3 (ชาย 8 รายและหญิง 4 รายตามลำดับ) มีเพียง 6 ราย (ชาย 3 รายและหญิง 3 รายตามลำดับ) ที่ดำเนินโครงการจนถึงสุดสิ้นระยะโครงการ รวมทั้งสิ้นเมื่อสิ้นสุดโครงการ มีกลุ่มตัวอย่างจำนวน 27 ราย เป็น ชาย 16 ราย หญิง 11 ราย เมื่อแบ่งตามกลุ่ม ได้ 3 กลุ่มดัง ตารางที่ 2

	กลุ่มที่ 1 (มะนาวผง)	กลุ่มที่ 2 (โพแตสเซียมซีเทรต)	กลุ่มที่ 3 (ยาหลอก)	รวม
หญิง	5	3	3	11
ชาย	7	6	3	16
รวม	12	9	6	27
อายุเฉลี่ย (ปี)	45 ± 16	48 ± 10	56 ± 11	

ตารางที่ 2 แสดงจำนวนกลุ่มตัวอย่างจำแนกตามกลุ่มและเพศ

ลักษณะทั่วไปของประชากรก่อนการเสริมด้วยมะนาวผงหรือสารอื่นๆ

ก่อนการเสริมสารป้องกันการเกิดนิ่ว กลุ่มตัวอย่างมีภาวะผิดปกติทางเมแทบอลิกที่สำคัญ ได้แก่ ภาวะซีเทรตในปัสสาวะน้อย ภาวะโพแทสเซียมต่ำในปัสสาวะ และภาวะกรดยูริกสูงในปัสสาวะ ซึ่งมีรายละเอียดดังตารางที่ 3 นี้

	กลุ่มที่ 1 มะนาวผง	กลุ่มที่ 2 โพแทสเซียมซีเทรต	กลุ่มที่ 3 ยาหลอก
จำนวนประชากร	(12)	(9)	(6)
BMI (>25 kg/m ²)	4 (33.33%)	3 (33.33%)	2 (33.33%)
p-Cr (g/dl)	4 (33.33%)	4 (44.44%)	3 (50%)
p-K (mEq/L)	3 (25%)	-	-
U-K (< mEq/day)	7 (58.33%)	2 (22.22%)	4 (66.66%)
U-Mg (mg/day)	3 (25%)	2 (22.22%)	1 (16.66%)
U-Uric acid (>700mg/day)	5(41.66%)	2 (22.22%)	3 (50%)
U-Ca (>200 mg/day)	3 (25%)	4 (44.44%)	-
U-Citrate (<200 mg/day)	10 (83.33%)	8 (88.88%)	6 (100%)
U-Oxalate (>40mg/day)	-	5 (55.55%)	1 (16.66%)
%FE Mg (>2%)	8 (66.66%)	6 (66.66%)	4 (66.66%)
U-NAG	5(41.66%)	2 (22.22%)	3 (50%)

ตารางที่ 3 แสดงค่าความผิดปกติที่พบในกลุ่มตัวอย่างก่อนการเข้าร่วมโครงการ

หลังการให้เสริมสารทั้งสามชนิดในระยะเวลา 3 เดือน พบว่า มีการเปลี่ยนแปลงในแต่ละกลุ่มดังนี้

1. กลุ่มที่ได้รับสารมะนาวผง

พบว่าไม่มีความเปลี่ยนแปลงของค่าชีวเคมีในพลาสมา ทั้งระดับ ครีเอตินีน โซเดียม โพแทสเซียม กลอไรด์ ไบคาร์บอเนต แคลเซียม ฟอสเฟต และแมกนีเซียม

ในปัสสาวะ 24 ชั่วโมง พบว่า ระดับโพแทสเซียมในปัสสาวะเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ($p = 0.011$) ในขณะที่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงในระดับฟอสเฟต แคลเซียม และแมกนีเซียมในปัสสาวะ ไม่ทำให้ค่ากรดยูริกและค่าออกซาเลตลดลงอย่างมีนัยสำคัญ แต่พบซิเตรตสูงขึ้นมากอย่างมีนัยสำคัญ ($p = 0.004$) อย่างไรก็ตามไม่พบความแตกต่างของค่าความต้านทานออกซาเลตในการเกิดผลึกในปัสสาวะ (ตารางที่ 4ก) เช่นเดียวกับดัชนีการขับถ่ายครีเอตินีนและค่าการขับแมกนีเซียม

เมื่อพิจารณาถึงภาวะเอนไซม์ในปัสสาวะ พบว่า ระดับของเอนไซม์ N-acetyl- β -glucosaminidase ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ($p = 0.049$) ซึ่งสอดคล้องกับระดับโปรตีนในปัสสาวะซึ่งมีแนวโน้มโดยรวมลดลง เมื่อพิจารณาผลที่เกี่ยวข้องกับภาวะเครียดจากออกซิเดชัน พบว่าเมื่อรับประทานมะนาวผงเป็นสารเสริมในการป้องกันนิ่วไต ค่าผลิตภัณฑ์ของปฏิกิริยาเพอร์ออกซิเดชันของลิพิด (MDA) มีค่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญทั้งในเลือดและในปัสสาวะ ($p = 0.012$ และ $p = 0.009$ ตามลำดับ) และพบว่าปริมาณของสารต้านอนุมูลอิสระ กลูตาไธโอน (R-GSH) นั้นเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ($p = 0.033$) (ตารางที่ 4ข)

2. กลุ่มที่ได้รับสารโพแทสเซียมซิเตรต

พบว่าระดับสารชีวเคมีในพลาสมาภายหลังได้รับสารโพแทสเซียมซิเตรตไม่เปลี่ยนแปลง เช่นเดียวกัน ทั้งระดับ ครีเอตินีน โซเดียม โพแทสเซียม กลอไรด์ ไบคาร์บอเนต แคลเซียม ฟอสเฟต และแมกนีเซียม

ปริมาตรของปัสสาวะ 24 ชั่วโมงในกลุ่มที่ 2 ไม่เปลี่ยนแปลง ในขณะที่ ค่า pH ของปัสสาวะในกลุ่มนี้สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ($p = 0.012$) อย่างไรก็ตามค่าครีเอตินีน โซเดียม กลอไรด์ และแคลเซียมในปัสสาวะไม่มีการเปลี่ยนแปลง ซึ่งตรงข้ามกับค่าโพแทสเซียมในปัสสาวะที่มีค่าสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ($p = 0.003$) และพบว่าค่าแมกนีเซียม ฟอสเฟต และกรดยูริกในปัสสาวะไม่มี

การเปลี่ยนแปลง แต่ผู้เข้าร่วมโครงการที่ได้รับสาร โปแทสเซียมซิทเรตที่มีภาวะกรดยูริกสูงในปัสสาวะ ก็ยังคงมีระดับกรดยูริกในปัสสาวะที่สูงเหมือนเดิมและมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นในบางรายด้วย เมื่อพิจารณาปริมาณออกซาเลตในปัสสาวะพบว่าเมื่อรับประทานสาร โปแทสเซียมซิทเรต มีแนวโน้มว่าค่าออกซาเลตจะลดลงเล็กน้อยแต่ไม่มีนัยสำคัญ ($p > 0.05$) ขณะที่พบว่าเพิ่มค่าซิทเรตในปัสสาวะอย่างมีนัยสำคัญ ($p = 0.00029$) นอกจากนี้ยังพบว่าค่าความต้านทานออกซาเลตในการเกิดผลึกในปัสสาวะมีค่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งหมายถึงความสามารถในการต้านการก่อผลึกในกลุ่มที่ 2 ลดลง ($p = 0.030$) (ตารางที่ 5ข) ขณะที่ค่าดัชนีการจับถ่าย ครีเอตินีน ค่าการจับแมกนีเซียม เอนไซม์ในปัสสาวะ และระดับโปรตีนในปัสสาวะไม่มีค่าเปลี่ยนแปลง

เมื่อพิจารณาภาวะเครียดจากออกซิเดชันพบว่าในกลุ่มที่ 2 นี้ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของผลผลิตของปฏิกิริยาเพอร์ออกซิเดชันของลิพิดในรูป MDA ทั้งในเลือดและปัสสาวะ และพบว่าสารต้านอนุมูลอิสระ R-GSH กลับมีค่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ($p = 0.0094$) (ตารางที่ 5ข)

3. กลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบประคับประคองพร้อมด้วยการรับประทานยาหลอก (แลกโทส)

พบว่าระดับพลาสมาครีเอตินีน โซเดียม โปแทสเซียม คลอไรด์ ไบคาร์บอเนต แคลเซียม ฟอสเฟต และแมกนีเซียมไม่เปลี่ยนแปลงภายหลังการรักษาแบบประคับประคองพร้อมด้วยการรับประทานยาหลอก

เมื่อพิจารณาองค์ประกอบทางชีวเคมีของปัสสาวะ 24 ชั่วโมงพบว่าหลังการเสริมด้วยสารแลกโทส ปริมาตรของปัสสาวะ pH ระดับครีเอตินีน โซเดียม โปแทสเซียม คลอไรด์ แคลเซียม และฟอสเฟตในปัสสาวะไม่เปลี่ยนแปลง ขณะที่ระดับแมกนีเซียม กรดยูริก ออกซาเลต และซิทเรตเพิ่มขึ้นเล็กน้อย แต่ไม่มีนัยสำคัญ นอกจากนี้ค่าความต้านทานออกซาเลตในการเกิดผลึกในปัสสาวะมีค่าไม่แตกต่างจากค่าก่อนการเข้าโครงการ อีกทั้งยังไม่พบความเปลี่ยนแปลงของดัชนีการจับครีเอตินีน ค่าการจับแมกนีเซียม ค่าเอนไซม์ในปัสสาวะและโปรตีนในปัสสาวะ

สำหรับภาวะเครียดจากออกซิเดชันในกลุ่มที่ 3 นี้ ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของภาวะเครียดจากออกซิเดชันในพลาสมาและปัสสาวะแต่อย่างใด ทั้งในส่วนของผลผลิตของปฏิกิริยาเพอร์ออกซิเดชันของลิพิด หรือสาร MDA ในเลือดและปัสสาวะ และระดับของสารต้านอนุมูลอิสระ R-GSH (ตารางที่ 6)

<i>Parameters</i>	<i>Before Treatment</i>	<i>After Treatment</i>	<i>Paired t test</i>
<i>Plasma</i>			
p-Creatinine (mg/dl)	1.13 ± 0.35	1.13 ± 0.34	1.000
p-Sodium (mEq/L)	138.50 ± 3.66	139.58 ± 3.80	0.266
p-Potassium (mEq/L)	3.736 ± 0.36	3.98 ± 0.48	0.095
p-Chloride (mEq/L)	103.67± 2.02	103.67 ± 4.58	1
p-Bicarbonate (mEq/L)	21.22± 2.43	21.64± 2.97	0.512
p-Calcium(mg/dl)	9.38 ± 0.46	9.22 ± 0.60	0.273
p-Phosphate (mg/dl)	3.82 ± 0.66	4.10 ± 0.56	0.072
p-Magnesium (mg/dl)	2.22 ± 0.459	2.09 ± 0.11	0.252
<i>Urine</i>			
Volume (ml)	2092.92± 937.13	2448.75 ± 775.54	0.323
pH	6.52 ± 0.83	6.61 ± 0.57	0.728
U-Creatinine (g/d)	1.10 ± 0.28	1.24 ± 0.33	0.141
U-Sodium (mEq/d)	147.79 ± 42.26	166.65 ± 49.82	0.282
U-Potassium (mEq/d)	28.40 ± 9.55	44.52 ± 17.86	0.011*
U-Chloride (mEq/d)	128.64 ± 32.16	147.37 ± 43.13	0.154
U-Calcium (mg/d)	159.60 ± 86.50	155.25 ± 110.04	0.844
U-PO ₄ (g/d)	0.54 ± 0.25	0.53 ± 0.24	0.939
U-Mg (mg/d)	74.77 ± 34.04	74.66 ± 36.13	0.992
U-Uric (mg/d)	697.30 ± 363.29	646.94 ± 203.17	0.627
Oxalate (mg/d)	22.27 ± 11.60	17.23 ± 8.54	0.232
Citrate (Mg/d)	112.51 ± 139.26	287.84 ± 211.94	0.005*
Permissible Increment (mg NaOx)	2.87 ± 3.28	3.53 ± 2.96	0.644

ตารางที่ 4 ก แสดงค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ของปัจจัยทางเมแทบอลิกและปัจจัยเสี่ยงของการเกิดนิ่วในก่อนและภายหลังการเสริมสารมะนาวผงในกลุ่มตัวอย่างที่ 1 (* = มีนัยสำคัญที่ระดับ p<0.05)

