

ไข่มันในปีสสาวะและก้อนนี้ของผู้ป่วยโรคนี้ไต: บทบาทในกระบวนการเกิดก้อนนี้



นางสาวพันธ์ทิพย์ ยังเจิมจันทร์

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาวิทยาศาสตร์การแพทย์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2548

ISBN 974-14-2904-5

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

LIPIDS IN URINE AND STONE MATRIX OF RENAL STONE PATIENTS:
ROLE IN THE STONE FORMATION

Miss Phantip Youngjermchan

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science Program in Medical Science

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2005

ISSN 974-14- 2904- 5

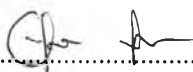
481664

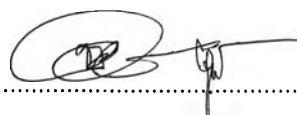
หัวข้อวิทยานิพนธ์ ไข่ม้นในปัสสาวะและก้อนน้ของผู้ป่วยโรคนี้วไต: บทบาทใน
กระบวนการเกิดก้อนนี้ว
โดย นางสาว พันธุ์ทิพย์ ยังเจิมจันทร์
สาขาวิชา วิทยาศาสตร์การแพทย์
อาจารย์ที่ปรึกษา อาจารย์ ดร.ชาญชัย บุญหล้า
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม ศาสตราจารย์ปิยะรัตน์ โตสุโขวงศ์,
อาจารย์นายแพทย์สมเกียรติ พุ่มไพศาลชัย


คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็น
ส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

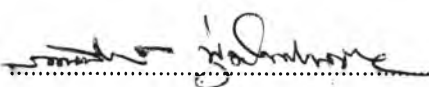

.....คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(ศาสตราจารย์นายแพทย์ภิรมย์ กมลรัตนกุล)

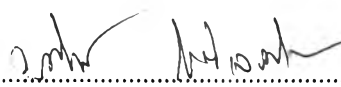
คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์


..... ประธานกรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.พุลลาภ ชีพสุนทร)


..... อาจารย์ที่ปรึกษา
(อาจารย์ ดร.ชาญชัย บุญหล้า)


..... อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม
(ศาสตราจารย์ปิยะรัตน์ โตสุโขวงศ์)


..... อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม
(อาจารย์นายแพทย์สมเกียรติ พุ่มไพศาลชัย)


..... กรรมการ
(รองศาสตราจารย์นายแพทย์วรศักดิ์ โชติเลอศักดิ์)

พันธ์ทิพย์ ยังเจิมจันทร์: ไขมันในปัสสาวะและก้อนนิ่วของผู้ป่วยโรคนิ่วไต: บทบาทในกระบวนการเกิดก้อนนิ่ว. (LIPIDS IN URINE AND STONE MATRIX OF RENAL STONE PATIENTS: ROLE IN THE STONE FORMATION) อ. ที่ปรึกษา : ดร.ชาญชัย บุญหล้า, อ.ที่ปรึกษาร่วม: ศาสตราจารย์ปิยะรัตน์ โตสุโขวงศ์, นพ.สมเกียรติ พุ่มไพศาลชัย 101 หน้า. ISBN 974-14-2904-5.

