



บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

แนวคิดและทฤษฎี

โรคนิ่วไตเป็นโรคที่เป็นปัญหาสำคัญของระบบทางเดินปัสสาวะที่พบบ่อยได้ทั่วโลก ประมาณร้อยละ 10 ในประเทศตะวันตก ร้อยละ 20 ในประเทศแถบร้อน (Tropical and Subtropical regions) (1) ซึ่งเป็นโรคที่เกิดจากหลากหลายสาเหตุ (multifactorial disease) ซึ่งขึ้นอยู่กับหลายปัจจัยเสี่ยง ทั้งปัจจัยภายใน (intrinsic risk factors) อันได้แก่ พันธุกรรม เพศ อายุ เชื้อชาติ และดัชนีมวลกาย (body mass index; BMI) เป็นต้น ปัจจัยภายนอก (extrinsic risk factors) อันได้แก่ อาหาร ภูมิอากาศ อาชีพ การรับประทานยาบางชนิด และความเครียด เป็นต้น และปัจจัยทางเมแทบอลิก (Metabolic risk factors) (24) ซึ่งปัจจัยเสี่ยงเหล่านี้มีผลต่ออุบัติการณ์การเกิดโรคนิ่วซ้ำด้วย

ภาวะความผิดปกติทางเมแทบอลิกที่พบบ่อยในผู้ป่วยโรคนิ่วไตในประเทศไทยที่สำคัญได้แก่ ภาวะซีเทรตในปัสสาวะต่ำ ภาวะโพแทสเซียมในปัสสาวะต่ำ และภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ (25) ผู้ป่วยโรคนิ่วไตชนิดแคลเซียมออกซาเลตพบว่า ภาวะการมีออกซาเลตในปัสสาวะสูง (hyperoxaluria) จะกระตุ้นการผลิตอนุมูลอิสระ (free radical) เพิ่มมากขึ้นในไตและก่อให้เกิดปฏิกิริยา lipid peroxidation ทำให้เซลล์เยื่อหุ้มท่อไตเกิดการบาดเจ็บ (injury) และถูกทำลาย ส่งผลให้หลังเอนไซม์ในไซโตพลาสซึม (cytoplasmic enzymes) และสารต่างๆ ในเซลล์ออกมาในปัสสาวะมากขึ้น นอกจากการเกิด lipid peroxidation แล้ว อนุมูลอิสระยังสามารถเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันกับโปรตีน ดีเอ็นเอ และสารอื่นๆ ในเซลล์ได้ ส่งเสริมการทำลายและการบาดเจ็บของเซลล์เยื่อหุ้มท่อไต และการขับออกของสารพวก oxidatively modified biomolecules (lipids, proteins และ nucleic acid) ออกมาในปัสสาวะมากขึ้น

เนื่องจากผู้ป่วยโรคนิ่วไตจะมีภาวะเครียดจากออกซิเดชัน ซึ่งส่งผลทำให้เซลล์บุผิวหลอดท่อไต (renal tubular epithelial cell, TEC) ถูกทำลาย และมีการขับออกของเอนไซม์และสารชีวโมเลกุลหลายชนิด (10-22) รวมทั้งไขมัน ผู้วิจัยตั้งสมมุติฐานว่าไขมันที่หลังออกมาในปัสสาวะของผู้ป่วยโรคนิ่วไต น่าจะมีบทบาทเกี่ยวข้องกับกระบวนการเกิดนิ่ว ดังนั้นจึงสนใจศึกษาชนิดและปริมาณไขมันในปัสสาวะและในเมทริกซ์ของก้อนนิ่ว (stone matrix) รวมถึงศึกษาบทบาทของไขมันต่อกระบวนการเกิดนิ่วในผู้ป่วยโรคนิ่วไต จากการศึกษาของ Khan และคณะพบว่าผู้ป่วยโรคนิ่วไตจะมีการขับออกของไขมันในปัสสาวะมากกว่าคนปกติและยังพบไขมันในก้อนนิ่ว (26-28) ผู้วิจัยจึงตรวจวิเคราะห์หาปริมาณไขมันในปัสสาวะของผู้ป่วยโรคนิ่วไตเปรียบเทียบกับคนปกติ รวมทั้งหาปริมาณไขมันในเมทริกซ์ของก้อนนิ่ว และเพื่อติดตามดูปัจจัยเสี่ยงทางเมแทบอลิกและปัจจัยทางการทำงานของไตของผู้ป่วยโรคนิ่วไตเปรียบเทียบกับคนปกติ ซึ่งในปัจจุบัน

โดยเฉพาะในประเทศไทยยังไม่มีรายงานวิจัยเกี่ยวกับชนิดและปริมาณของไขมันที่พบในปัสสาวะผู้ป่วยโรคนี้ไตในกระบวนการเกิดก้อนนี้ งานวิจัยครั้งนี้จึงมุ่งศึกษาชนิดและปริมาณของไขมันที่พบในปัสสาวะผู้ป่วยโรคนี้ไต และศึกษาบทบาทในการก่อตัวของไขมันชนิดต่าง ๆ ที่พบในปัสสาวะ ผลการวิจัยจะทำให้ทราบกลไกการก่อตัวระดับโมเลกุลมากขึ้น โดยเฉพาะบทบาทของไขมันที่ขับออกมาในปัสสาวะ นอกจากนี้ผลการศึกษายังอาจทำให้พบชนิดของไขมันที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะเครียดจากออกซิเดชันในผู้ป่วยโรคนี้ไตและการเกิดนี้ จึงเห็นว่าผลที่ได้น่าจะมีประโยชน์ต่อการนำไปประยุกต์ใช้ในแง่ของการช่วยวินิจฉัย ประเมินภาวะเครียดจากออกซิเดชัน และการทำลายเซลล์บุท่อไต และการประเมินความเสี่ยงในการเป็นนี้ซ้ำได้

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

พื้นฐานความรู้โรคนี้ไต

โรคนี้ไตเป็นโรคที่เก่าแก่ของมนุษยชาติและมีมาแต่ดึกดำบรรพ์ ดังพบได้ในรายงานการศึกษาชั้นสูตรพบก้อนนี้ไตในระบบทางเดินปัสสาวะทั้งส่วนบนและล่างในมัมมี่เพศชาย ซึ่งมีชีวิตอยู่เมื่อประมาณ 4800 ปีก่อนคริสตกาลที่เมือง El Amrah ประเทศอียิปต์ (29, 30)