<i>Parameters</i>	<i>Before Treatment</i>	<i>After Treatment</i>	<i>Paired t test</i>
Creatinine Clearance (ml/min)	70.39± 16.29	81.34 ± 30.13	0.103
Fractional Excretion of Mg (%)	3.50 ± 1.93	3.32 ± 1.89	0.750
U-NAG (U/L)	5.31± 3.53	3.22± 2.50	0.049*
U-Protein (g/d)	0.37± 0.63	0.22± 0.16	0.382
p-Malondialdehyde (MDA) (µM)	2.50 ± 1.25	1.91 ± 1.01	0.012*
R-GSH (µmole/gHb)	6.95 ± 2.35	7.48 ± 2.40	0.033*
U-Malondialdehyde(MDA) (µM)	7.81 ± 4.41	3.59 ± 3.40	0.009*

ตารางที่ 4 ข แสดงค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของการทำงานของไตและภาวะความเครียดจากออกซิเดชั่นก่อนและหลังเสริมสารมะนาวผงในกลุ่มตัวอย่างที่ 1 (* = มีนัยสำคัญที่ระดับ $p < 0.05$)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

<i>Parameters</i>	<i>Before Treatment</i>	<i>After Treatment</i>	<i>P</i>
<i>Plasma</i>			
p-Creatinine (mg/dl)	1.01 ± 0.24	1.10 ± 0.28	0.104
p-Sodium (mEq/L)	139.89 ± 2.26	140.00 ± 2.74	0.924
p-Potassium (mEq/L)	4.19 ± 0.23	4.19 ± 0.33	1.000
p-Chloride (mEq/L)	105.00 ± 2.78	103.67 ± 2.40	0.367
p-Bicarbonate (mEq/L)	19.92 ± 1.52	21.29 ± 1.90	0.127
p-Calcium(mg/dl)	9.63 ± 0.69	9.46 ± 0.74	0.601
p-Phosphate (mg/dl)	3.83 ± 0.49	4.07 ± 0.64	0.409
p-Magnesium (mg/dl)	2.18 ± 0.40	2.11 ± 0.07	0.620
<i>Urine</i>			
Volume (ml)	2496.67 ± 975.36	2141.67 ± 846.87	0.284
pH	6.00 ± 0.30	6.69 ± 0.72	0.012*
U-Creatinine (g/d)	1.35 ± 0.45	1.26 ± 0.55	0.498
U-Sodium (mEq/d)	163.74 ± 75.43	156.90 ± 79.21	0.844
U-Potassium (mEq/d)	36.078 ± 12.79	60.61 ± 20.34	0.004*
U-Chloride (mEq/d)	144.11 ± 77.42	133.54 ± 90.00	0.730
U-Calcium (mg/d)	217.085 ± 122.19	163.44 ± 80.72	0.351
U-PO4 (g/d)	0.662 ± 0.23	0.72 ± 0.3	0.495
U-Mg (mg/d)	76.36 ± 35.98	76.70 ± 37.71	0.985
U-Uric (mg/d)	502.49 ± 278.09	750.33 ± 424.94	0.126
Oxalate (mg/d)	52.85 ± 40.24	28.015 ± 28.87	0.227
Citrate (Mg/d)	113.41 ± 141.96	389.36 ± 153.44	0.0003**
Permissible Increment (mg of NaOx)	4.44 ± 3.65	0.71 ± 0.74	0.030*

ตารางที่ 5 ก แสดงค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของปัจจัยทางเมแทบอลิกและปัจจัยเสี่ยงของการเกิดนิ่วในก่อนและภายหลังการเสริมสาร โปแตสเซียมซิเตรตในกลุ่มตัวอย่างที่ 2 (* = มีนัยสำคัญที่ระดับ p<0.05, ** = มีนัยสำคัญที่ระดับ p<0.001)

Parameters	Before Treatment	After Treatment	P
Creatinine Clearance (ml/min)	94.89 ± 25.24	82.23 ± 35.96	0.188
Fractional Excretion of Mg (%)	2.84 ± 1.46	3.25 ± 1.24	0.378
U-NAG (U/L)	3.71 ± 2.13	4.76 ± 4.23	0.482
U-Protein (g/d)	0.23 ± 0.23	0.15 ± 0.16	0.445
p-Malondialdehyde (MDA) (µM)	2.85 ± 1.67	2.56 ± 1.07	0.658
R-GSH (µmole/gHb)	7.27 ± 1.30	6.16 ± 1.71	0.009*
U-Malondialdehyde(MDA) (µM)	8.70 ± 7.40	4.93 ± 3.51	0.186

ตารางที่ 5 ข แสดงค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของการทำงานของไตและภาวะความเครียดจากออกซิเดชันก่อนและหลังเสริมสารโพแทสเซียมซิทเรตในกลุ่มตัวอย่างที่ 2 (* = มีนัยสำคัญที่ระดับ $p < 0.05$, ** = มีนัยสำคัญที่ระดับ $p < 0.001$)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Parameters	Before Treatment	After Treatment	P
<u>Plasma</u>			
p-Creatinine (mg/dl)	1.20 ± 0.16	1.18 ± 0.26	0.793
p-Sodium (mEq/L)	138.5 ± 1.87	140.67 ± 1.37	0.130
p-Potassium (mEq/L)	4.08 ± 0.49	4.02 ± 0.43	0.655
p-Chloride (mEq/L)	115.17 ± 24.14	106.00 ± 3.35	0.377
p-Bicarbonate (mEq/L)	21.88 ± 1.59	21.90 ± 2.19	0.988
p-Calcium(mg/dl)	8.95 ± 0.59	9.12 ± 0.25	0.491
p-Phosphate (mg/dl)	3.68 ± 0.25	3.75 ± 0.48	0.709
p-Magnesium (mg/dl)	2.28 ± 0.48	2.32 ± 0.65	0.91
<u>Urine</u>			
Volume (ml)	2289.67 ± 796.96	2558.33 ± 957.46	0.271
pH	5.92 ± 0.25	6.12 ± 0.71	0.558
U-Creatinine (g/d)	1.29 ± 0.49	1.23 ± 0.46	0.634
U-Sodium (mEq/d)	122.08 ± 34.70	155.64 ± 53.74	0.158
U-Potassium (mEq/d)	33.32 ± 15.64	35.81 ± 9.81	0.685
U-Chloride (mEq/d)	108.34 ± 52.41	144.22 ± 44.31	0.062
U-Calcium (mg/d)	132.44 ± 65.28	155.17 ± 78.80	0.377
U-PO₄ (g/d)	0.59 ± 0.18	0.55 ± 0.32	0.778
U-Mg (mg/d)	74.24 ± 18.48	74.40 ± 24.18	0.992
U-Uric (mg/d)	747.19 ± 277.69	803.48 ± 380.65	0.627
Oxalate (mg/d)	30.84 ± 36.717	47.68 ± 74.58	0.365
Citrate (Mg/d)	51.69 ± 23.04	160.63 ± 162.94	0.117
Permissible Increment (mg of NaOx)	4.53 ± 3.97	2.53 ± 3.05	0.416

ตารางที่ 6 ก แสดงค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของปัจจัยทางเมแทบอลิกและปัจจัยเสี่ยงของการเกิดนิ่วในก่อนและภายหลังการเสริมสารยาหลอก(แกลกโทส)ในกลุ่มตัวอย่างที่3 (* = มีนัยสำคัญที่ระดับ p<0.05)

<i>Parameters</i>	<i>Before Treatment</i>	<i>After Treatment</i>	<i>P</i>
Creatinine Clearance (ml/min)	74.94± 25.58	75.87±33.19	0.922
Fractional Excretion of Mg (%)	3.25 ± 0.86	3.64 ± 2.19	0.652
U-NAG (U/L)	5.04 ± 3.56	3.40 ± 2.41	0.203
U-Protein (g/d)	0.28 ± 0.26	0.13 ± 0.06	0.206
p-Malondialdehyde (MDA) (µM)	3.82 ± 1.77	2.66 ± 0.94	0.223
R-GSH (µmole/gHb)	6.44 ± 1.73	7.00 ± 1.68	0.489
U-Malondialdehyde(MDA) (µM)	7.97 ± 5.44	6.66 ± 5.85	0.627

ตารางที่ 6 ข แสดงค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของการทำงานของไตและภาวะความเครียดจากออกซิเดชันก่อนและหลังเสริมสารแล็กโทสในกลุ่มตัวอย่างที่ 3

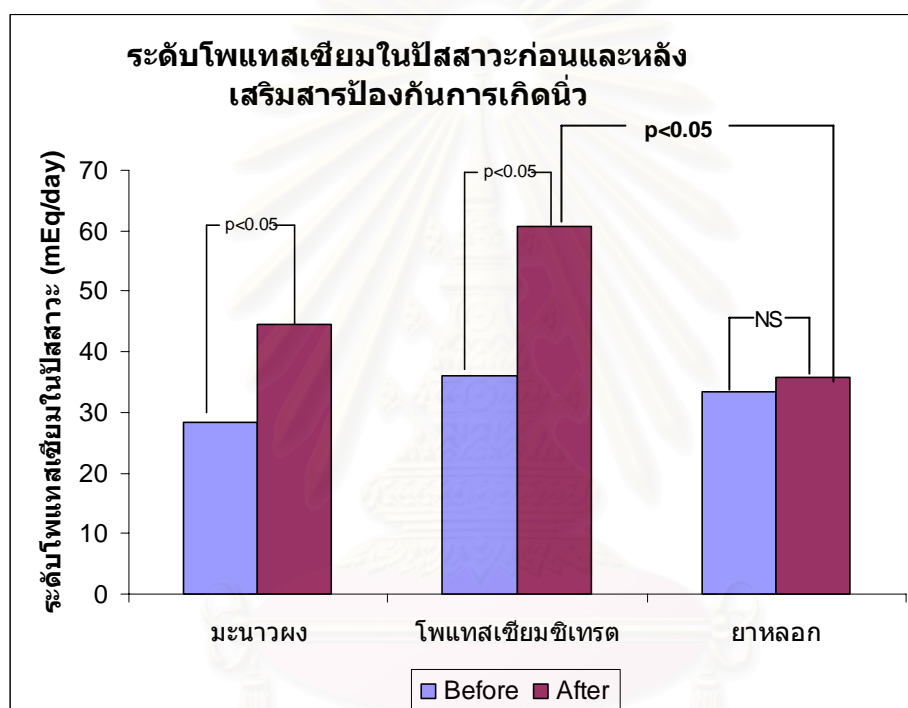
ผลการเปรียบเทียบ

เมื่อนำผลการทดลองที่ได้มาทำการประมวลผลด้วยวิธีทางสถิติด้วยโปรแกรม SPSS 11.5 for windows™ เพื่อหาความแตกต่างระหว่างกลุ่มของการเสริมสารต่างๆ พบว่าระดับโพแทสเซียมในปีสภาวะภายหลังการเสริมด้วยมะนาวผงและโพแทสเซียมซิเตรตไม่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ในขณะที่เมื่อเทียบกับระดับของโพแทสเซียมในปีสภาวะในกลุ่มยาหลอกแล้ว พบว่าการเสริมโพแทสเซียมซิเตรตเพิ่มระดับโพแทสเซียมในปีสภาวะได้อย่างมีนัยสำคัญ ($p = 0.043$) นอกจากนี้ยังพบว่า ค่าความต้านทานออกซาลเตตในการเกิดผลึกในปีสภาวะของกลุ่มผู้ป่วยที่เสริมด้วยมะนาวผง มีค่าเพิ่มขึ้นหลังจากการเสริมระยะเวลา 3 เดือนมากกว่าการเสริมด้วยโพแทสเซียมซิเตรตอย่างมีนัยสำคัญ ($p = 0.045$) ในขณะเดียวกันพบว่าค่าสารต้านอนุมูลอิสระกลูตาไธโอนของกลุ่มที่เสริมด้วยมะนาวผงมีการเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อนำมาเทียบกับการเสริมด้วยโพแทสเซียมซิเตรต($p = 0.009$) และพบว่าระดับกลูตาไธโอนในกลุ่มโพแทสเซียมซิเตรตมีค่าลดลงมากกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ ($p = 0.044$) ดังตารางที่ 7

Parameters	Group I before	Group I after	Group II before	Group II after	Group III before	Group III after
<i>Plasma</i>						
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
<i>Urine</i>						
u-Potassium (mEq/day)	28.40 ± 9.55	44.52 ± 17.86	36.08 ± 12.79	60.61 ± 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 (g/day)	0.54 ± 0.25	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 ± 37.71	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-Citrate (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 ± 2.96 *	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 (U/L)	5.31 ± 3.53	3.22 ± 2.50	3.71 ± 2.13	4.76 ± 4.23	5.04 ± 3.56	3.40 ± 2.41
P-MDA (µM)	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 (µmole/gHb)	6.95 ± 2.35	7.48 ± 2.40 *	7.27 ± 1.30	6.16 ± 1.71**	6.44 ± 1.73	7.00 ± 1.68
U-MDA (µM)	7.81 ± 4.41	3.59 ± 3.40	8.70 ± 7.40	4.93 ± 3.51	7.97 ± 5.44	6.66 ± 5.85