โรคนิ่วไตเป็นปัญหาสาธารณสุขที่พบบากทั่วโลก รวมทั้งประเทศไทย กลไกการเกิดนิ่วขึ้นอยู่กับองค์ประกอบของปัสสาวะเป็นสำคัญ มีรายงานว่าผู้ป่วยโรคนิ่วไตมีการขับออกของไขมันในปัสสาวะมากกว่าคนปกติ และยังพบไขมันในก้อนนิ่ว งานวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาชนิดและปริมาณของไขมันที่พบในปัสสาวะของผู้ป่วยโรคนิ่วไตและบทบาทของไขมันในการส่งเสริมการก่อผลึกในปัสสาวะ จำนวนผู้ป่วยโรคนิ่วไตที่ทำการศึกษาทั้งหมด 34 ราย เก็บตัวอย่างปัสสาวะ 24 ชั่วโมงและก้อนนิ่ว กลุ่มควบคุม 32 ราย เก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง วัดปริมาตร ความเป็นกรด-ด่าง ตรวจประเมินความผิดปกติทางเมแทบอลิก ภาวะการบาดเจ็บของเซลล์บุท่อไต และภาวะเครียดจากออกซิเดชัน วิเคราะห์ชนิดของก้อนนิ่วโดยวิธี Fourier transform infrared spectroscopy สกัดไขมันในปัสสาวะและก้อนนิ่วเพื่อหาปริมาณของไขมัน ทำการแยกชนิดของไขมันที่สกัดได้โดยวิธี multi-one-dimension –thin layer chromatography และศึกษาบทบาทในการก่อนิ่วในหลอดทดลองของไขมันชนิดต่าง ๆ ที่พบในปัสสาวะ จากการศึกษาพบว่า ปริมาตรปัสสาวะน้อย ภาวะซีเทรตในปัสสาวะต่ำและภาวะโพแทสเซียมในปัสสาวะต่ำเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญในการเกิดนิ่ว กลุ่มผู้ป่วยโรคนิ่วไตเกิดภาวะการบาดเจ็บของเซลล์บุท่อไตและภาวะเครียดจากออกซิเดชันมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ กลุ่มผู้ป่วยโรคนิ่วไตมีแนวโน้มของการขับออกของไขมันในปัสสาวะสูงกว่ากลุ่มควบคุมแต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ และปริมาณของไขมันในก้อนนิ่วทั้ง 3 ชนิดนั้นมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ไขมันที่ขับออกมาในปัสสาวะของกลุ่มผู้ป่วยโรคนิ่วไตนั้นมีความสัมพันธ์กับ ภาวะการบาดเจ็บของเซลล์บุท่อไตภาวะเครียดจากออกซิเดชันอย่างมีนัยสำคัญ ชนิดของไขมันที่พบในปัสสาวะของกลุ่มผู้ป่วยโรคนิ่วไตและกลุ่มควบคุมไม่มีความแตกต่างกัน แต่ชนิดของไขมันที่พบในก้อนนิ่วนั้นมีความแตกต่างจากในปัสสาวะ จากการศึกษาบทบาทของไขมันในการเกิดนิ่ว พบว่าไขมันที่ขับออกมาในปัสสาวะ นั้นสามารถเป็นได้ทั้ง nucleator และ aggregator ในการกระบวนการเกิดก้อนนิ่ว การศึกษานี้ทำให้เข้าใจกลไกการเกิดนิ่วได้มากขึ้น โดยภาวะเครียดจากออกซิเดชันและการทำลายเซลล์ท่อไตจะส่งผลให้มีการขับออกของไขมันในปัสสาวะมากขึ้น ซึ่งจะส่งเสริมให้เกิดก้อนนิ่วได้ง่ายขึ้น

สาขาวิชาวิทยาศาสตร์การแพทย์
ปีการศึกษา 2548

ลายมือชื่อนิสิต..... พันธุ์ทิพย์ ยังเจิมจันทร์
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

4774756830 : MAJOR MEDICAL SCIENCE

KEY WORD: NEPHROLITHIASIS / LIPIDS / STONE MATRIX / CALCIUM OXALATE / STONE FORMATION / URINARY STONE RISK FACTORS

PHANTIP YOUNGJERMCHAN: LIPIDS IN URINE AND STONE MATRIX OF RENAL STONE PATIENTS: ROLE IN THE STONE FORMATION. THESIS ADVISOR: DR. CHANCHAI BOONLA, THESIS COADVISOR: PROFESSOR PIYARATANA TOSUKHOWONG, DR.SOMKIAT PUMPAISANCHAI, 101 pp. ISBN 974-14-2904-5.