โรคนี้ไตเป็นโรคที่พบมากในอัตราตั้งแต่ ร้อยละ 4 ถึงร้อยละ 20 ของ ประชากรในโลก และเป็นปัญหาที่พบไม่เพียงแต่ในประเทศไทย แต่รวมถึงประเทศที่พัฒนาแล้ว เช่น สหราชอาณาจักรและสหรัฐอเมริกา อีกด้วย (8) โรคนี้ไตนั้นเป็นโรคทางระบบทางเดินปัสสาวะที่เป็นปัญหามาก และเมื่อเกิดนี้ไตแล้วหากไม่ได้รับการรักษาเพิ่มเติมอัตราการเกิดนี้ซ้ำจะมีสูงมากถึง ร้อยละ 50 ในระยะเวลา 5-10 ปี และร้อยละ 75 ในระยะเวลา 20 ปี (31) ความแตกต่างของอุบัติการณ์การเกิดโรคนี้ไตในโลกนั้นมีผลมาจากความหลากหลายทางภูมิศาสตร์และวัฒนธรรม ซึ่งได้แก่ พฤติกรรมรับประทานอาหาร ลักษณะนิสัยส่วนบุคคล ซึ่งเป็นผลมาจากภาวะทางเศรษฐกิจและสังคม นอกจากนี้ยังรวมถึง ปัจจัยอื่นๆ เช่น สภาพภูมิอากาศ สิ่งแวดล้อม ชาติพันธุ์ และการถ่ายทอดทางพันธุกรรม (29)

การศึกษาของ Marickar และคณะเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงทางด้านประชากรศาสตร์ ของโรคนี้ไตในระยะ 4 ทศวรรษที่ผ่านมา ได้สรุปว่า ระหว่างช่วงปี ค.ศ. 1960-2000 อัตราการเกิดนี้ไตในประเทศอินเดียเพิ่มขึ้นมาจาก 3 คนต่อ 1000 คน เป็น 7.8 คน ต่อ 1000 คน และยังพบว่าในปี ค.ศ. 1996 การเพิ่มอุบัติการณ์การเกิดนี้ไตในผู้หญิงมีแนวโน้มสูงขึ้นมากและมากกว่าอัตราการเพิ่มอุบัติการณ์ในผู้ชายถึง ร้อยละ 0.8 ในรายงานวิจัยระหว่างปี ค.ศ. 1990 – 1999 พบว่าภาวะ metabolic abnormalities ที่สำคัญและพบมาก ได้แก่ ภาวะออกซาเลตในปัสสาวะสูง ภาวะกรดยูริกในปัสสาวะ

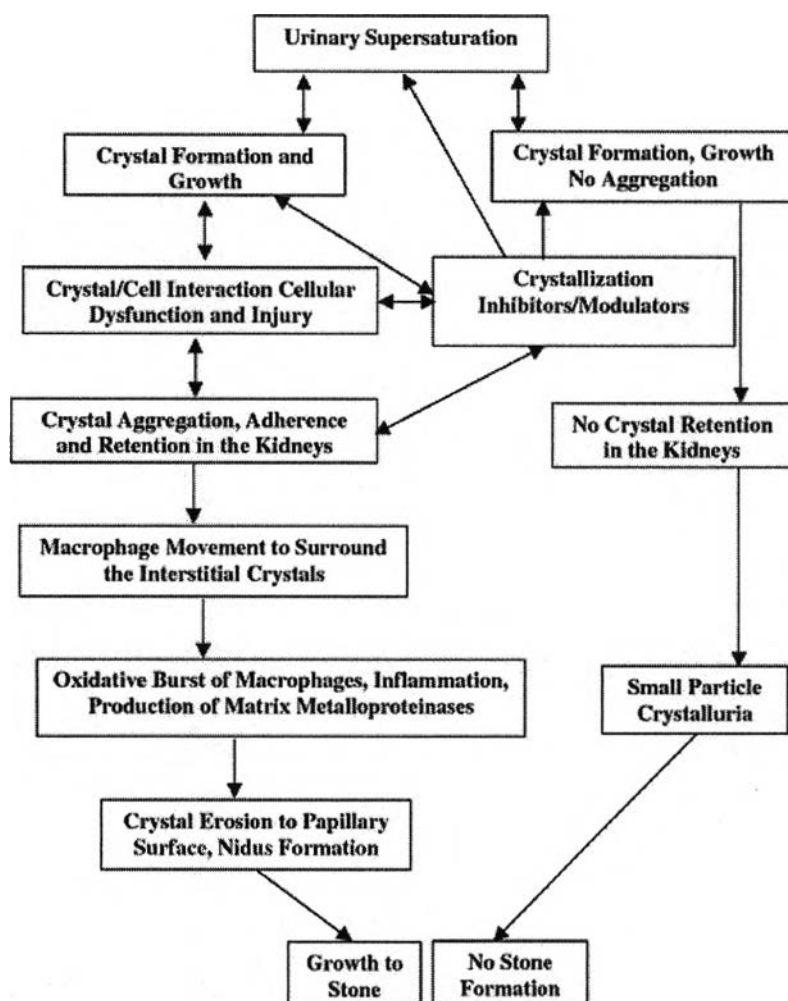
สูงและภาวะซีเทรตในปัสสาวะต่ำตามลำดับ (25) Tosukhowong และคณะ รายงานความผิดปกติทางเมแทบอลิก (metabolic abnormalities) ที่พบบ่อยในผู้ป่วยนิ่วไตในภาคตะวันออกเฉียงเหนือของไทย คือ ภาวะออกซาเลตในปัสสาวะสูง (hyperoxaluria) ภาวะซีเทรตในปัสสาวะต่ำ (hypocitraturia) และภาวะโพแทสเซียมในปัสสาวะต่ำ (hypokaluria) และภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ (32) นอกจากนี้ยังพบว่าในภาคกลางของไทย ผู้ป่วยโรคนิ่วไตมีภาวะกรดยูริกสูงในปัสสาวะมากกว่าภาวะที่พบในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ

กลไกการเกิดนิ่ว

กลไกในการเกิดนิ่วไต เกิดจากปัจจัยต่าง ๆ ดังรูปที่ 2 ซึ่งได้อธิบายถึงปัจจัยต่าง ๆ ที่สัมพันธ์กับการก่อตัวของนิ่วทางด้านขวาของแผนภาพเป็นการแสดงกลไกในการก่อผลึกในปัสสาวะในคนปกติ ซึ่งเมื่อแร่ธาตุต่าง ๆ ในปัสสาวะเกิดความอิ่มตัวขจัด (supersaturation) จะเกิดการสร้างผลึกขนาดเล็ก ๆ เท่านั้น ผลึกที่สร้างขึ้นนี้จะไม่เกิดการเกาะกลุ่ม เนื่องจากมีสารยับยั้งนิ่ว (stone inhibitors) อยู่ในปัสสาวะมากพอ ดังนั้นผลึกจะไม่ติดค้างที่ไตและในท่อไต ทำให้ผลึกเหล่านั้นถูกขับออกมาทางปัสสาวะจึงไม่เกิดผลึกการก่อตัวของนิ่วขึ้น ส่วนแผนภาพทางด้านซ้ายมีได้อธิบายกลไกในการเกิดนิ่วในผู้ป่วยโรคนิ่วไต เมื่อเกิดภาวะอิ่มตัวขจัด (supersaturation) ของแร่ธาตุในปัสสาวะ ประกอบกับการมีสารยับยั้งนิ่วในปัสสาวะต่ำ จะเหนี่ยวนำให้เกิดการสร้างผลึกขึ้นปริมาณมากและผลึกบางส่วนไม่สามารถขับออกไปพร้อมกับปัสสาวะได้ ทั้งผลึกและสารก่อนิ่วเอง (โดยเฉพาะออกซาเลต) จะทำปฏิกิริยาระหว่างเซลล์บุผิวท่อไต ส่งเสริมการบาดเจ็บของเซลล์และกระตุ้นให้เซลล์สร้างโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการเกิดผลึกและเกาะตัวกันของผลึกนิ่วมากขึ้น (crystallization modulator) เช่น osteopontin และ bikunin (33, 34) ซึ่งโปรตีนเหล่านี้มีบทบาทเกี่ยวข้องกับ crystal nucleation, growth และ aggregation ทั้งยังเกี่ยวข้องกับปฏิกิริยาระหว่างผลึกกับเซลล์ท่อไต นอกจากนี้ปริมาณของออกซาเลตยังสามารถกระตุ้นให้เกิด lipid peroxidation และส่งเสริมการทำลายของเซลล์บุผิวท่อไตและการลอกหลุดของเซลล์และส่วนของเมมเบรนมากขึ้น (35) เหตุการณ์เหล่านี้จะส่งเสริมให้ผลึกเกาะกลุ่มมีขนาดใหญ่ขึ้น (crystal aggregation) และสามารถเกาะติดกับผนังท่อไต (crystal retention) ได้ง่ายขึ้น เมื่อเกิดการเกาะติดของก้อนผลึกตามท่อไตโดยส่วนใหญ่มักเกาะติดที่ renal papillary เซลล์ macrophage และเซลล์ภูมิคุ้มกันอื่นๆ จะเข้ามาล้อมรอบก้อนผลึกเพื่อจับกินและทำลาย ส่งผลให้เกิดการอักเสบ (inflammation response) ขึ้น มีการสร้างอนุมูลอิสระ (จาก oxidative burst) และเอนไซม์จำพวก metalloproteinases มากขึ้น ทำให้เซลล์ถูกทำลายและกัดกร่อนมากขึ้นจนก้อนผลึกสามารถเคลื่อนไปยังบริเวณ papillary surface เกิดเป็นแผล (lesion) ขึ้น lesion ที่มีองค์ประกอบของแคลเซียมฟอสเฟตหรือแคลเซียมคาร์บอเนตจะ

เรียกว่า Randall's plaques หากเกิด lesion ที่ papillary surface เรียกว่า type I lesion หากพบที่ collecting duct จะเรียกว่า type II lesion อย่างไรก็ตามทั้งสอง lesions นี้จะเป็นตำแหน่งเริ่มต้นหรือเป็นฐานรากสำหรับการเกิดนิ่ว ที่เรียกว่า stone nidus ต่อไป ซึ่งจะมีการเพิ่มปริมาณและเกาะตัวรวมกันมากขึ้นจนเกิดเป็นก้อนนิ่วในที่สุด (24, 30, 31, 36)