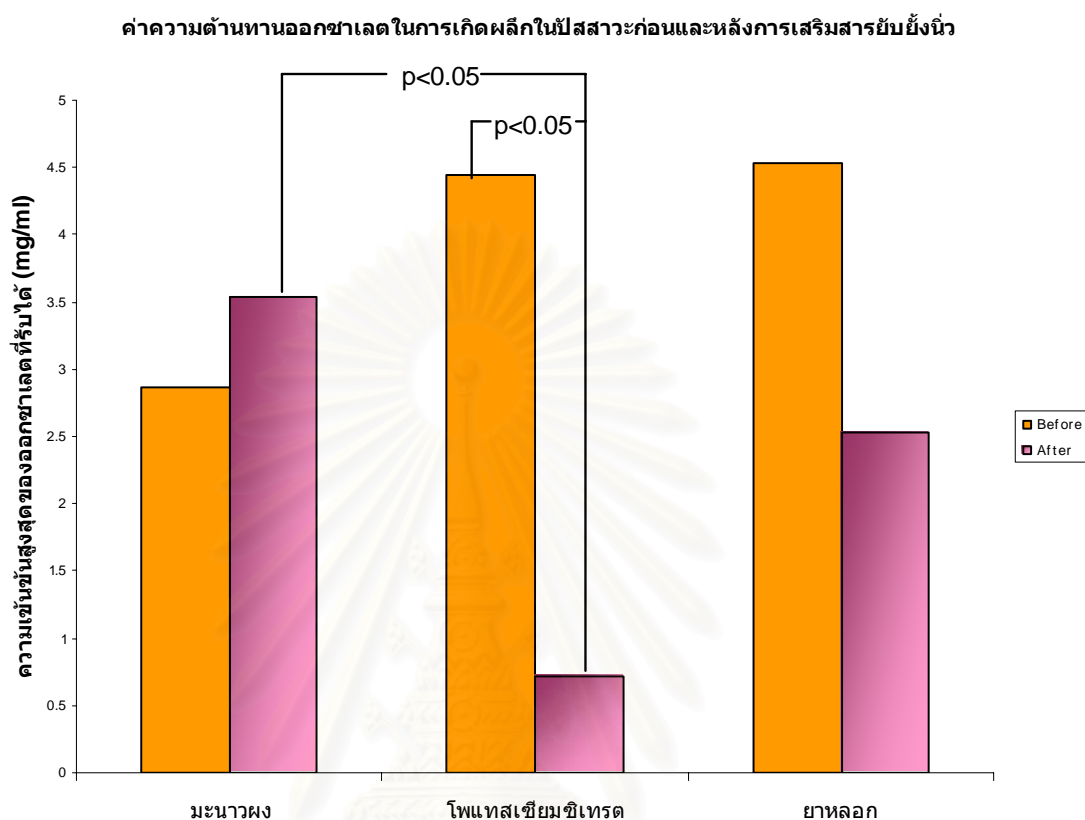
ตารางที่ 7 แสดงค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน เปรียบเทียบภายหลังการเสริมสารยับยั้งน้ำเป็นระยะเวลา 3 เดือน (* = p < 0.05 เมื่อเทียบระหว่างหลังการเสริมมะนาวผงและโพแทสเซียมซิเตรต, ** = p < 0.05 เมื่อเทียบระหว่างหลังการเสริมมะนาวผงและชาหลอก (แลกโทส))

เมื่อพิจารณาค่าโพแทสเซียมในปัสสาวะระหว่างกลุ่ม ดังรูปที่ 8 พบว่า ระดับของโพแทสเซียมในปัสสาวะเมื่อเสริมด้วยมะนาวผงและโพแทสเซียมซิเตรตเป็นระยะเวลา 3 เดือน ส่งผลให้ระดับสารกลับสู่สภาพปกติได้ในปริมาณที่สามารถเทียบเท่ากันได้ เมื่อวิเคราะห์ทางสถิติ พบว่าการเพิ่มของสารนั้นไม่แตกต่างกัน ($p>0.05$) ซึ่งหมายถึงความสามารถที่เทียบเท่ากันได้ของมะนาวผงและโพแทสเซียมซิเตรตในแง่ของการเสริมโพแทสเซียมในปัสสาวะ ขณะที่ความแตกต่างของโพแทสเซียมซิเตรตและยาหลอกนั้นให้ผลที่มีนัยสำคัญ ($p<0.05$)



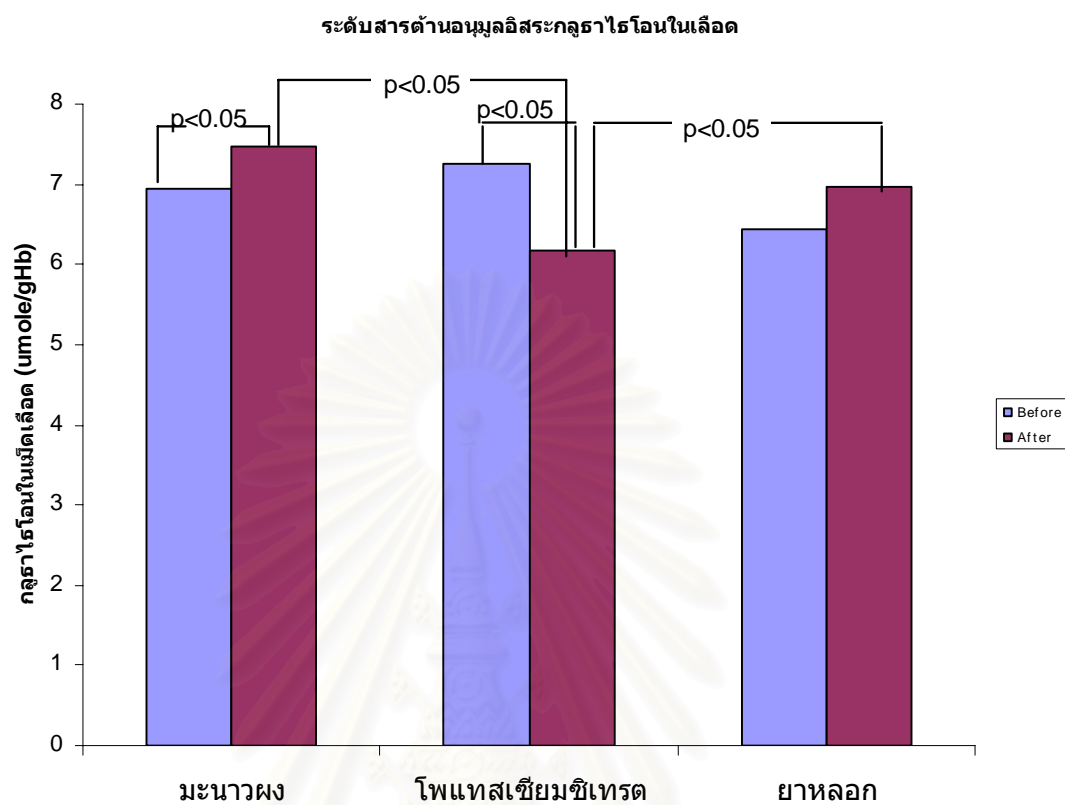
รูปที่ 8 แสดงระดับโพแทสเซียมในปัสสาวะก่อนและหลังการเสริมสารป้องกันการเกิดนิ่ว

นอกจากนี้ผู้วิจัยยังพบว่า ระดับของค่าด้านทานออกซาเลตในการเกิดผลึกในปัสสาวะของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยที่ได้รับการเสริมมะนาวผง มีค่าสูงขึ้นแต่ไม่มีนัยสำคัญ ขณะที่โพแทสเซียมซิเตรตและยาหลอกมีค่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญและไม่มีนัยสำคัญตามลำดับ ดังรูปที่ 9 ซึ่งการลดลงของค่าความเข้มข้นสูงสุดของออกซาเลตที่รับได้ที่มีระดับลดลงจะหมายถึงระดับความอึดตัวของสารที่มีมาก อัตราการลดลงจากสารยับยั้งการเกิดนิ่ว อัตราการเพิ่มของสารก่อนิ่ว หรืออย่างใดอย่างหนึ่งก็ได้



รูปที่ 9 แสดงค่าความต้านทานออกซาเลตในการเกิดผลึกในปัสสาวะก่อนและหลังการเสริมสารยับยั้งนิ้ว

ดังที่ได้รายงานไว้ในตารางที่ 7 เกี่ยวกับสารต้านอนุมูลอิสระกลูตาไธโอนที่มีระดับเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มมะนาวผงและลดลงอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มโพแทสเซียมซิเตรตแต่ไม่เปลี่ยนแปลงในกลุ่มที่รักษาแบบประคับประคองและเสริมด้วยแล็กโทส เมื่อพิจารณาระหว่างกลุ่มดังรูปที่ 10 พบว่ากลุ่มเสริมด้วยโพแทสเซียมซิเตรตมีระดับสารกลูตาไธโอนลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบระหว่างก่อนและหลังการเสริมหรือระหว่างกลุ่ม



รูปที่ 10 แสดงระดับของสารต้านอนุมูลอิสระ กลูตาไธโอนในเม็ดเลือดแดง ระหว่างกลุ่มต่างๆ

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 5

สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

สรุปผลการวิจัย

จากผลการวิเคราะห์สามารถสรุปได้ว่า การรับประทานมะนาวผงเมื่อเทียบกับการรับประทานสารโพแทสเซียมซิเตรต ซึ่งเป็นสารมาตรฐานที่ได้รับการยอมรับในการใช้เป็นยาในการรักษาและป้องกันการเกิดนิ่วซ้ำ มีประสิทธิภาพที่ใกล้เคียงกันในด้านการเสริมโพแทสเซียมและซิเตรต อย่างไรก็ตามการรับประทานมะนาวผงไม่ได้เพิ่มค่าความเป็นด่างในปัสสาวะได้มากเท่ากับสารโพแทสเซียมซิเตรตซึ่งทำให้ปัสสาวะเป็นด่างอย่างมีนัยสำคัญ อย่างไรก็ตามมะนาวผงมีประสิทธิภาพมากในการป้องกันและลดการบาดเจ็บของเซลล์บุท่อไต รวมถึงเพิ่มปริมาณสารต้านอนุมูลอิสระ และลดปริมาณ MDA อันเป็นผลผลิตของกระบวนการเพอร์ออกซิเดชันของลิพิด จึงเหมาะแก่การใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคนี้ที่ได้รับการรักษาทางการแพทย์เบื้องต้น เช่น การรักษาด้วย ESWL, PNL, OS เพื่อทำการเพิ่มสารโพแทสเซียมและซิเตรตในการปรับภาวะทางเมแทบอลิกที่ผิดปกติ รวมถึงลดปริมาณสารอนุมูลอิสระในเลือดและปัสสาวะ อีกทั้งเพิ่มปริมาณสารต้านอนุมูลอิสระในเม็ดเลือด และทำให้สภาพเซลล์บุท่อไตดีขึ้น อนึ่งจากการวิจัยในครั้งนี้เป็นการศึกษาในผู้ป่วยโรคนี้ในในระยะสั้น การใช้มะนาวผงแทนสารโพแทสเซียมซิเตรตในระยะยาวควรมีการศึกษาในลำดับต่อไป

อภิปรายผลการวิจัย

โรคนี้วไตเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่พบมากขึ้นในปัจจุบันในโลกรวมถึงในประเทศไทย (2,24,45) อุบัติการณ์โรคนี้วไตที่เพิ่มสูงขึ้นพบได้มากโดยเฉพาะอย่างยิ่งในประเทศที่พัฒนาแล้วเช่น สหราชอาณาจักร สหรัฐอเมริกา เป็นต้น อีกทั้งยังขึ้นกับเชื้อชาติ (23) ภาวะทุพโภชนาการหรือความไม่สมดุลของการบริโภคอาหาร (46) ฯลฯ เป็นที่ทราบดีแล้วว่าปัสสาวะประกอบด้วยสารอนินทรีย์และสารอินทรีย์มากมายหลายชนิด โดยอาจจะอยู่ในรูปของสารที่มีประจุลบ (anion) หรือประจุบวก (cation) ซึ่งอาจมีการรวมตัวกันของสารเหล่านี้ เช่น ซิเตรตแต่จับกับแคลเซียม ฟอสเฟตจับกับแคลเซียม ออกซาเลตจับกับแคลเซียมหรือโซเดียมหรือแมกนีเซียม ทำให้เกิดเกลือที่มีตัวละลายน้ำได้และละลายน้ำไม่ได้ หรือการจับของสารที่มีประจุกับชีวโมเลกุลในปัสสาวะ เป็นต้น การจับของสารดังกล่าว นอกจากทำให้ลด free ion activity ยังช่วยลดการอิ่มตัว (saturation) ของสารที่จะ