Nephrolithiasis or renal stone has been found worldwide; it is also endemic in the northeastern Thailand. Mechanism of stone formation depends upon urinary constituents. In a previous study report that patients with kidney stone excreted urinary lipids higher than in normal individuals and lipid constituents were found in stone matrix. The aim of present research was to investigate the profile of urinary lipids in renal stone patients (RSP) and to elucidate role of lipids in stone formation. A total of 34 kidney stone patients were recruited and collected for 24-hour urine and stone specimens. Thirty-two healthy subjects were participated as control and collected for 24-hour urine. Urine volume, pH, metabolic abnormalities, renal tubular damage and oxidative stress were determined in urine specimens. Mineral composition of stone was analyzed using Fourier transform infrared spectroscopy. Total lipids were extracted from stone and urine samples by chloroform-methanol method and lipid classes were separated using multi-one-dimension –thin layer chromatography. *In vitro* crystallization and aggregation assays were employed to evaluate the lithogenic role of lipids. The results showed that low urine volume, hypocitraturia and hypokaliuria were major risk factors of RSP. Tubular damage and oxidative stress were significantly increased in RSP than normal subjects. A trend of increased urinary lipids excretion in RSP was observed although was not statistically significant. Amount of total lipids of each stone type was not significantly different. Excretion of urinary total lipids in RSP was correlated to oxidative stress and renal tubular damage. Urinary lipid profiles in RSP and normal subjects were relatively similar but they greatly differed from stone matrix lipids. Stone formation assay demonstrated that lipids could function as both nucleator and aggregator. This study provided data for better understanding the mechanisms of lithogenesis. Oxidative stress and renal tubular damage caused elevated urinary lipids excretion hence enhancing stone formation potential.

Field of study MEDICAL SCIENCE

Academic year 2005

Student's signature..... Phantip Youngjermchan
 Advisor's signature..... Chanchai Boonla
 Co-advisor's signature..... Piyaratana Tosukhowong
 Co-advisor's signature..... Somkiat Pumpaisanchai

กิตติกรรมประกาศ

ในการศึกษาวิจัยครั้งนี้ผู้วิจัยขอขอบคุณ อาจารย์ ดร. ชาญชัย บุญหล้า อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ที่กรุณาให้คำปรึกษา คำแนะนำตลอดการทำวิทยานิพนธ์ ช่วยตรวจสอบแก้ไขข้อบกพร่องของวิทยานิพนธ์ ตลอดจนให้ความรู้และข้อเสนอแนะที่เป็นประโยชน์อย่างยิ่งในการทำวิจัยในครั้งนี้

ขอขอบคุณศาสตราจารย์ปิยะรัตน์ โดสุโจวงศ์ ที่ให้โอกาสในการศึกษาต่อระดับปริญญาโท ตลอดจนให้ความรู้คำแนะนำตลอดการทำวิจัย และตรวจสอบแก้ไขข้อบกพร่องของวิทยานิพนธ์

ขอขอบคุณแพทย์และพยาบาล หน่วยศัลยศาสตร์ระบบทางเดินปัสสาวะ โรงพยาบาลราชวิถีและโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่กรุณาให้ความช่วยเหลือ ความรู้ ตลอดจนคำแนะนำที่มีประโยชน์อย่างมาก ในการทำวิจัยครั้งนี้

ขอขอบคุณหน่วยวิจัยทางชีวเคมีและโรคทางเมแทบอลิก คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และหน่วยภาวะการมีบุตรยาก ดิคนวมินทรราชินี ชั้น 11 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ขอขอบคุณนักเทคนิคการแพทย์พงษ์ศักดิ์ พันธุ์สิน หน่วยโรคไต โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่กรุณาให้ความช่วยเหลือในการทำวิจัยครั้งนี้

ขอขอบคุณนายสิทธิพร สินธุปี นางสาวรัตติพร วุ่นสุวรรณ นางสาวชนุดรา หุณาปเทศ และนางสาวชนิษฐา พูนภิรมย์ ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ให้ความช่วยเหลือในการทำวิจัยครั้งนี้

สุดท้ายนี้ขอขอบคุณครอบครัว เป็นอย่างยิ่งที่ให้โอกาสในการศึกษาต่อระดับปริญญาโท ให้ความรักและกำลังใจ จนสำเร็จการศึกษาครั้งนี้

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อวิทยานิพนธ์ (ภาษาไทย).....	ง
บทคัดย่อวิทยานิพนธ์ (ภาษาอังกฤษ).....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฌ
สารบัญภาพ.....	ฉ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
ความเป็นมาและความสำคัญ.....	1
วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	2
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	4
บทที่ 2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	7
แนวคิดและทฤษฎี.....	7
เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	8
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	31
เครื่องมือ วัสดุและอุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัย.....	31
การวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ.....	35
การวิเคราะห์ข้อมูล.....	41
บทที่ 4 ผลการวิเคราะห์ข้อมูล.....	42
ผลการวิเคราะห์.....	42
บทที่ 5 สรุปผลการวิจัย อภิปรายผลและข้อเสนอแนะ.....	71
สรุปผลการวิจัย.....	71
ข้อเสนอแนะ.....	82
รายการอ้างอิง.....	83
ภาคผนวก.....	90
ภาคผนวก ก.....	91
ภาคผนวก ข.....	94
ภาคผนวก ค.....	95
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	101