การเกิดผลึกเกลือแคลเซียมเกิดจากร่ธาตุในปัสสาวะมีความอึดด้วยวคยั้ง และมีการขับออกของสารต่าง ๆ ที่เป็นตัวยับยั้งการเกิดนิ่ว (stone inhibitors) ลดลง เช่น ซิเตรต ฟอสเฟต ไพรอเฟสเฟต หรือ ไกลโคสมิโนไกลแคน ซึ่งสารเหล่านี้จะจับกับแคลเซียม นอกจากนี้ยังมีการขับออกของแร่ธาตุบางชนิดลดลง เช่น แมกนีเซียม และโซเดียม ซึ่งจะจับกับออกซาเลต ซึ่งการลดลงของสารเหล่านี้เป็นปัจจัยเสริมทำให้เกิดการตกผลึกของแคลเซียมออกซาเลตดีขึ้น (16) จากการศึกษาพบว่า ในปัสสาวะของคนปกติแม้ว่าจะมีภาวะการอึดด้วยวคยั้งของออกซาเลตและแคลเซียมในปัสสาวะแต่ไม่เกิดนิ่ว เพราะจะมีการสร้างผลึกขนาดเล็ก และในปัสสาวะมีสารยับยั้งการเกิดผลึกหรือยับยั้งการก่อตัวมากพอหรือมีปริมาณสารก่อนิ่ว (stone promoters) อยู่่น้อย ดังนั้นเมื่อเกิดผลึกเช่น แคลเซียมฟอสเฟต จะถูกยับยั้ง ทำให้ผลึกไม่ยึดติดกับเยื่อรัชบอเคอร์ของเซลล์บุผิวท่อไตและถูกขับออกมาทางปัสสาวะ หรือผลึกถูกกำจัดโดยแมคโครฟาจ (macrophage) ละลายออกทางปัสสาวะ นอกจากนี้อาจมีสารซึ่งส่วนใหญ่มีประจุและระดับที่สูงพอจะไปแย่งจับสารก่อนิ่ว เช่น ซิเตรตจะจับกับแคลเซียม หรือแมกนีเซียมจับกับออกซาเลต ทำให้เกิดเกลือของแคลเซียมซิเตรตหรือแมกนีเซียมออกซาเลต ซึ่งละลายในน้ำปัสสาวะได้ดี ช่วยลดสารก่อนิ่ว ยับยั้งไม่ให้เกิดผลึกนิ่ว ในขณะที่ผู้ป่วยโรคนี้วไตจะพบว่า ผลึกมีขนาดใหญ่กว่าและก่อตัวเพิ่มมากขึ้น และเนื่องจากปัสสาวะประกอบด้วยประจุลบและประจุบวก รวมถึงองค์ประกอบอินทรีย์ที่มีขนาดเล็กและใหญ่ ทำให้สามารถเก็บ ไอออนไว้ได้ อันเป็นเหตุให้เกิดภาวะอึดด้วยวคยั้งของสารก่อนิ่ว (stone promoters) ในปัสสาวะ ซึ่งการเกิดนิ่วยังเกิดได้จากอิทธิพลของสารในปัสสาวะด้วย รวมไปถึงสารเคมีในปัสสาวะ สารอินทรีย์ในปัสสาวะ และเศษเซลล์ ซึ่งสารในปัสสาวะนี้จะก่อให้เกิดเป็น Nidus หรือแกนสำหรับการเกาะของผลึกนิ่ว ดังแสดงในรูปที่ 2



รูปที่ 2 แสดงกลไกการเกิดนิ่วในระบบทางเดินปัสสาวะและแสดงความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่าง ๆ ซึ่งนำไปสู่การเกิดนิ่ว (33)

สารต่าง ๆ ในปัสสาวะแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม คือ สารก่อนิ่ว (stone promoters) และสารยับยั้งนิ่ว (stone inhibitors) ซึ่งจากรายงานของ Barbas และคณะ ได้กำหนดสารก่อนิ่วและสารยับยั้งนิ่ว (39) ดังตารางที่ 1

สารก่อนิ่ว (Stone Promoters)	สารยับยั้งนิ่ว (Stone Inhibitors)
<ul style="list-style-type: none"> ● Calcium ● Oxalate ● Urate ● Cystine ● Sodium ● Bacterial Products ● Tamm-Horsfall Protein ● Low Urine pH ● Low Urine Flow ● Low Urine Volume 	<ul style="list-style-type: none"> ● Citrate ● Magnesium ● Pyrophosphate ● Nephrocalcin ● Tamm-Horsfall protein ● Urinary Prothrombin Fragment I ● Protease Inhibitor ● Glycosaminoglycan ● High Urine flow

ตารางที่ 1 แสดงสารก่อนิ่วและสารยับยั้งนิ่วในปัสสาวะ

จากตารางที่ 1 พบว่าในปัสสาวะมีสารประกอบเป็นสารอินทรีย์ทั้งประจุบวก ประจุลบ และสารอินทรีย์ทั้งที่มีโมเลกุลขนาดเล็กและใหญ่ สารก่อนิ่วที่สำคัญ คือ แคลเซียม ออกซาเลต และ กรดยูริก และสารยับยั้งนิ่วที่สำคัญ คือซิเทรต นอกจากนี้ยังมีสารมหโมเลกุล (macromolecule) อื่น ๆ ที่มีบทบาทในการยับยั้งการเกิดนิ่วได้ด้วย ดังนั้นโรคนิ่วใดเกิดจากความไม่สมดุลของสารก่อนิ่ว และสารยับยั้งนิ่ว ซึ่งถ้าในปัสสาวะมีองค์ประกอบภายในสารนั้นเป็นสารก่อนิ่วมากพร้อมทั้งอยู่ในภาวะที่อิ่มตัวยิ่งขูด จะส่งผลให้เกิดนิ่ว อย่างไรก็ตามหากองค์ประกอบนั้นในปัสสาวะเป็นสารยับยั้งนิ่วมากในภาวะที่อิ่มตัวยิ่งขูดก็จะส่งผลให้ลดโอกาสการเกิดเป็นผลึกของนิ่วได้ (39)

ชนิดของนิ่วไต

นิ่วไตมีหลายชนิดจำแนกตามสารเคมีหรือแร่ธาตุที่ประกอบเป็นผลึกในก้อนนิ่ว แบ่งเป็น 2 ประเภทใหญ่ คือ นิ่วที่มีแคลเซียมเป็นส่วนประกอบ (calcium stone หรือ calcareous stone) ซึ่งเป็นนิ่วที่พบมากที่สุด อาจเป็นนิ่วแคลเซียมออกซาเลต (calcium oxalate) ชนิดต่าง ๆ หรือ นิ่วแคลเซียมฟอสเฟต (calcium phosphate) รวมทั้งนิ่วเนื้อผสมของแคลเซียมออกซาเลตกับฟอสเฟต หรือ แคลเซียมออกซาเลตกับยูเรต และอีกประเภทหนึ่งคือ นิ่วที่ไม่มีแคลเซียมเป็นส่วนประกอบ (non-calcium stone) ได้แก่ นิ่วกรดยูริก (uric acid stone) นิ่วจากการติดเชื้อแบคทีเรียหรือนิ่วสตรูไวท์

หรือนิวแมกนีเซียมแอมโมเนียมฟอสเฟต (infection stone หรือ struvite หรือ magnesium ammonium phosphate) และนิวซีสทีน (cystine stone) (30) นิวไตส่วนใหญ่ประมาณร้อยละ 80 ของนิวไตทั้งหมด จะเป็นนิวชนิดแคลเซียมออกซาเลตและแคลเซียมฟอสเฟต ร้อยละ 10 จะเป็นนิวสตรูไวท์ ร้อยละ 9 เป็นนิวกรดยูริก และร้อยละ 1 เป็นนิวซีสทีน (7)