เกิดผลึกได้ นอกจากนี้ตามธรรมชาติในปัสสาวะของผู้ไม่เกิดนิ่ว ยังพบสารยับยั้งนิ่วหลายกลุ่ม ประกอบด้วยสารอนินทรีย์ขนาดเล็กหรือสารอินทรีย์ขนาดใหญ่หลายชนิด ซึ่งประกอบด้วย ซิเตรต ไพรอเฟอสเฟต โปแทสเซียม แมกนีเซียม สังกะสี รวมทั้ง สังกะสี nephrocalcin, glycosaminoglycan (GAG), osteopontin (OPN) หรือ uropontin (UPN), และ urinary prothombin fragment I เป็นต้น ดังนั้นการที่คนปกติส่วนใหญ่ไม่เกิดนิ่วเพราะมีสารต่อต้านการเกิดผลึกตามธรรมชาติ หรือมีสารยับยั้งการเกิดผลึกนิ่วในปัสสาวะ ถ้าในผู้ป่วยโรคนิ่วไตบางรายมีสารยับยั้งนิ่วลดลง หรือมีโครงสร้างหรือการทำงานของสารยับยั้งนิ่วผิดปกติ ทำให้เกิดการตกผลึกหรือการโตของผลึกจนเกิดเป็นก้อนนิ่วขึ้น ภาวะผิดปกติทางเมแทบอลิซึมอันได้แก่ ภาวะซิเตรตในปัสสาวะน้อย ภาวะแคลเซียมสูงในปัสสาวะ ภาวะออกซาเลตสูงในปัสสาวะและภาวะโปแทสเซียมต่ำในปัสสาวะ เป็นภาวะที่พบบ่อยมากในผู้ป่วยโรคนิ่วไตทั่วโลก ซึ่งในปัจจุบันการรักษาจะเน้นเพื่อป้องกันการเกิดก้อนนิ่วใหม่หรือโรคนิ่วไตซ้ำรวมถึงการแก้ไขภาวะผิดปกติทางเมแทบอลิซึมที่พบในผู้ป่วย ดังพบว่ามีหลายการศึกษาที่ทำให้การรักษาทางยาด้วยการรับประทานสารเกลือของซิเตรตอันได้แก่ โปแทสเซียมซิเตรต โปแทสเซียมแมกนีเซียมซิเตรต โซเดียมแมกนีเซียมซิเตรต เป็นต้น (10-12,47) รวมทั้งมีการเสริมวิตามินซีและวิตามินอี ซึ่งเป็นสารต้านอนุมูลอิสระชนิดที่ละลายน้ำได้และไม่ละลายน้ำตามลำดับไปอีกด้วย และยังพบว่า การรับประทานสารโปแตสเซียมแมกนีเซียมซิเตรตร่วมกับสารต้านอนุมูลอิสระจะทำให้การบาดเจ็บของเซลล์ลดลงและแก้ไขสภาพทางเมแทบอลิซึมของผู้ป่วยโรคนิ่วไตให้เป็นปกติได้ (12)

มะนาวเป็นผลไม้รสเปรี้ยวที่อุดมด้วยสารซิเตรต หรือเรียกได้ว่าเป็นแหล่งซิเตรตตามธรรมชาติที่พบได้ง่าย มีราคาถูก ซึ่งผู้วิจัยเห็นว่าจากรายละเอียดทางด้านโภชนาการของกรมการเกษตร สหรัฐอเมริกาและข้อมูลการวิเคราะห์สารอาหารของ Souci SW ซึ่งแสดงว่า มะนาวมีซิเตรตสูงมาก มีโปแทสเซียมและแมกนีเซียม นอกจากนี้มะนาวยังมีสารต้านอนุมูลอิสระที่หลากหลายอีกด้วย เช่น วิตามินซี วิตามินอี เบตาแคโรทีน ไบโอฟลาโวนอยด์ส์ ซึ่งสามารถป้องกันการเกิดภาวะเครียดจากออกซิเดชันของเซลล์ รวมถึงการเกิดเพอร์ออกซิเดชันของลิพิดที่เซลล์บุท่อไตได้ (19, 22) ดังนั้นมะนาวจึงเป็นผลไม้ที่น่าสนใจในการทำวิจัยในครั้งนี้

การศึกษาครั้งนี้ เป็นการเปรียบเทียบการรักษาผู้ป่วยนิ่ว 2 กลุ่มหลังการรักษาทางการแพทย์ อาทิเช่น การผ่าตัด ESWL PNL ด้วยมะนาวผงและเกลือโปแทสเซียมซิเตรตเป็นระยะเวลา 3 เดือน โดยมีกลุ่มที่ 3 ที่เป็นผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแบบประคับประคอง (conservative treatment) ตามคำแนะนำของแพทย์เช่น ให้ดื่มน้ำมากขึ้น ให้รับประทานอาหารที่มีสารออกซาเลตต่ำ เป็นต้น

ร่วมกับยาหลอกซึ่งประกอบด้วยแล็กโทส สาเหตุในการเลือกใช้แล็กโทสนั้นเนื่องมาจาก การรับประทานแล็กโทส จะไม่ส่งผลกระทบต่อค่าปัจจัยเสี่ยงในการเกิดนิ่วในปัสสาวะแต่อย่างใด (51)

การศึกษาในต่างประเทศที่มีลักษณะคล้ายคลึงกับการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ได้ถูกนำมาเปรียบเทียบ รวม 3 การศึกษาด้วยกัน อันได้แก่ การศึกษาผลจากการรับประทานน้ำมะนาวในผู้ป่วยโรคนิ่วไตจำนวน 12 รายในระยะเวลา 6 วัน โดย Seltzer MA และคณะ (ซึ่งผู้เขียนขอเรียกว่าเป็นงานวิจัย A) เพื่อดูระดับของซีเทรต ออกซาเลต กรดยูริก และแคลเซียม เป็นการเปรียบเทียบความแตกต่างของระดับปัจจัยเสี่ยงในการเกิดนิ่วในปัสสาวะ อันถัดมาเป็นการศึกษาการให้สารโพแทสเซียมซีเทรตในผู้ป่วยโรคนิ่วไตจำนวน 8 รายเป็นระยะเวลา 14 วัน โดย Sakhee K และคณะ (งานวิจัย B) เพื่อดูปัจจัยเสี่ยงของการเกิดนิ่ว และอันดับสุดท้ายเป็นรายงานการวิจัยของ Meschi T (งานวิจัย C) จากประเทศอิตาลี ที่ทำการทดลองในผู้ป่วยโรคนิ่วไตชนิด idiopathic hypercalciuria หรือ ภาวะแคลเซียมสูงในปัสสาวะแบบไม่ทราบสาเหตุจำนวน 26 รายและคนปกติจำนวน 12 ราย โดยศึกษาผลกระทบของผลไม้ต่อปัจจัยเสี่ยงในการเกิดนิ่วไตเมื่อจำกัดการรับประทานผลไม้

ปัจจัยเสี่ยงในการเกิดนิ่วไตมีหลายปัจจัย เช่น ปัจจัยภายในร่างกาย ปัจจัยภายนอกในร่างกาย ปัจจัยทางพันธุกรรม และปัจจัยทางเมแทบอลิก แต่ปัจจัยที่ผู้ทำวิจัยสนใจคือ ปัจจัยทางเมแทบอลิก ซึ่งสามารถตรวจได้จากสิ่งส่งตรวจ เช่น เลือดและปัสสาวะของผู้ป่วย ทำให้ทราบถึงสภาวะทางเมแทบอลิกในไตของผู้ป่วยได้ จากความรู้เบื้องต้นทางสรีรวิทยา ปัสสาวะเป็นสารกรองที่ได้มาจากการกรองเลือดที่โกลเมอูลุส ระดับของสารที่เป็นปัจจัยเสี่ยงหากมีระดับในเลือดที่มากเกินไปก็ย่อมหันเข้าสู่ไตกรองซึ่งเป็นปัสสาวะต่อไป ทำให้พบมีระดับสารในปัสสาวะเพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตามจากผลการวิจัยพบว่าปัจจัยเสี่ยงโรคนิ่วไตในเลือดเช่น แคลเซียมในพลาสมา โซเดียมในพลาสมา ฟอสเฟตในพลาสมา โพแทสเซียมในพลาสมา และแมกนีเซียมในพลาสมา ของกลุ่มที่มีการเสริมด้วยมะนาวผง กลุ่มที่มีการเสริมด้วยโพแทสเซียมซีเทรต และยาหลอก ไม่มีการเปลี่ยนแปลงปัจจัยเสี่ยงทางเมแทบอลิกของโรคนิ่วไตในเลือด ซึ่งน่าจะเป็นผลมาจากการทำงานของกระบวนการเมแทบอลิซึมในร่างกายที่ดูดซึมที่บริเวณลำไส้เข้าสู่กระแสเลือดและผ่านการกรองที่ไตอย่างรวดเร็ว ทำให้การตรวจในเลือดนั้นไม่พบความเปลี่ยนแปลง

อย่างไรก็ตาม พบว่าระดับสารก่อนนิ่วในปัสสาวะ อันได้แก่ แคลเซียมในปัสสาวะ ฟอสเฟตในปัสสาวะ และกรดยูริกในปัสสาวะ ในกลุ่มที่เสริมด้วยมะนาวผง มีระดับสารเหล่านี้ลดลงเล็กน้อยแต่ไม่มีนัยสำคัญ ซึ่งการลดลงของสารก่อนนิ่วในปัสสาวะนี้สอดคล้องกับงานวิจัย A นอกจากนี้ เมื่อเปรียบเทียบระดับสารก่อนนิ่วเหล่านี้กับการเสริมด้วยโพแทสเซียมซีเทรต พบว่าผล

การทดลองสอดคล้องกับงานวิจัย B คือมีระดับแคลเซียมในปัสสาวะลดลง ในทางกลับกันเมื่อพิจารณาในกลุ่มที่เสริมยาหลอกพบว่ายังคงมีภาวะแคลเซียมสูงในปัสสาวะ ด้านระดับกรดยูริกในกลุ่มที่เสริมมะนาวพบว่า มีระดับกรดยูริกไม่แตกต่างไปจากก่อนการเสริมมะนาว ซึ่งต่างจากกลุ่มที่เสริมด้วยโพแทสเซียมซิเตรตที่มีระดับกรดยูริกเพิ่มขึ้น แม้ว่าจะไม่มีนัยสำคัญแต่ผู้ป่วยรายบุคคลในกลุ่มที่เสริมด้วยโพแทสเซียมซิเตรตมีระดับกรดยูริกที่เพิ่มขึ้นถึง 6 รายจาก 9 ราย ซึ่งเกิดภาวะกรดยูริกสูงในปัสสาวะถึง 5 รายอีกด้วย การศึกษานี้สอดคล้องกับงานวิจัย B ซึ่งพบการเพิ่มของกรดยูริกในปัสสาวะเมื่อเสริมด้วยโพแทสเซียมซิเตรต เช่นกัน ในกลุ่มที่เสริมด้วยยาหลอกพบว่ากรดยูริกในปัสสาวะไม่มีการเปลี่ยนแปลง นั่นคือระดับของกรดยูริกในปัสสาวะที่พบอยู่ยังคงบอถึงภาวะกรดยูริกสูงในปัสสาวะ อย่างไรก็ดี ความเป็นกรดต่างเป็นสิ่งสำคัญอย่างยิ่งในการตกผลึกในปัสสาวะ ปัสสาวะที่มีความเป็นกรดต่ำกว่า pH 5.35 จะส่งผลให้กรดยูริกตกผลึกได้อย่างง่ายดายแม้ว่าระดับของกรดยูริกจะอยู่ในระดับปกติก็ตาม หากปัสสาวะมีค่าความเป็นด่างสูงมากเกินไปก็จะเหนี่ยวนำให้เกิดนิ่วฟอสเฟตได้ เมื่อพิจารณาจากค่า pH ของกลุ่มที่เสริมด้วยมะนาวกลับไม่พบความเปลี่ยนแปลงของค่าความเป็นกรดต่างอย่างชัดเจน เพียงพบการเพิ่มขึ้นของ pH เล็กน้อย ซึ่งสอดคล้องกับรายงานวิจัย A ที่วิจารณ์ว่าการดื่มน้ำมะนาวไม่น่าจะมีความสามารถที่จะทำให้ปัสสาวะเป็นด่างได้เหมือนกับการเสริมด้วยโพแทสเซียมซิเตรต สำหรับค่าในกลุ่มเสริมด้วยโพแทสเซียมซิเตรตพบว่าปัสสาวะมีค่าเป็นด่างอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งสอดคล้องกับการให้รับประทานโพแทสเซียมซิเตรตในงานวิจัย B ขณะที่ค่า pH ในกลุ่มเสริมด้วยยาหลอกมีค่าสูงขึ้นเล็กน้อย ด้วยสาเหตุนี้ในกลุ่มที่เสริมโพแทสเซียมซิเตรตและยาหลอกนี้เองที่ทำให้ไม่เกิดการตกผลึกนิ่วกรดยูริก