สารบัญตาราง

ตาราง		หน้า
1	แสดงสารก่อนี้วและสารยับยั้งนี้วในปีสภาวะ.....	12
2	แสดงข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มประชากรศึกษา.....	42
3	แสดงระดับของปัจจัยเสี่ยงทางเมแทบอลิกของการเกิดนี้วในปีสภาวะ เปรียบเทียบกับระหว่างกลุ่มควบคุมและกลุ่มผู้ป่วยโรคนี้วไต.....	44
4	แสดงระดับของตัวบ่งชี้ของภาวะการทำลายเซลล์เยื่อหุ่ท่อไตและ ภาวะเครียดจากออกซิเดชั่นเปรียบเทียบกับระหว่างกลุ่มควบคุมและ กลุ่มผู้ป่วยโรคนี้วไต.....	46
5	แสดงค่าอ้างอิงของปัจจัยเสี่ยงทางเมแทบอลิกที่เป็น สาเหตุของการเกิดนี้ว.....	47
6	แสดงความถี่ของความผิดปกติทางเมแทบอลิกที่พบในกลุ่มผู้ป่วยโรคนี้วไต เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม.....	48
7	แสดงปัจจัยทางเมแทบอลิกของกลุ่มผู้ป่วยโรคนี้วไต เปรียบเทียบในนี้วแต่ละชนิด.....	50
8	แสดงปริมาณของไขมันในกอนี้วแต่ละชนิด.....	52
9	แสดงค่า Rf ของแต่ละ bands ของไขมันที่จำแนกได้.....	57
10	แสดงความถี่การพบ band ของไขมันในปีสภาวะของกลุ่มควบคุม กลุ่มผู้ป่วยโรคนี้วไต และในกอนี้ว.....	60
11	แสดงค่าเฉลี่ยของการดูดกลืนแสง (OD 620nm) และจำนวนของผลึกของ total lipids ที่สกัดได้จากปีสภาวะของกลุ่มควบคุมและ กลุ่มผู้ป่วยโรคนี้วไต และกอนี้ว.....	61
12	แสดงความสามารถในการก่อผลึกของไขมันแต่ละชนิด สกัดได้จากกอนี้ว.....	63
13	แสดงผลการวิเคราะห์บทบาทในการเกาะกลุ่มของผลึกนี้วของไขมัน เปรียบเทียบระหว่างไขมันที่สกัดได้จากปีสภาวะของกลุ่มควบคุม กลุ่มผู้ป่วยโรคนี้วไต และกอนี้ว.....	64
14	แสดงค่า Aggregation Coefficient ของไขมันแต่ละชนิดที่สกัดได้ จากปีสภาวะของกลุ่มควบคุมและกลุ่มผู้ป่วยโรคนี้วไต และกอนี้ว.....	66