นิวแคลเซียมออกซาเลตประกอบด้วยผลึกแคลเซียมออกซาเลตเป็นองค์ประกอบหลักซึ่งสามารถจำแนกออกเป็น 3 ชนิด ได้แก่ ผลึกแคลเซียมออกซาเลตโมโนไฮเดรต (calcium oxalate monohydrate, COM) ผลึกแคลเซียมออกซาเลตไดไฮเดรต (calcium oxalate dehydrate, COD) และผลึกแคลเซียมออกซาเลตไตรไฮเดรต (calcium oxalate trihydrate, COT) ซึ่งพบนิวแคลเซียมออกซาเลตมากในกลุ่ม COM และ COD สำหรับนิวแคลเซียมออกซาเลตโมโนไฮเดรตเป็นนิวมีเนื้อแข็งมีลักษณะภายนอกเป็นสีเทาหรือสีน้ำตาลดำ ลักษณะรูปร่างคล้ายผลมัมเบอร์รี่ (mulberry) และโดยทั่วไปมีขนาดเล็กและกลม ส่วนนิวแคลเซียมออกซาเลตไดไฮเดรตเป็นนิวที่มีลักษณะเล็กกลม มีสีเหลืองอ่อนหรือน้ำตาลอ่อน ผิวจะไม่เรียบ

นิวแคลเซียมฟอสเฟต มีองค์ประกอบหลักเป็นแคลเซียมฟอสเฟต ซึ่งผลึกที่พบบ่อยในก้อนนิวชนิดนี้ ได้แก่ เบสิกแคลเซียมไฮโดรเจนฟอสเฟต (basic calcium hydrogen phosphate) ซึ่งมีชื่อทางธรณีวิทยาว่า Apatite นิวแคลเซียมฟอสเฟตส่วนใหญ่เป็นนิวเนื้อผสมมักจะมีแคลเซียมออกซาเลตเป็นองค์ประกอบรวมอยู่ด้วย นิวชนิดที่มีแคลเซียมฟอสเฟตเพียงชนิดเดียวจะมีขนาดเล็ก มีสีขาวเป็นส่วนใหญ่หรือสีน้ำตาลอ่อน ผิวขรุขระไม่เรียบเนื้อภายในอ่อนคล้ายผงชอล์ก หากมีแคลเซียมออกซาเลตผสมอยู่ด้วยจะทำให้สีเปลี่ยนไปเป็นสีน้ำตาลอ่อน ผิวขรุขระเล็กน้อย ลักษณะภายนอกค่อนข้างกลม

นิวแมกนีเซียมแอมโมเนียมฟอสเฟต ($MgNH_4PO_4 \cdot 6H_2O$) เป็นนิวที่มักพบร่วมกับการอักเสบเรื้อรังของระบบทางเดินปัสสาวะ จึงเรียกอีกอย่างว่านิวที่เกิดจากการติดเชื้อ (infection stone) ซึ่งผลึกของนิวแมกนีเซียมแอมโมเนียมฟอสเฟตมีชื่อเรียกว่า สตรูไวท์ (struvite) ลักษณะภายนอกเป็นสีขาวหรือสีน้ำตาลอ่อน ผิวนอกไม่เกลี้ยง เมื่อตัดก้อนนิวตามขวางจะพบว่ามีวงแหวนหลายชั้น ซึ่งจะพบลักษณะพิเศษคือ เป็นลักษณะเหมือนเขากวาง ซึ่งเป็นนิวที่โตเร็วมากจนกระทั่งอุดตันทางเดินปัสสาวะและทำให้มีอาการไตวายตามมา แต่อย่างไรก็ตามนิวชนิดนี้พบไม่มาก นิวแมกนีเซียมแอมโมเนียมฟอสเฟตไม่มีความสัมพันธ์กับภาวะความผิดปกติทางเมแทบอลิก (metabolic abnormalities) ที่เกิดขึ้นภายในร่างกาย (31)

นิวกรดยูริกและนิวยูเรต เป็นนิวที่พบเมื่อค่า pH ของปัสสาวะค่อนข้างไปทางกรด คือ ค่า pH ต่ำกว่า 5.35 ซึ่งเป็นค่า pKa ของกรดยูริก ทำให้เกิดการตกผลึก นิวกรดยูริกเป็นนิวที่พบน้อยในประเทศไทยโดยทั่วไป แต่กลับมีแนวโน้มในการเกิดนิวกรดยูริกมากขึ้นในผู้ป่วยโรคนิวไตในเขต

ภาคกลาง (3) นอกจากนี้ยังพบนิ่วกรดยูริกมากในประเทศอิสราเอล ประเทศในแถบตะวันออกกลาง และออสเตรเลีย ซึ่งมีลักษณะเป็นเม็ดทรายจนกระทั่งขนาดใหญ่เท่าขนาดกรวยไตหรือกระเพาะปัสสาวะ รูปร่างค่อนข้างกลมเป็นเม็ดเล็ก ๆ ซึ่งเนื้อนิ่วจะไม่แข็ง นิ่วกรดยูริกจะมีองค์ประกอบเป็นผลึกของกรดยูริกเพียงชนิดเดียว ไม่มีผลึกอย่างอื่นร่วมด้วย และไม่มีแคลเซียมเป็นองค์ประกอบรวมอยู่ด้วย นิ่วกรดยูริกเกิดจากภาวะกรดยูริกในปัสสาวะสูง (Hyperuricosuria) และภาวะปัสสาวะเป็นกรด (31)