สารยับยั้งนิ่วในปัสสาวะที่เป็นสารอินทรีย์ที่สำคัญๆ ได้แก่ โพแทสเซียม แมกนีเซียม ซึ่งมีกลไกในการยับยั้งในแง่ทำให้ปัสสาวะเป็นด่างและการแย่งจับกับประจุลบของออกซาเลตแทนที่จะเป็นแคลเซียมมาจับ ทำให้ผลึกออกซาเลตที่แย่งจับนั้นละลายน้ำได้ ซึ่งจากผลการทดลอง พบว่ากลุ่มที่เสริมด้วยมะนาวและโพแทสเซียมซิเตรต มีระดับโพแทสเซียมในปัสสาวะสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ และเมื่อพิจารณาความแตกต่างทางสถิติก็พบว่าการเพิ่มขึ้นด้วยการเสริมสารทั้งสองไม่แตกต่างกัน ซึ่งหมายถึง ประสิทธิภาพที่ใช้เทียบเท่าได้ของมะนาวกับโพแทสเซียมซิเตรต ซึ่งเป็นมาตรฐานที่ใช้ในการรักษาและป้องกันการเกิดนิ่วซ้ำในปัจจุบัน เมื่อเปรียบเทียบกับผลในงานวิจัย B ก็พบว่า การรับประทานยาโพแทสเซียมซิเตรตสามารถเพิ่มระดับโพแทสเซียมในปัสสาวะได้อย่างมีนัยสำคัญเช่นกัน ขณะที่ระดับโพแทสเซียมในกลุ่มยาหลอกไม่เปลี่ยนแปลง จากการศึกษา ระดับแมกนีเซียมในปัสสาวะพบว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงในทุกกลุ่มแต่อย่างใด ซึ่งขัดแย้งกับ

งานวิจัย B ที่พบระดับแมกนีเซียมสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ อย่างไรก็ตามงานวิจัย B ได้ทำการศึกษาเพียง 14 วัน ซึ่งมีระยะสั้นกว่าการศึกษาในครั้งนี้ ระยะเวลาอาจทำให้เกิดความคลาดเคลื่อน

สารอนินทรีย์ที่ทำหน้าที่เป็นสารยับยั้งการเกิดนิ่วในระบบทางเดินปัสสาวะที่สำคัญที่สุดคือ ซิเทรต ซึ่งมีผลไปแข่งจับกับแคลเซียมทำให้ระดับไอออนอิสระของแคลเซียมลดลงอย่างมาก ทำให้ค่าความอิ่มตัวลดลง จากการศึกษาครั้งนี้พบว่า การเสริมด้วยมะนาวผงและโพแทสเซียมซิเทรตสามารถเพิ่มระดับของซิเทรตในปัสสาวะได้อย่างมีนัยสำคัญ และเมื่อทำการเปรียบเทียบระหว่างวิธีการก็พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ หมายถึง ประสิทธิภาพในการใช้มะนาวผงในการรักษาและป้องกันการเกิดนิ่วใหม่และโรคนิ่วซ้ำ สามารถเทียบเท่ากับการใช้ยามาตรฐานโพแทสเซียมซิเทรตได้ ซึ่งสอดคล้องกับผลที่ได้จากการศึกษาในงานวิจัย A และ B เช่นกัน ในกลุ่มคนไข้โรคนิ่วไตที่เสริมด้วยยาหลอก พบระดับซิเทรตที่เพิ่มขึ้นเล็กน้อยเช่นกัน แต่ยังไม่สามารถกลับเข้าสู่สภาวะปกติ ผู้ป่วยในกลุ่มที่เสริมด้วยยาหลอกนี้ยังคงมีภาวะซิเทรตต่ำในปัสสาวะอยู่

สารก่อนิ่วที่เป็นที่สนใจ และเป็นสาเหตุที่สำคัญมากในการเกิดนิ่วไต คือ ออกซาเลตซึ่งเป็นตัวการสำคัญในการก่อนิ่ว โดยเฉพาะอย่างยิ่งออกซาเลตมีความเป็นพิษต่อเซลล์สูง จากการศึกษาของ Huang และคณะพบว่าเมื่อนำเซลล์มาอยู่ในสภาวะที่มีออกซาเลตสูง จะพบอนุโมลอิสระและผลิตภัณฑ์ออกซิเดชันเพิ่มขึ้น (7) และเนื่องจากออกซาเลตเป็นผลิตภัณฑ์ขั้นสุดท้ายของกระบวนการเมแทบอลิซึม จากการศึกษาพบว่า การพบออกซาเลตในปัสสาวะนั้นมีแนวโน้มที่จะเหนี่ยวนำให้เกิดนิ่วแคลเซียมออกซาเลตได้มากกว่าการมีแคลเซียมมากในปัสสาวะถึง 3 เท่า การศึกษาครั้งนี้พบว่าในกลุ่มที่ทำการเสริมด้วยมะนาวผงมีการลดลงของออกซาเลตเล็กน้อย เช่นเดียวกับการเสริมด้วยสารโพแทสเซียมซิเทรต และพบว่าในกลุ่มที่รับประทานยาหลอกมีการเพิ่มขึ้นของออกซาเลตอย่างไม่มีนัยสำคัญ แต่ระดับของออกซาเลตที่พบในผู้ป่วยกลุ่มรับประทานยาหลอกเข้าสู่ระดับผิดปกติคือภาวะออกซาเลตสูงในปัสสาวะ ซึ่งผลการทดลองในกลุ่มที่เสริมด้วยมะนาวผงและสารโพแทสเซียมซิเทรตในครั้งนี้ สอดคล้องกับงานวิจัย A ในขณะที่งานวิจัย B พบว่าระดับออกซาเลตไม่เปลี่ยนแปลงภายหลังการเสริมด้วยโพแทสเซียมซิเทรต

ความสามารถต้านทานออกซาเลตในการเกิดผลึกในปัสสาวะ เป็นวิธีที่สามารถบอกถึงความอิ่มตัวและสมดุลระหว่างสารก่อนิ่วและสารยับยั้งนิ่วโดยรวม ซึ่งค่าความสามารถต้านทานออกซาเลตดังกล่าวสามารถใช้ดูแนวโน้มของปฏิกิริยาของไอออนที่เกี่ยวข้องกับผลึกแคลเซียมออกซาเลตได้ ซึ่งการที่มีค่าความต้านทานออกซาเลตลดลง หมายถึงความเสี่ยงในการที่จะเกิดผลึกได้ง่าย (8) จากการศึกษาครั้งนี้พบว่า ระดับความสามารถต้านทานออกซาเลตในการเกิดผลึกใน

ปีศาจของกลุ่มที่เสริมด้วยมะนาวผงไม่พบความเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญ แต่กลับพบว่ากลุ่มที่เสริมด้วยโพแทสเซียมซิทเรตมีค่าความต้านทานออกซาเลตในการเกิดผลึกในปีศาจลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งการลดลงของความต้านทานออกซาเลตในการเกิดผลึกในปีศาจอย่างมีนัยสำคัญของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการเสริมด้วยโพแทสเซียมซิทเรตนี้ น่าจะเป็นผลมาจากปัจจัยแวดล้อมเช่น ปริมาตรของปีศาจ (52) ซึ่งพบว่าปริมาตรของปีศาจในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวมีการลดลงของปีศาจอยู่ด้วย นอกจากนี้การที่มีระดับสารต้านอนุมูลอิสระที่ลดลงผนวกกับค่าเอนไซม์ในปีศาจที่ไม่ลดลง อาจส่งผลให้ความสามารถในการต้านทานออกซาเลตในการเกิดผลึกในปีศาจลดลงได้ หรือหมายความว่าความเสี่ยงในการเกิดนี้จะมากขึ้น การทำลายของเซลล์บุท่อไตก็เป็นปัจจัยสำคัญในการเกิดของนิ่วเช่นกันเนื่องจากเศษเซลล์บุท่อไตที่ปะปนอยู่ในปีศาจจะทำหน้าที่เป็นตัวยึดเกาะของผลึกแคลเซียมออกซาเลตได้ แม้ว่าระดับสารซิทเรตในปีศาจจะเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญก็ตาม ดังนั้น สาเหตุที่ทำให้ความต้านทานออกซาเลตในการเกิดผลึกในปีศาจลดลงก็น่าจะมีปัจจัยหลายประการที่เกี่ยวข้องนอกจาก แคลเซียม ออกซาเลต ซิทเรต และ pH ในปีศาจ เช่น ประเภทและปริมาณสารอาหารที่รับประทานในผู้ป่วยแต่ละราย ปริมาตรน้ำที่รับประทาน สภาพภูมิอากาศในที่พักอาศัยของผู้ป่วย ฯลฯ อย่างไรก็ตามผลการศึกษานี้ยังจำกัดเกี่ยวกับการศึกษาให้โพแทสเซียมแมกนีเซียมซิทเรต และโพแทสเซียมโซเดียมซิทเรต ของงานวิจัย B ที่พบว่าค่าการต้านทานออกซาเลตในปีศาจจะเพิ่มขึ้นหลังจากที่เสริมด้วยโพแทสเซียมซิทเรต ซึ่งยังคงต้องพิสูจน์ต่อไป

ภาวะเครียดจากออกซิเดชัน (Oxidative stress) เกิดจากการมีอนุมูลอิสระมากเกินไป สารต้านอนุมูลอิสระ หรือเป็นความไม่สมดุลระหว่างอนุมูลอิสระและสารต้านอนุมูลอิสระนั่นเอง ในการศึกษาครั้งนี้ ผู้วิจัยได้เลือกใช้ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับภาวะเครียดจากออกซิเดชัน ที่เรียกว่า มาลอนไดอัลดีไฮด์ (MDA) ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์จากการกระบวนการเพอร์ออกซิเดชันในลิพิดและฟอสโฟลิพิดบริเวณเยื่อหุ้มเซลล์ จากการศึกษาพบว่าระดับมาลอนไดอัลดีไฮด์ในพลาสมาและปีศาจ หลังการเสริมด้วยมะนาวผงลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ขณะที่การเสริมด้วยโพแทสเซียมซิทเรต พบว่าระดับมาลอนไดอัลดีไฮด์มีค่าไม่แตกต่างกัน ซึ่งผลการทดลองที่พบในโพแทสเซียมซิทเรตในการศึกษานี้สอดคล้องกับรายงานผลการวิจัยของ ส.นพ.เกรียง ตั้งสง่าและคณะ พบว่าการให้สารโพแทสเซียมซิทเรตเพียงอย่างเดียวนั้นจะพบค่ามาลอนไดอัลดีไฮด์ในปีศาจคงมีค่าสูง (11) เมื่อพิจารณาสารต้านอนุมูลอิสระ ซึ่งในการศึกษานี้ ใช้ กลูตาไธโอนเป็นตัวบ่งชี้ พบว่าระดับสารกลูตาไธโอนในเม็ดเลือดแดงของกลุ่มที่เสริมด้วยมะนาวผงมีค่าเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ขณะที่กลุ่มที่เสริมด้วยโพแทสเซียมซิทเรตพบว่าระดับกลูตาไธโอนลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งการเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ

ของสารต้านอนุมูลอิสระกลูตาไธโอนในเม็ดเลือดแดงในกลุ่มที่เสริมด้วยมะนาวผง เป็นการยืนยันว่าการเสริมมะนาวผงสามารถเพิ่มสารต้านอนุมูลอิสระได้ ซึ่งการเพิ่มสารต้านอนุมูลอิสระจะช่วยป้องกันการบาดเจ็บของเซลล์บุท่อไต ซึ่งสังเกตได้จากระดับเอนไซม์ N-acetyl- β -Glucosaminidase ที่ลดลง ขณะที่การลดลงของกลูตาไธโอนในเม็ดเลือดแดงของกลุ่มที่เสริมด้วยโพแทสเซียมซิเตรตและแล็กโทส บ่งบอกถึงข้อจำกัดของโพแทสเซียมซิเตรตในการรักษาและป้องกันการบาดเจ็บของเซลล์บุท่อไต

มีการศึกษาการรักษาทางยาโดยให้โพแทสเซียมซิเตรตเพื่อป้องกันการไม่ให้เศษนิ่วที่เหลือเติบโตเป็นก้อนนิ่วซ้ำและติดตามผู้ป่วยเป็นเวลา 6 และ 12 เดือน พบว่าสามารถเพิ่มการขับเศษนิ่วออกได้มากกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้ทานยา (21) ดังนั้นการเสริมมะนาวผงในผู้ป่วยโรคนี้ว่าดีส่งผลดีต่อปัจจัยเสี่ยงในการเกิดนิ่วไตในด้านการเพิ่มปริมาณโพแทสเซียมและซิเตรตในปัสสาวะ ซึ่งให้ผลได้เท่าเทียมกับโพแทสเซียมซิเตรต และยังมีความสามารถในการป้องกันและรักษาการบาดเจ็บอันเกิดจากภาวะเครียดจากออกซิเดชันของเซลล์บุท่อไตได้ จึงน่าจะนำไปขยายผลใช้ในการศึกษาระยะยาวต่อไป