สารบัญภาพ

ภาพประกอบ	หน้า
1 แสดงแผนผังการทำวิจัยและการเสนอผลงานวิจัย.....	6
2 แสดงกลไกการเกิดนิ่วในระบบทางเดินปัสสาวะและแสดง ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่าง ๆ ซึ่งนำไปสู่การเกิดนิ่ว.....	11
3 แสดงการรับประทานอาหารไม่ได้สัดส่วนคาร์โบไฮเดรตสูงมาก และไขมันต่ำมาก.....	21
4 แสดงการเกิดภาวะซีเทรตในปัสสาวะต่ำ (hypocitraturia) จากความผิดปกติของเมแทบอลิซึมเนื่องจากขาดโพแทสเซียมและ เกิดภาวะเซลล์เป็นกรด.....	22
5 แสดงวิธีการรักษานิ่วไตโดยวิธีต่าง ๆ.....	25
6 แสดงการเปลี่ยนแปลงของไขมันชนิด phospholipids ในเยื่อหุ้มเซลล์ และการเกิด nucleation ของผลึกแคลเซียมออกซาเลต.....	28
7 แสดงกลไกการผลึกและก้อนนิ่ว ที่เกิดจากการทำลายเซลล์บุท่อไต.....	30
8 แสดงภูมิทัศน์ของผู้ป่วยโรคนิ่วไต.....	43
9 แสดงชนิดของก้อนนิ่วของผู้ป่วยโรคนิ่วไต.....	49
10 แสดงปริมาณการขับออกของไขมันในปัสสาวะ (mg/gCr) ของกลุ่มผู้ป่วยโรคนิ่วไตเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม.....	51
11ก แสดงความสัมพันธ์ระหว่างไขมันที่ขับออกมาในปัสสาวะ และและปริมาณการขับออกของโปรตีน (total protein) ในปัสสาวะของกลุ่มผู้ป่วยโรคนิ่วไต.....	52
11ข แสดงความสัมพันธ์ระหว่างไขมันที่ขับออกมาในปัสสาวะ และและระดับของเอนไซม์NAG ในปัสสาวะของกลุ่มผู้ป่วยโรคนิ่วไต.....	53
12ก แสดงความสัมพันธ์ระหว่างไขมันที่ขับออกมาในปัสสาวะ และปริมาณของ MDA ในปัสสาวะของกลุ่มผู้ป่วยโรคนิ่วไต.....	54
12ข แสดงความสัมพันธ์ระหว่างไขมันที่ขับออกมาในปัสสาวะ และและปริมาณการขับออกของ 8-OHdG ในปัสสาวะของ กลุ่มผู้ป่วยโรคนิ่วไต.....	54

13	แสดง Band ของชนิดของไขมันมาตรฐานที่จำแนกได้โดยวิธี MOD-TLC จากการย้อมโดยวิธีไอโอดีน (I_2 staining) และ Periodic Acid Schiff (PAS staining).....	55
14	แสดง Band ของชนิดของไขมันในปัสสาวะและก้อนนิ่วที่จำแนก ได้โดยวิธี MOD-TLC จากการย้อมโดยวิธีไอโอดีน (I_2 staining) และ Periodic Acid Schiff (PAS staining)	56
15ก	แสดงชนิดไขมันที่สกัดจากปัสสาวะของกลุ่มควบคุม (healthy urine) กลุ่มผู้ป่วยโรคนิ่วไต (RSP urine) และก้อนนิ่ว (stone matrix) ซึ่งจำแนกโดยวิธี MOD-TLC ย้อม โดยวิธี ไอโอดีน (I_2 staining).....	58
15ข	แสดงชนิดไขมันที่สกัดจากปัสสาวะของกลุ่มควบคุม (healthy urine) กลุ่มผู้ป่วยโรคนิ่วไต (RSP urine) และก้อนนิ่ว (stone matrix) ซึ่งจำแนกโดยวิธี MOD-TLC และย้อม โดยวิธี PAS staining.....	59
16	แสดงความสามารถในการก่อผลึกนิ่วแบบ dose-dependent ของ total lipids ที่สกัดได้จากปัสสาวะของกลุ่มควบคุม และกลุ่มผู้ป่วยโรคนิ่วไต และก้อนนิ่ว.....	62
17	แสดงผลของไขมันต่อการเกาะกลุ่มของผลึกเปรียบเทียบระหว่างไขมัน (200 ไมโครกรัม) ที่สกัดได้จากปัสสาวะของกลุ่มควบคุม (healthy total lipids) และกลุ่มผู้ป่วยโรคนิ่วไต (RSP total lipids) และก้อนนิ่ว (stone matrix total lipids).....	65
18	แสดงผลต่อการกระตุ้นการเกาะกลุ่มของผลึกของไขมันแต่ละชนิดที่สกัด ได้จากปัสสาวะของกลุ่มควบคุม.....	67
19	แสดงผลต่อการกระตุ้นการเกาะกลุ่มของผลึกของไขมันแต่ละชนิด ที่สกัดได้จากปัสสาวะของกลุ่มผู้ป่วยโรคนิ่วไต.....	68
20	แสดงผลต่อการกระตุ้นการเกาะกลุ่มของผลึกของไขมันแต่ละชนิด ที่สกัดได้จากก้อนนิ่วของกลุ่มผู้ป่วยโรคนิ่วไต.....	69