อาการทางคลินิก

ดังที่กล่าวไว้ในเรื่องกลไกการเกิดนิ่วแล้วว่า นิ่วเกิดจากสารก่อนิ่วซึ่งอยู่ในปัสสาวะตามปกติ ได้แก่ แคลเซียม ฟอสเฟต ออกซาเลต ยูเรต ซึ่งสารก่อนิ่วที่มีมากผิดปกติในสภาพแวดล้อมที่เอื้ออำนวย จะทำให้สารเหล่านี้รวมตัวกันจนกลายเป็นก้อนผลึกแข็งและมีขนาดใหญ่ขึ้น จนกลายเป็นนิ่วอุดตันที่บริเวณต่าง ๆ ของทางเดินปัสสาวะ เช่น ที่เนื้อไต ท่อไต หรือกระเพาะปัสสาวะ อาการสำคัญที่มักเกิดในผู้ป่วยโรคนิ่วไต เมื่อมีการเสียดสีของก้อนผลึกกับเนื้อเยื่อรอบ ๆ จะทำให้มีอาการปวดหลังบริเวณเอว หรือปวดร้าวลงไปถึงขาหนีบ ปัสสาวะอาจมีสีแดงเนื่องจากมีเลือดปน ในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง คือ มีการอุดตันทางเดินปัสสาวะอย่างสิ้นเชิง จะทำให้ไม่มีปัสสาวะเลย หรือทำให้ไตเสื่อมสภาพ อาการแสดงของโรคนิ่วที่อาจพบร่วมกับการปวดคือ ปัสสาวะขัด มีอาการปวดขัดเวลาปัสสาวะ คลื่นไส้ อาเจียน มีอาการไข้ หนาวสั่น (40)

สาเหตุของการเกิดโรคนิ่วไต

ดังที่กล่าวไว้ในกลไกการเกิดโรคนิ่วไตว่า โรคนิ่วไตเป็นโรคที่เกิดจากความไม่สมดุลกันระหว่างสารก่อนิ่วและสารยับยั้งนิ่ว ซึ่งความไม่สมดุลดังกล่าวมีปัจจัยเกี่ยวข้องหลายประการ อาทิ เช่น ภาวะผิดปกติทางเมแทบอลิซึม ภาวะทุพโภชนาการ หรือจากปัจจัยอื่น ๆ ซึ่งภาวะเมแทบอลิซึมที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคนิ่วไตคือ ภาวะแคลเซียมสูงในปัสสาวะ ภาวะออกซาเลตสูงในปัสสาวะ ภาวะกรดยูริกสูงในปัสสาวะ และภาวะซิทเรตต่ำในปัสสาวะ ซึ่งมีรายละเอียดดังนี้

ภาวะแคลเซียมในปัสสาวะสูง

ภาวะแคลเซียมสูงในปัสสาวะ (Hypercalciuria) เป็นภาวะที่มีแคลเซียมในปัสสาวะมากกว่า 4 มิลลิกรัมต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัมต่อวัน หรือมากกว่า 200 มิลลิกรัมต่อวัน ภาวะที่มีการขับออกของแคลเซียมในปัสสาวะเป็นภาวะความผิดปกติทางเมแทบอลิกที่พบมากที่สุดและเป็นปัจจัยที่สำคัญของการเกิดนิ่ว กลไกที่เป็นสาเหตุของการเกิดภาวะแคลเซียมสูงในปัสสาวะที่สำคัญมี 3 กลไก

ได้แก่ ภาวะแคลเซียมสูงในปัสสาวะจากการดูดซึมที่ลำไส้ (absorptive hypercalciuria) ภาวะแคลเซียมสูงในปัสสาวะจากการสลายกระดูก (resorptive hypercalciuria) ภาวะแคลเซียมสูงในปัสสาวะจากการขับทิ้งทางไต (renal hypercalciuria)

ภาวะแคลเซียมในปัสสาวะสูงจากการดูดซึมที่ลำไส้

ภาวะแคลเซียมสูงในปัสสาวะจากการดูดซึมที่ลำไส้ นั้นมีกลไกพื้นฐานเกิดจากการที่ลำไส้สามารถเพิ่มการดูดซึมเอาแคลเซียมจากอาหารเข้าสู่ร่างกายได้มากผิดปกติ แล้วมีผลตามมาคือ ทำให้ระดับแคลเซียมในเลือดสูงขึ้น จากนั้นมีผลตามมาอีก คือ ไปกดการหลั่งฮอร์โมน parathyroid hormone ของต่อมพาราไทรอยด์ และไปเพิ่มปริมาณการกรองแคลเซียมที่ไตทำให้มีการขับออกมาทางปัสสาวะสูงขึ้น สำหรับการเพิ่มการดูดซึมที่ลำไส้ อาจเกิดจากความผิดปกติที่เซลล์บุลำไส้แล้วส่งผลให้มีประสิทธิภาพในการดูดซึมดีขึ้น อาจจะเป็นผลมาจากมีการสังเคราะห์วิตามินดีในรูปแบบที่ทำงานได้มากขึ้น และวิตามินดีมีความสามารถจับกับตัวรับได้ดีขึ้น

ภาวะแคลเซียมในปัสสาวะสูงจากการสลายกระดูก

เมแทบอลิซึมของแคลเซียมในกระดูกขึ้นกับสมดุลของการทำงานของฮอร์โมน PTH และ calcitriol ภาวะแคลเซียมสูงในปัสสาวะจากการสลายกระดูกเกิดจากความผิดปกติของต่อมพาราไทรอยด์ที่ทำงานได้มากผิดปกติและทำให้เกิดการหลั่งฮอร์โมน PTH ออกมาได้มากตลอดเวลา ซึ่งทำให้ระดับแคลเซียมในเลือดสูงขึ้น ซึ่งภาวะนี้พบประมาณ 5% ในผู้ป่วยที่มีอัตราการเป็นนิ้วข้ำ (39)

ภาวะแคลเซียมในปัสสาวะสูงจากการขับทิ้งทางไต

ภาวะผิดปกตินี้เกิดจากกลไกหลักพื้นฐานที่เซลล์ท่อไตมีความพร่องหน้าที่ทำให้ไม่สามารถดูดกลับแคลเซียมในสารน้ำกรองเข้าสู่เซลล์ได้จึงทำให้มีแคลเซียมถูกขับทิ้งมากในปัสสาวะ ซึ่งภาวะนี้พบประมาณ 2% ในผู้ป่วยที่มีอัตราการเป็นนิ้วข้ำ (39)