ข้อเสนอแนะ

การศึกษาวิจัยในครั้งนี้ สามารถดำเนินต่อไปโดยการขยายผลเพื่อดูความแตกต่างหรือความเหมือนในการตอบสนองการใช้มะนาวผงแทนยาในระยะยาว และถ้าสามารถปรับใช้เป็นมะนาวสดในขนาดที่เหมาะสมเพื่อลดอัตราการโตของเศษนิ่วหลังการสลายนิ่วเพื่อลดอัตราการเกิดนิ่วซ้ำในอนาคต จะช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยต่อไป

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รายการอ้างอิง

1. Sriboonlue P, Prasongwatana V, Chata K. Prevalence of upper urinary tract stone disease in rural community of North-Eastern Thailand. *Br. J Urol* 1992; 69:240-4
2. Robertson WG. The economics and epidemiology of urolithiasis. In: Gohel MDI, Au DWT. *Proceedings of the 10th International Symposium on Urolithiasis: 2004 May 24-28: Hongkong, Republic of China. International Urolithiasis Society: 2004. p. 368-71*
3. Sasivongsbhakdi T. Recurrence rate on renal stone formers after ESWL. In press
4. Heilberg IP. Update on dietary recommendations and medical treatment of renal stone disease. [online] the 2nd International Congress of nephrology in internet. Available from: URL: <http://www.uninet.edu/cin2001>.
5. Wesson JA, Johnson RJ, Mazzali M, Beshensky AM, Stietz S, Giachelli C, et al. Osteopontin is a critical inhibitor of calcium oxalate crystal formation and retention in renal tubules. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:139-47.
6. Thamilselvan S, Khan SR. Oxalate and calcium oxalate crystals are injurious to renal epithelial cells: results of in vivo and in vitro studies. *J Nephrol* 1998; (Suppl1) 11:66-9.
7. Huang HS, Chen CF, Chien CT, Chen J. Possible biphasic changes of free radicals in ethylene glycol-induced nephrolithiasis in rat. *BJU Int* 2000; 85(9): 1143-9.
8. Sakhaee K, Nicar M, Hill K, Pak CYC. Contrasting effects of potassium citrate and sodium citrate therapies on urinary chemistries and crystallization of stone-forming salts. *Kidney Int* 1983; 24:348-52.
9. Barcelo P, Wuhl O, Servitge E, Rousaud A, Pak CYC. Randomized double-blind study of potassium citrate in idiopathic hypocitraturic calcium nephrolithiasis. *J Urol* 1993; 150:1761-4.
10. Ettinger B, Pak CYC, Citron JT, Thomas C, Adams-Huet B, Van Gessel A. Potassium-magnesium citrate is an effective prophylaxis against recurrent calcium oxalate nephrolithiasis. *J Urol* 1997; 158:2069-73.
11. 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; 33:65-9.
12. Tosukhowong P, Tungsanga K, Prapunwattana P, Yachantha C, Borwornpadungkitti S, Sriboonlue P. Improvement in renal tubular damage and antioxidant status after treatment of renal stone patients with potassium-magnesium citrate plus vitamin C and Vitamin E. In: Gohel MDI, Au DWT. *Proceedings of the 10th International Symposium on Urolithiasis: 2004 May 24-28: Hongkong, Republic of China. International Urolithiasis Society: 2004. p. 168-71.*

13. Khan SR, Byer KJ. Possible protective role for citrate during crystal induced injury. In: Gohel MDI, Au DWT. Proceedings of the 10th International Symposium on Urolithiasis: 2004 May 24-28: Hongkong, Republic of China. International Urolithiasis Society: 2004. p. 64-5.
14. Seltzer MA, Low RK, McDonald M, Shami GS, Stoller ML. Dietary manipulation with lemonade to treat hypocitraturic calcium nephrolithiasis. *J Urol*, September 1, 1996; 156(3): 907-9.
15. The USDA National Nutrient Database for Standard Reference (2004) Lime juice, raw NDB No. 09160 [Online] Available from: URL: http://www.nal.usda.gov/fnic/cgi-bin/list_nut.pl.
16. eMedicine Health: Kidney stones next steps [Online] Available from: URL: <http://www.emedicinehealth.com/articles/24330-7.asp>
17. Barbas S, Garcia A, Saavedra L, Moros M. Urinary analysis of nephrolithiasis marker. *J Chromatography B* 2002; 781:433-55.
18. Tungsanga K, Sriboonlue P, Borwornpadungkitti S, Tosukhowong P, Sitprijia V. Urinary acidification in renal stone patients from northeastern Thailand. *J Urol* 1992; 147(2): 325-8.
19. Souci SW, Fachmann W, Kraur H. Food composition and nutrition table 1986/87. Wissenschaftliche Verlagsge Sellschaft mbH Stuttgart, 1989
20. Strohmaier WL. Course of renal stone disease- An epidemiological view. In: Gohel MDI, Au DWT. Proceedings of the 10th International Symposium on Urolithiasis: 2004 May 24-28: Hongkong, Republic of China. International Urolithiasis Society: 2004. p. 77-85.
21. Chow K, Dixon J, Gilpin S, Kavanagh JP, Rao PN. Citrate inhibits growth of residual fragments in an vitro model of calcium oxalate renal stones. *Kidney Intl* 2004; 65:1724-30.
22. Itoh Y, Yasui T, Okada A, Tozawa K, Hayashi Y, Kohri K. Preventive effects of green tea on renal stone formation and the role of oxidative stress in nephrolithiasis. *J Urol* 2005; 173:271-75
23. Webber D, Radcliffe CM, Merry AH, Rodgers AL, Sturrock ED, Dewek RA, Rudd PM. Characterisation of N-linked glycans on urinary prothrombin fragment I from white and black South Africans.
24. Marickar YMF, Chandran JA. Change in demography of stone disease over four decades. In: Gohel MDI, Au DWT. Proceedings of the 10th International Symposium on Urolithiasis; 2004 May 24-28: Hongkong, Republic of China. International Urolithiasis Society; 2004. p. 386-93.
25. Yachantha C, Sasiwongsbhakdi T, Tungsangka K, Tosukhowong P, et al. Hyperuricosuria, hypercalciuria are urinary abnormalities found in central region of Thailand. Olinawa Chapter meeting programme 2004
26. Minevich E. Pediatric urolithiasis. *Pediatric Clinics of North America* 2001; 48(6): 1571-85.

27. Selvam R. Calcium oxalate stone disease: role of lipid peroxidation and antioxidants. *Urol Res* 2002; 30: 35-47
28. Cicerello E, Merlo F, Gamboro G. Effect of alkaline citrate therapy on clearance of residual renal stone fragments after extracoporal shock wave lithotripsy in sterile calcium and infection nephrolithiasis patients. *J Urol* 1994; 151:5-9.
29. พจน์ ศรีบุญถือ, ปิยะรัตน์ โตสุขโขวงศ์, วิฑูรย์ ประสงค์วัฒนา, เกரிய ตั้งสง่า. ใน : โรคนี้ว่าไต : ความรู้พื้นฐาน สาเหตุ การวินิจฉัย การป้องกันรักษา. ขอนแก่น : โรงพิมพ์มหาวิทยาลัยขอนแก่น, 2543: 30-6.
30. Sriboonlue P, Chaichitwanichakul V, Pariyawongsakul P, et al. Types and omposition of urinary stones in 4 community hospitals. *J NatlRes Council Thailand* 1993; 25:1-8
31. Khan SR. Pathogenesis of oxalate urolithiasis: lessons from experimental studies with rats. *Am J Kidney Dis* 1991; 17: 398-401.
32. Hossain RZ, Ogawa Y, Hokama S, Morozumi M, Hatano T. Urolithiasis in Okinawa, Japan: a relatively high prevalence of uric acid stones. *Int J Urol.* 2003 Aug;10(8):411-5.
33. Lemann Jr J. Calcium and phosphate metabolism: An overview in health and in calcium stone formers, chapter II. In: Coe FL, Favus MJ, Pak CYC, Parks JH, Preeminger GM, eds. *Kidney stones: Medical and surgical management.* Philadelphi: lippincott-Roven, 1996: 259-88
34. Ribeiro R, Tiselius HG, Heilberg IP. Fat malabsorption induced by gastrointestinal lipase inhibitor leads to an increase in urinary oxalate excretion. *Kidney Intl* 2004l 66:676-82
35. Surachittanont O, Meksongsee LA, Dhamamitta S, et al. The oxalic acid content of some vegetables in Thailand, its possible relationship with the bladder stone disease. *J Med Assoc Thai* 1973; 56: 645-53
36. Tosukhowong P, Sriboonlue P, Tungasanga, et al. Hypocitraturia, hypercalciuria in northeastern renal stone formers, *J Nephrol* 1991
37. Sriboonlue P, Prasongwattana V, Tungasanga K, Tosukhowong P, Phantumvanit P, Bejrapputra O, Sitprijia V. Blood and urinary aggregator and inhibitor composition in controls and renal-stone patients from northeastern Thailand. *Nephron.* 1991;59(4):591-6.
38. Barac-Nieto M. effects of pH, calcium, and succinate on sodium citrate cotransporter in renal microvilli. *Am J Physiol* 1984l 247: 282-90
39. Wabner CL, Pak CYC. Effect of orange juice consumption on urinary risk factors. *J Urol* 1993; 149: 1405-8
40. Yasui T, Sato M, Fujuta K, Tozawa K, Nomura S, Kohri K. Effect of citrate on renal stone formation and osteopontin expression in a rat urolithiasis model, *Urol Res* 2001; 29: 50-6

41. Prior RL. Fruits and vegetables in the prevention of cellular oxidative damage. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 570-8
42. Anuradha CV, Selvan R. Increased lipid peroxidation in the erythrocytes of kidney stone formers. *Indian J of Biochem & Biophysics* 1989; 26: 39-42
43. Jaffe M. Uber den Niederschlag welchen Pikrinsaure in normalen Harn erzeugt und uber eine neue Reaction des kreatinins. *Physiol Chem* 1986; 10: 391-400.
44. Horak E, Hopfer SM, Sunderman FW. Spectrophotometric assay for urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase activity
45. Pearle MS. Economic input on Urolithiasis In: Gohel MDI, Au DWT. Proceedings of the 10th International Symposium on Urolithiasis; 2004 May 24-28: Hongkong, Republic of China. International Urolithiasis Society; 2004. p. 394-96.
46. Hesse A. Renal Advance in Dietary Research In: Gohel MDI, Au DWT. Proceedings of the 10th International Symposium on Urolithiasis; 2004 May 24-28: Hongkong, Republic of China. International Urolithiasis Society; 2004. p. 318-23.
47. Kato Y, Yamaguchi S, Yachiku S, Nakazono S, Hori JI, Wada N, Hou K. Changes in urinary parameters after oral administration of potassium-sodium citrate and magnesium oxide to prevent urolithiasis. *Urology*;63(1): 7-11
48. Pak CYC, Sakhee K, Fuller CJ. Physiological and physiochemical correction and prevention of calcium stone formation by potassium citrate therapy. *Trans Assoc Am Physician* 1983; 96: 294-305
49. Nicar MJ, Peterson R, Pak CYC. Use of potassium citrate as potassium supplement during thiaside therapy of calcium nephrolithiasis. *J Urol* 1984; 131 3): 30-3.
50. Meschi T, et al. The effect of fruits and vegetables on urinary stone risk factor. *Kidney Intl* 2004; 66: 2402-10.
51. Hennequin C, Tardivel S, Medetognon J, Druke T, Daudon M, Lacour B. A stable animal model of diet-induced calcium oxalate crystalluria. *Urol Res.* 1998;26(1):57-63.
52. Borghi L, Geurra A, Meschi T, Briganti A, Schianchi T, Allegri F, et al. Relationship between supersaturation and calcium oxalate crystallization in normals and idiopathic calcium oxalate stone formers. *Kidney Intl.* 1999; 55:1041-50



ภาคผนวก

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ก

เอกสารชี้แจงข้อมูล/คำแนะนำแก่ผู้เข้าร่วมโครงการ
(Patient Information Sheet)

ชื่อ โครงการ	ผลของมะนาวผงต่อปัจจัยเสี่ยงของการเกิดนิ่วในผู้ป่วยโรคนิ่วไต	
	THE EFFECT OF LIME POWDER ON URINARY STONE RISK FACTORS IN RENAL STONE FORMERS	
ชื่อผู้วิจัย	นายฉัตรชัย ยาจันทร์ทา ศาสตราจารย์ปิยะรัตน์ โตสุโขวงศ์ ศาสตราจารย์นายแพทย์เกรียง ตั้งสง่า ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.พิสิฏฐ์ ประพันธ์วัฒนะ	ผู้วิจัย อาจารย์ที่ปรึกษาโครงการวิจัย อาจารย์ที่ปรึกษาโครงการวิจัยร่วม อาจารย์ที่ปรึกษาโครงการวิจัยร่วม
ผู้ดูแลที่ติดต่อได้	<ol style="list-style-type: none"> 1. ศาสตราจารย์ปิยะรัตน์ โตสุโขวงศ์ ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โทรศัพท์ 0-2252-4986 (ที่ทำงาน) 2. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.พิสิฏฐ์ ประพันธ์วัฒนะ ภาควิชาชีวเคมี คณะ แพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โทรศัพท์ 0-2252-4986 (ที่ทำงาน) 3. ทนพ.ฉัตรชัย ยาจันทร์ทา ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์ มหาวิทยาลัย โทรศัพท์ 0-1631-9258, 0-2240-2138 (บ้าน), 0-2252-4986 (ที่ทำงาน) 	
สถานที่วิจัย	ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย แผนกผู้ป่วยนอก ศัลยกรรมทางเดินปัสสาวะ ตึก ภปร. ชั้น 6 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์	

ความเป็นมาของโครงการ

นวัตทางเดินปัสสาวะเป็นภาวะที่พบได้บ่อยโดยเฉพาะอย่างยิ่งในประชากรไทยที่อาศัยอยู่ในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ และมีอัตรากลับมาเป็นซ้ำ (Recurrence) ภายใน 1 – 5 ปี หรือหลายปีต่อมามากกว่าร้อยละ 50 อาจทำให้เกิดภาวะไตวายเรื้อรัง ส่งผลให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้ จากการสำรวจอัตราการเกิดซ้ำในผู้ป่วยไทยหลังการสลายนิ่วด้วยวิธี ESWL พบว่ามีอัตราเพิ่มขึ้นร้อยละ 13, 25 และ 48 หลังการสลายเป็นระยะเวลา 2 ปี 3ปี และ 4 ปี ตามลำดับ ซึ่งนับเป็นปัญหาสำคัญอย่างยิ่งทางด้านสาธารณสุข อัตราการเกิดซ้ำที่เพิ่มขึ้น เนื่องจากมีปัจจัยทางเมแทบอลิซึมหลายชนิดที่เป็นสาเหตุของการเกิดซ้ำที่ไม่ได้ถูกประเมินให้ครบถ้วน รวมทั้งการตรวจแยกชนิดความคิดปกติซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดซ้ำ โดยเฉพาะปริมาณของอาหาร หรือพฤติกรรมการรับประทานอาหารที่มีอิทธิพลต่อปริมาณของสารที่เป็นองค์ประกอบของก้อนนิ่ว การรักษาด้วยโพแทสเซียมซิเตรต หรือโพแทสเซียมแมกนีเซียมซิเตรต สามารถลดการเกิดซ้ำได้ และยังเพิ่มปริมาณของสารยับยั้งการเกิดซ้ำในปัสสาวะได้ มีการศึกษาเกี่ยวกับผลของน้ำมะนาวซึ่งเป็นแหล่งซิเตรตจากธรรมชาติ มีปริมาณของ ซิเตรตหนึ่งในตัวยับยั้งการเกิดซ้ำที่สำคัญอยู่มาก รวมถึงมีปริมาณโพแทสเซียมอยู่สูง พบว่า เมื่อให้รับประทานน้ำมะนาวแล้วจะเพิ่มปริมาณซิเตรตในปัสสาวะมากกว่ากลุ่มปกติที่ไม่รับประทาน ถึง 2 เท่า อย่างไรก็ตามประสิทธิภาพของมะนาวเมื่อเปรียบเทียบกับการรักษาด้วย โพแทสเซียมซิเตรตหรือ โพแทสเซียมซิเตรตในคนไข้ที่เป็นนิ่วซ้ำนั้น ยังคงเป็นที่ถกเถียงอยู่ในปัจจุบัน ผู้วิจัยจึงมีความสนใจที่จะศึกษาผลของมะนาวต่อปัจจัยเสี่ยงของการเกิดซ้ำในผู้ป่วยนิ่วไตว่าจะมีประสิทธิภาพหรือไม่อย่างไร

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของมะนาวผงในการเปลี่ยนแปลงปัจจัยเสี่ยงของการเกิดซ้ำในผู้ป่วยโรคนิ่วไต

รายละเอียดที่จะปฏิบัติต่อผู้เข้าร่วม โครงการ

1. ท่านจะได้รับการคัดกรองด้วยการฉายรังสีและตรวจกรองด้วยการตรวจเลือดรวมถึงปัสสาวะ 24 ชั่วโมงก่อนการเข้าร่วมโครงการ
2. ท่านจะได้รับการประเมินภาวะปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดซ้ำโดยปัสสาวะ 24 ชั่วโมง รวม 2 ครั้ง ทำการประเมินโดยการเจาะเลือดรวม 1 ครั้งในเดือนสุดท้ายของการเข้าร่วมโครงการวิจัย โดยไม่เสียค่าใช้จ่าย

3. ท่านจะได้รับการขอร้องให้ทำการทดสอบ ประกอบด้วยการรับประทานยาหรือสารหนึ่งใน 2 กลุ่มดังต่อไปนี้ 1) สารมะนาวฝง ที่ได้รับการปรับปรุงปริมาณของสารต่างๆ ให้เหมาะสมโดยโครงการศึกษาวิจัย 2) ยาโพแตสเซียมซิเตรต ซึ่งผู้วิจัยและแพทย์ผู้เป็นผู้นำน่าจะไม่ทราบว่าเป็นยาหรือสารชนิดใด และรับประทานยาหรือสารเป็นเวลา 3 เดือน ทุกวัน วันละ 1 ชอง หลังอาหารเช้า
4. ท่านจะได้รับการทดสอบภายใต้ความดูแลของ แพทย์ผู้เชี่ยวชาญ นักเทคนิคการแพทย์ และผู้ทำวิจัย และจะไม่ก่อให้เกิดอันตรายใดๆแก่ผู้เข้าร่วมการวิจัย

ประโยชน์และผลข้างเคียงที่จะเกิดแก่ผู้เข้าร่วมโครงการ

1. ท่านจะได้รับทราบถึงความเสี่ยงและสาเหตุของการเกิดนิ่วจากการประเมินปัจจัยเสี่ยงของการเกิดนิ่วไต
2. ท่านจะได้รับการดูแลและรักษาโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญและนักเทคนิคการแพทย์ รวมถึงนักวิจัย ภายหลังจากเสร็จสิ้นการร่วมโครงการศึกษาวิจัย อย่างดี
3. ท่านจะได้รับการเจาะเลือด เพื่อทำการวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดนิ่วไต จำนวน 2 ครั้ง เมื่อเข้าร่วมโครงการศึกษาวิจัย และภายหลังจากสิ้นสุดโครงการศึกษาวิจัย
4. สารมะนาวฝงอาจทำให้เกิดการเสียวฟันเล็กน้อย เนื่องจากความเป็นกรดของน้ำมะนาว เพื่อป้องกันผลข้างเคียงดังกล่าว ควรดื่มน้ำเปล่าตาม 1- 2 แก้ว หลังรับประทานสารมะนาวฝง

การเก็บข้อมูลเป็นความลับ

ผู้วิจัยขอยืนยันว่า ข้อมูลเกี่ยวกับตัวท่านจะถูกเก็บไว้เป็นความลับและจะใช้สำหรับงานวิจัยนี้เท่านั้น และชื่อของท่านจะไม่ปรากฏในแบบฟอร์มการเก็บข้อมูลและในฐานข้อมูลทั่วไป ผู้วิจัยจะใช้ฐานข้อมูลลับที่มีชื่อของท่านไว้ต่างหาก โดยที่มีผู้วิจัยเพียงท่านเดียวเท่านั้นที่ทราบรายละเอียดของข้อมูลนี้ ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณท่านที่ได้ให้ความร่วมมือมาเข้าโครงการวิจัย ท่านสามารถขอลอนตัวออกจากโครงการได้ตลอดเวลาและสามารถร้องเรียนเกี่ยวกับความไม่ถูกต้องของการวิจัยได้ที่ ฝ่ายวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ถนนพระราม 4 เขตปทุมวัน กรุงเทพมหานคร 10330 โดยทางคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยของคณะฯ พร้อมให้คำชี้แจงและความยุติธรรมแก่ท่าน หากท่านมีข้อสงสัยประการใดเกี่ยวกับ การวิจัยนี้กรุณาติดต่อมาที่ ทนพ.ฉัตรชัย ยาจันทร์ทา ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โทรศัพท์ 0-1631-9258, 0-2252-4986 (ที่ทำงาน)

ภาคผนวก ข

รายละเอียดเกี่ยวกับมะนาวผงและวิธีการผลิต



ผู้รับผิดชอบโครงการ

ผศ.สุชาดา ไชยสวัสดิ์ นายจิระพันธุ์ เนื่องจากนิล น.ส.วรารภรณ์ เมธาวิริยะศิลป์
 ผศ.วีระชัย แก่นทรัพย์ นางวลัยพร ศรีชุมพวง สถาบันพัฒนาและฝึกอบรมโรงงานต้นแบบ
 โทร 0-2470-9716 โทรสาร 0-2452-3455

หลักการและเหตุผล

มะนาว (Lime, *Citrus aurantifolia*, Swingle) จัดเป็นกลุ่มของพืชเศรษฐกิจที่สำคัญชนิดหนึ่งของประเทศไทย โดยถูกใช้เป็นส่วนประกอบเพื่อเพิ่มรสชาติในการปรุงอาหารชนิดต่างๆ ซึ่งมีคุณสมบัติเฉพาะในการให้รสเปรี้ยวและมีกลิ่นหอมพิเศษของมะนาวเป็นตัวเพิ่มรส นอกจากนี้แล้วยังถูกนำมาใช้เป็นเครื่องดื่มน้ำมะนาวเป็นส่วนผสมของเครื่องดื่มชนิดต่างๆ รวมถึงถูกนำมาใช้เป็นส่วนประกอบในเครื่องสำอาง ผงซักฟอกและอื่นๆ อีกมากมาย ทำให้การใช้มะนาวเพื่อการบริโภคในประเทศไทยมีปริมาณหลายพันตันต่อปี ถึงแม้ว่ามะนาวสามารถปลูกได้ทั่วทุกภาคของประเทศไทยและให้ผลตลอดปี แต่ผลผลิตของมะนาวก็ขึ้นอยู่กับฤดูกาล และพบว่าประเทศไทยประสบปัญหาการขาดแคลนมะนาวในช่วงหน้าแล้ง ประมาณเดือนกุมภาพันธ์-เมษายน ซึ่งทำให้มะนาวมีราคาแพงขึ้น 5-10 เท่า ในขณะที่หน้าฝนซึ่งมีผลผลิตของมะนาวออกสู่ตลาดมาก มะนาวจะมีราคาต่ำ ด้วยสาเหตุนี้ การกระตุ้นให้เกิดการผลิตน้ำมะนาวในเชิงพาณิชย์ เพื่อนำสู่ท้องตลาดเป็นอีกหนทางหนึ่งที่จะช่วยป้องกันและแก้ไขปัญหาการขาดแคลนมะนาว และช่วยพยุงราคามะนาวในช่วงที่มีผลผลิตออกสู่ตลาดมากได้ เป็นการช่วยแก้ปัญหาทางเศรษฐกิจของประเทศได้อีกทางหนึ่ง นอกจากนี้ยังมีความต้องการมะนาวผงที่มีคุณภาพเทียบเท่ามะนาวสดเพื่อใช้ในอุตสาหกรรม

อาหาร ซึ่งเป็นอุตสาหกรรมยุทธศาสตร์ของประเทศโดยเฉพาะภัตตาคารและร้านอาหารทั้งภายในและต่างประเทศ เพื่อทดแทนในช่วงขาดแคลนมีปริมาณสูง ซึ่งให้เห็นตลาดของมะนาวผงอย่างชัดเจน

มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีพระจอมเกล้าธนบุรีได้พัฒนาเทคโนโลยีการผลิตน้ำมะนาวเข้มข้นและมะนาวผงโดยวิธีอบแห้งแบบแช่แข็ง (Freeze Dryer) และวิธีอบแห้งแบบสุญญากาศ (Vacuum Dryer) ที่มีคุณภาพใกล้เคียงกับมะนาวสดทั้งด้านสี กลิ่น รส และมีความคงตัวสูงสามารถเก็บไว้ได้นานในซองบรรจุภัณฑ์ที่กันแสงและความชื้นนานไม่น้อยกว่าหนึ่งปี วิธีการผลิตมะนาวผงมีวิธีดังต่อไปนี้