เมื่อร่างกายมีปริมาณแคลเซียมสูงในปัสสาวะ จะนำไปสู่การทำให้เกิดโรคนี้ได้สองกลไก คือ เมื่อมีปริมาณแคลเซียมที่ขับออกมาในปัสสาวะมาก จะทำให้มีโอกาสูงที่เกลือต่าง ๆ ของแคลเซียมจะอยู่ในภาวะอิ่มตัวด้วยยิ่ง (supersaturation) โดยเฉพาะเกลือแคลเซียมออกซาเลตและแคลเซียมฟอสเฟต อย่างไรก็ตามจะต้องพิจารณาปัจจัยอื่น ๆ อันได้แก่ ความเข้มข้นของคูโอออนที่รวมตัวเป็นเกลือแคลเซียม เช่น หากมีแคลเซียมในปริมาณมากแต่มีปริมาณออกซาเลตน้อย โอกาสตกตะกอนก็จะเกิดขึ้นได้ยากด้วย อีกกลไกหนึ่งที่น่าไปสู่การเกิดนี้คือ เมื่อความเข้มข้นของแคลเซียมในปัสสาวะสูงขึ้น ก็จะมีโอกาสทำให้มีความเข้มข้นของแคลเซียมไอออนอิสระสูงตามไปด้วย ซึ่งแคลเซียมไอออนนี้สามารถจับกับสารยับยั้งน้ำที่มีประจุลบได้มาก เช่น สารซิทเรตและไกลโคสะมิโนไกลแคน ทำให้ฤทธิ์ในการยับยั้งการเกิดนิ่วลดลงหรือหายไป ซึ่งมีผลทำให้เกลือแคลเซียมต่าง ๆ ตกตะกอนไปเป็นนิ่วได้ง่าย

พยาธิวิทยาของบริเวณในการเกิดการก่อผลึก (crystallization) อาจเชื่อมโยงกับภาวะแคลเซียมสูงในปัสสาวะ ซึ่งการมีระดับของแคลเซียมสูงในปัสสาวะและมีปริมาณของปัสสาวะต่ำนั้นเป็นปัจจัยเสี่ยงสำหรับการโตของผลึกนี้ว (stone growth) ผลึกจะปรากฏอยู่เริ่มแรกภายใน basement membrane ของ thin loops of Henle และจากนั้นจะเคลื่อนที่ไปยังช่องว่างระหว่างเซลล์ของ papillary tip แคลเซียมที่สูงในปัสสาวะนั้นจะเคลื่อนที่ผ่านท่อไต ทำให้เกิดภาวะแคลเซียมสูงในปัสสาวะ (34)

ภาวะออกซาเลตในปัสสาวะสูง

ออกซาเลต (oxalate) เป็นเกลือของกรดอินทรีย์ขนาดเล็กที่มีหมู่คาร์บอกซิลิก (carboxylic group, $-\text{COOH}$) 2 หมู่เชื่อมติดกัน เรียกว่ากรดออกซาลิก (oxalic acid, $\text{HOOC}-\text{COOH}$) ซึ่งเป็นกรดแก่ที่แตกตัวให้ประจุลบและมีค่าคงที่ของการแตกตัว 2 ค่าที่ $\text{pK}_{a1} = 1.23$ และ $\text{pK}_{a2} = 3.8$ ดังนั้นที่ $\text{pH} > 4$ ออกซาเลตจะอยู่ในรูปของไดออกซาเลตเป็นส่วนใหญ่ ในธรรมชาติและในพืชผักผลไม้ พบได้ในรูปอิสระเป็นกรดออกซาลิก หรือในรูปของเกลือโซเดียมออกซาเลต (sodium oxalate) หรือโพแทสเซียมออกซาเลต (potassium oxalate) ที่มีสมบัติละลายน้ำได้ และยังพบในรูปของเกลือแคลเซียมออกซาเลตตามเนื้อเยื่อต่าง ๆ และในระบบทางเดินปัสสาวะ (calcium oxalate) ที่มีสมบัติละลายน้ำได้ยาก ที่ $\text{pH} 7.4$ เนื่องจากในคนรวมทั้งสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมต่างๆ ไม่มีเอนไซม์ที่ย่อยสลายออกซาเลต หรือเมแทบอลิซึมเป็นคาร์บอนไดออกไซด์ จึงถือได้ว่า สารออกซาเลตเป็นผลิตภัณฑ์ท้ายของกระบวนการเมแทบอลิซึมที่ไม่มีความจำเป็นต่อร่างกาย ที่ต้องขจัดทิ้งหรือขับออกทางปัสสาวะเหมือนกับกรดยูริก (uric acid) ที่เป็นผลิตภัณฑ์ท้ายของการสลายเบสพิวรีน (purine catabolism)

ในคนที่ขับออกซาเลตออกมาในปัสสาวะมากกว่า 45 มิลลิกรัม/วัน (39, 40) ถือว่าคนนั้นมีภาวะปัสสาวะมีออกซาเลตมาก ภาวะปัสสาวะมีออกซาเลตมาก ส่วนใหญ่เกิดจากร่างกายมีการสังเคราะห์ออกซาเลตจากสารต้นกำเนิดต่าง ๆ ภายในร่างกายมากเกินไป มากกว่าที่ได้รับจากอาหาร มีออกซาเลตสูง รวมทั้งความผิดปกติที่เกิดจากโรคบางอย่างแล้วมีผลทำให้ลำไส้ดูดซึมออกซาเลตได้มากผิดปกติ ออกซาเลตในร่างกายมีที่มาจากสารต้นกำเนิดหลายแหล่ง

ภาวะออกซาเลตในปัสสาวะสูง อาจเกิดจากสาเหตุหลายประการ แบ่งเป็นสาเหตุปฐมภูมิ (primary hyperoxaluria) ที่มีการสร้างของออกซาเลตมากผิดปกติ เนื่องจากขาดเอนไซม์ที่จะเร่งปฏิกิริยาการเปลี่ยนสารต้นกำเนิดของออกซาเลตหรือ สาเหตุทุติยภูมิ (secondary hyperoxaluria) ที่เกิดขึ้นภายหลังเนื่องจากได้รับออกซาเลตในรูปที่ละลายง่ายเพิ่มการดูดซึมเข้าสู่ร่างกายหรือได้รับ

สารต้นกำเนิดของออกซาเลตบางชนิดเป็นต้น ซึ่งแต่ละสาเหตุดังกล่าวก็ยังสามารถแบ่งออกเป็นอีกหลายสาเหตุย่อย ซึ่งสามารถสรุปได้ 4 ภาวะหลักดังนี้