1. เครื่องมือและอุปกรณ์ที่ใช้ในกระบวนการผลิตน้ำมะนาวเข้มข้นและมะนาวผงแบบครบวงจร ดังแสดงในรูปที่ 1 และ รูปที่ 2 ตามลำดับ



รูปที่ 1 วงจรการผลิตมะนาวผง

2. การตรวจวิเคราะห์คุณภาพ

การตรวจวิเคราะห์คุณภาพของน้ำมะนาวและมะนาวผง ได้ทำการวิเคราะห์โดยวิธีการตามมาตรฐานที่ระบุไว้ใน Official Methods of Analysis of AOAC International 16th Edition, 1995. Food Chemicals Codex (FCC) 4th Edition, 1996 และ Chemical Analysis of Foods 6th Edition, 1975 โดยการตรวจวิเคราะห์หาคุณภาพของน้ำมะนาว ประกอบไปด้วย pH, Citrate, Vitamin C หรือ Ascorbic acid (mg/mL), %Brix, และ ปริมาณ แคลเซียม โซเดียม โปแตสเซียม รวมทั้ง ซิเทรต โดยการตรวจวิเคราะห์หาค่าของ pH โดยใช้ pH meter (Beckman pH/ISE) โดยวิธีการตาม

มาตรฐานที่ระบุไว้ใน FCC 1996 (36) วิเคราะห์หาค่าซึเทรตด้วยวิธีเอนไซม์ (Citrate lyase) วิเคราะห์หาค่าของ Vitamin C หรือ Ascorbic acid ด้วยวิธีการไตเตรท และ Total Soluble Solids หรือ %Brix ด้วยเครื่อง Refractometer โดยวิธีของ Pearson ใน Chemical Analysis of Foods 1975 (40) วิเคราะห์ ปริมาณ แคลเซียม โซเดียม โพแทสเซียม ด้วยเครื่อง AA และ ICP โดยวิธีการตาม มาตรฐานที่กำหนดไว้ใน FCC 1996 และ Official Methods of Analysis of AOAC International 16th Edition, 1995. และวิเคราะห์ซึเทรตด้วยวิธีเอนไซม์ (citrate lyase) ซึ่งในการวิเคราะห์คุณภาพ ของน้ำมะนาวนี้ ทุกการทดสอบจะทำการทดสอบ สองครั้งซ้ำ สารเคมีที่ใช้จะเป็น Analytical Reagent Grade (Sigma) ค่าของการทดสอบจะนำมาทำการวิเคราะห์ทางสถิติโดยใช้โปรแกรม SPSS



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



ขั้นตอนที่ 1
การล้างมะนาว

ขั้นตอนที่ 2 การผ่ามะนาว



ขั้นตอนที่ 3
มะนาวที่ผ่า
แล้ว

ขั้นตอนที่ 4
การคั้นมะนาว



ขั้นตอนที่ 5
การกรองน้ำ
มะนาว

ขั้นตอนที่ 6
เตรียมการ
ศึกษาวิจัย



ขั้นตอนที่ 7
เตรียมการศึกษาวิจัย

รูปที่ 2 แสดงขั้นตอนการเตรียมตัวอย่างน้ำมะนาว

3. สภาวะที่เหมาะสมในกระบวนการอบแห้งแบบแช่แข็ง

ในการศึกษาครั้งนี้ได้ใช้สารช่วยในการอบแห้งที่ไม่มีผลต่อคุณภาพ กลิ่นและรสของมะนาว โดยพิจารณาจากสารช่วยในการอบแห้งของผลไม้ประเภทส้มและน้ำผลไม้ชนิดอื่นประกอบตามทีระบุไว้ใน Hand Book of Food Additives ซึ่งสารช่วยในการอบแห้งที่นำมาใช้ในการศึกษาครั้งนี้

ได้คำนึงถึงผลกระทบต่อผู้ป่วยโรคไตเป็นสำคัญ โดยใช้สารช่วยในการอบแห้ง ที่ไม่มีผลกระทบต่อผู้ป่วยโรคไตหรือนิ่วในไตและก่อให้เกิดผลดีต่อผู้ป่วยโรคไตหรือนิ่วในไตโดยรวม อีกทั้งยังคงคุณภาพและคุณสมบัติของมะนาวเทียบเท่ามะนาวสดอย่างครบถ้วน โดยใช้ความเข้มข้นของสารอบแห้ง 3%;ซึ่งไม่เกินมาตรฐานที่ระบุไว้ใน Hand Book of Food Additives ใส่งไปในน้ำมะนาวสด การศึกษาครั้งนี้ดำเนินการโดยใช้วิธีอบแห้งแบบแช่แข็ง โดยใช้เครื่อง Freeze Dryer (Heto Model FD8 ดังรูปที่ 3.3) ซึ่งดำเนินการตามการศึกษาสภาวะของการอบแห้งโดยสุชาดาและคณะ (107) โดยใช้ตัวอย่างน้ำมะนาวที่เตรียมไว้ครั้งละ 2 ลิตร เติมสารช่วยในการอบแห้งชนิดต่างๆ ในความเข้มข้นที่เตรียมไว้ ต่อจากนั้นจึงนำมาแช่แข็งที่อุณหภูมิ -34°C 1 ชั่วโมง โดยใช้อัตราแช่แข็ง 0.5°C ต่อนาที ในขั้นตอนของการแช่แข็ง ตามด้วยการอบแห้งขั้นที่หนึ่งที่อุณหภูมิ -10°C ในเวลา 5.5 ชั่วโมง โดยใช้อัตราอบแห้ง 0.1°C ต่อนาที และตามด้วยการอบแห้ง ขั้นที่สองที่อุณหภูมิ 0°C ในเวลา 2 ชั่วโมง โดยใช้อัตราอบแห้ง 0.1°C ต่อนาที ซึ่งมะนาวผงที่ได้จะนำไปตรวจสอบคุณภาพทางกายภาพอันประกอบด้วย สี กลิ่นและรส ตามด้วยการหาค่าของ pH, Total Soluble Solids (% Brix) , Ascorbic acid (Vitamin C) , และปริมาณ แคลเซียม โซเดียม โปแตสเซียม เปรียบเทียบกับน้ำมะนาวคั้นสด

ภาคผนวก ก

ใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัย (Consent Form)

การวิจัยเรื่อง ผลของมะนาวผงต่อปัจจัยเสี่ยงของการเกิดนิ่วในผู้ป่วยโรคนี้ไต

วันที่ให้คำยินยอม วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตรายหรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย รวมทั้งประโยชน์ที่เกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียดและมีความเข้าใจแล้ว

ผู้วิจัยรับรองว่าจะตอบคำถามต่างๆที่ข้าพเจ้าสงสัยด้วยความเต็มใจ ไม่ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกการเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้เมื่อใดก็ได้ และเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้โดยสมัครใจและสามารถบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้ได้ตลอดเวลา

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลเฉพาะเกี่ยวกับตัวข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะในรูปที่เป็นสรุปผลการวิจัย การเปิดเผยข้อมูลเกี่ยวกับตัวข้าพเจ้าต่อหน่วยงานต่างๆที่เกี่ยวข้องทำได้เฉพาะกรณีจำเป็น ด้วยเหตุผลทางวิชาการเท่านั้น

ผู้วิจัยรับรองว่าหากเกิดอันตรายใดๆจากการวิจัยดังกล่าว ข้าพเจ้าจะได้รับการรักษาพยาบาลโดยไม่คิดมูลค่า และจะได้รับการชดเชยรายได้ที่สูญเสียไประหว่างการรักษาพยาบาลดังกล่าว ตลอดจนถึงเงินทดแทนความพิการที่อาจเกิดขึ้นตามความเหมาะสม

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นแล้ว และมีความเข้าใจดีทุกประการ และได้ลงนามในใบยินยอมนี้ด้วยความเต็มใจ

ลงนาม.....ผู้ยินยอม
(.....)

ลงนาม.....พยาน
(.....)

ลงนาม.....ผู้ทำวิจัย
(.....)

ภาคผนวก ง

ตารางแสดงคุณค่าทางโภชนาการของน้ำมะนาว ในหน่วย 100 กรัมของกรมการเกษตร
(สหรัฐอเมริกา USDA)

Lime juice, raw

NDB No: 09160

Nutrient	Units	Value per 100 grams of edible portion	Number of Data Points	Std. Error
Proximates				
Water	g	90.79	4	0.126
Energy	kcal	25	0	0
Energy	kJ	104	0	0
Protein	g	0.42	4	0.021
Total lipid (fat)	g	0.07	4	0
Ash	g	0.31	4	0.026
Carbohydrate, by difference	g	8.42	0	0
Fiber, total dietary	g	0.4	0	0
Sugars, total	g	1.69	4	0.124
Sucrose	g	0.48	4	0.057
Glucose (dextrose)	g	0.60	4	0.041
Fructose	g	0.61	4	0.045
Lactose	g	0.00	4	0
Maltose	g	0.00	4	0
Galactose	g	0.00	4	0
Starch	g	0.00	1	0
Minerals				
Calcium, Ca	mg	14	4	0.823
Iron, Fe	mg	0.09	4	0.014
Magnesium, Mg	mg	8	4	0.182

Phosphorus, P	mg	14	4	0.26
Potassium, K	mg	117	4	5.244
Sodium, Na	mg	2	4	0.865
Zinc, Zn	mg	0.08	4	0.004
Copper, Cu	mg	0.027	4	0.001
Manganese, Mn	mg	0.018	4	0.001
Selenium, Se	mcg	0.1	2	0
Vitamins				
Vitamin C, total ascorbic acid	mg	30.0	4	1.39
Thiamin	mg	0.025	4	0.001
Riboflavin	mg	0.015	4	0
Niacin	mg	0.142	4	0.009
Pantothenic acid	mg	0.123	4	0.006
Vitamin B-6	mg	0.038	4	0.001
Folate, total	mcg	10	4	1.559
Folic acid	mcg	0	0	0
Folate, food	mcg	10	4	1.559
Folate, DFE	mcg_DFE	10	0	0
Vitamin B-12	mcg	0.00	0	0
Vitamin A, IU	IU	50	4	20.13
Vitamin A, RAE	mcg_RAE	2	4	1.006
Retinol	mcg	0	0	0
Vitamin E (alpha-tocopherol)	mg	0.22	2	0
Tocopherol, beta	mg	0.00	2	0
Tocopherol, gamma	mg	0.00	2	0
Tocopherol, delta	mg	0.00	2	0
Vitamin K (phylloquinone)	mcg	0.6	2	0
Lipids				
Fatty acids, total saturated	g	0.008	0	0
4:0	g	0.000	0	0
6:0	g	0.000	0	0

8:0	g	0.000	0	0
10:0	g	0.000	0	0
12:0	g	0.000	0	0
14:0	g	0.000	0	0
16:0	g	0.008	2	0
18:0	g	0.000	0	0
Fatty acids, total monounsaturated	g	0.008	0	0
16:1 undifferentiated	g	0.002	2	0
18:1 undifferentiated	g	0.007	2	0
20:1	g	0.000	0	0
22:1 undifferentiated	g	0.000	0	0
Fatty acids, total polyunsaturated	g	0.023	0	0
18:2 undifferentiated	g	0.015	2	0
18:3 undifferentiated	g	0.008	2	0
18:4	g	0.000	0	0
20:4 undifferentiated	g	0.000	0	0
20:5 n-3	g	0.000	0	0
22:5 n-3	g	0.000	0	0
22:6 n-3	g	0.000	0	0
Cholesterol	mg	0	0	0
Amino acids				
Tryptophan	g	0.002	0	0
Threonine	g	0.002	0	0
Isoleucine	g	0.002	0	0
Leucine	g	0.016	0	0
Lysine	g	0.016	0	0
Methionine	g	0.002	0	0
Cystine	g	0.002	0	0
Phenylalanine	g	0.011	0	0
Tyrosine	g	0.002	0	0
Valine	g	0.011	0	0

Arginine	g	0.015	0	0
Histidine	g	0.002	0	0
Alanine	g	0.024	0	0
Aspartic acid	g	0.114	0	0
Glutamic acid	g	0.067	0	0
Glycine	g	0.011	0	0
Proline	g	0.030	0	0
Serine	g	0.035	0	0
Other				
Alcohol, ethyl	g	0.0	0	0
Caffeine	mg	0	0	0
Theobromine	mg	0	0	0
Carotene, beta	mcg	30	4	12.078
Carotene, alpha	mcg	0	4	0
Cryptoxanthin, beta	mcg	0	4	0
Lycopene	mcg	0	4	0
Lutein + zeaxanthin	mcg	0	4	0

USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Release 17 (2004)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