1. ภาวะที่ร่างกายมีความผิดปกติทางพันธุกรรมทำให้มีการสังเคราะห์ออกซาเลตมาก

ภาวะนี้เป็นความผิดปกติที่พบได้น้อยมากในกลุ่มประชากรทั่ว ๆ ไป และเป็นความผิดปกติทางพันธุกรรมแบบ autosomal recessive ซึ่งลักษณะของผู้ป่วยจะมีอัตราการขับทิ้งออกซาเลตออกมาในปีสภาวะสูงมาก และอาจเกิดมีออกซาเลตสะสมตามเนื้อเยื่อต่าง ๆ ได้อีกด้วย และร้อยละ 50 ของผู้ป่วยที่เกิดภาวะนี้ จะเกิดภาวะไตวาย (renal failure) ในที่สุด ดังนั้นผู้ป่วยจึงมักจะเสียชีวิตตั้งแต่อายุยังไม่มากนัก

2. ภาวะที่ร่างกายมีการดูดซึมออกซาเลตที่ลำไส้ได้มากเกินไป

สภาวะที่ทำให้เกิดการดูดซึมของออกซาเลตโดยลำไส้เข้าสู่ร่างกายได้มากผิดปกติที่สำคัญคือ

2.1 การตัดลำไส้เล็กท่อนปลายออกเพียงบางส่วนหรือการตัดต่อลำไส้เล็ก

การผ่าตัดลำไส้เล็กออกเพียงบางส่วนไม่ว่าจากสาเหตุใดก็ตาม จะทำให้เกิดการดูดซึมออกซาเลตได้มากขึ้นที่ลำไส้ และอาจพบว่ามี การขับออกของออกซาเลตมากกว่าวันละ 90 มิลลิกรัม ซึ่งเกิดจากการที่ร่างกายไม่สามารถดูดซึมไขมันได้ตามปกติ ร่างกายจะอยู่ในภาวะพร่องน้ำดีทำให้ดูดซึมไขมันได้ลดลง ซึ่งการที่มีไขมันมากในลำไส้จะส่งเสริมให้เกิดสปูของแคลเซียมเป็นจำนวนมาก ทำให้ไม่มีแคลเซียมอิสระในการจับตัวกับออกซาเลตอิสระเพื่อตกผลึกเป็นผลึกแคลเซียมออกซาเลตในอุจจาระ ทำให้มีการดูดซึมเอาออกซาเลตเข้าสู่ร่างกายได้ง่ายขึ้นนำไปสู่การเกิดภาวะออกซาเลตสูงในปีสภาวะในที่สุด โดยการดูดซึมจะอยู่ที่บริเวณลำไส้ใหญ่ โดยพบว่าลำไส้ใหญ่จะดูดซึมออกซาเลตได้ดีกว่าในภาวะการดูดซึมของลำไส้เล็กพร่อง เนื่องจากกรดไขมันและน้ำดีที่ควรจะถูกดูดซึมไปก่อนในลำไส้เล็กได้เคลื่อนตัวลงมาถึงลำไส้ใหญ่ซึ่งสารเหล่านี้จะจับแคลเซียม ทำให้ออกซาเลตเป็นอิสระและถูกดูดซึมได้ง่ายในที่สุด แต่พบว่าหากผ่าตัดเอาลำไส้ใหญ่ออกก็จะเป็นปกติ

3. ภาวะที่ร่างกายได้รับอาหารชนิดที่มีออกซาเลต และสารตั้งต้นในการสังเคราะห์

ออกซาเลตสูง

ดังที่ได้กล่าวไว้ว่า ออกซาเลตพบมากในพืชผักผลไม้ ดังนั้นการรับประทานผักบางชนิดที่มีปริมาณออกซาเลตสูงบ่อย ๆ จึงมีความเสี่ยงสูงที่ร่างกายจะได้รับออกซาเลตเพิ่มขึ้นอีกทางหนึ่ง นอกจากการสังเคราะห์ด้วยตนเอง อาหารที่มีออกซาเลตสูง ได้แก่ ชา ผักโขม ผักกาด ถั่ว ช็อคโกแลต สตรอเบอร์รี่ ผักต้ว ผักหนาม เป็นต้น มีผู้ศึกษาชนิดผักต่าง ๆ ที่รับประทานกันในชนบทภาคตะวันออกเฉียงเหนือ มีออกซาเลตอยู่ในปริมาณที่สูง (42) การได้รับวิตามินซีเสริม อาจเพิ่มการขับออกของออกซาเลตในปีสภาวะสูงขึ้น ซึ่งส่งผลให้เกิดการสร้างผลึกของแคลเซียมออกซาเลตใน

ผู้ป่วยที่เป็นนิ่วชนิดแคลเซียมเพิ่มขึ้น (40) นอกจากนี้การได้รับสารเคมีที่เป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์ออกซาเลต อันได้แก่ สารเอทิลีนไกลคอล ไซลิทอล เมื่อได้รับสารเข้าสู่ร่างกายจะถูกออกซิไดซ์เป็นไกลคอลแอลดีไฮด์ทันที จากนั้นจึงออกซิไดส์เป็นไกลคอลเลต และในที่สุดเป็นไกลออกซิเลตและออกซิเลตตามลำดับ

4. ภาวะที่มีความผิดปกติของการขับถ่ายและขนส่งออกซาเลตที่ไต

ออกซาเลตเมื่อผ่านการกรองที่โกลเมอรูลัสจะถูกดูดกลับเข้าสู่เซลล์ของหลอดฝอยไตหรือหลั่งออกจากเซลล์หลอดฝอยไตเข้าสู่ท่อไต ซึ่งเกิดขึ้นส่วนใหญ่ว่าหลอดฝอยไตส่วนต้น การดูดกลับและการหลั่งออกผ่านโปรตีนขนส่งที่จำเพาะหลายชนิด ทั้งด้าน brush border และด้าน basolateral และโปรตีนขนส่งยังสามารถพบได้บริเวณ collecting duct ได้อีกด้วย โปรตีนขนส่งเหล่านี้มีลำดับของกรดอะมิโนที่คล้ายกับโปรตีน band 3 ของเม็ดเลือดแดงและมีหลักฐานพบว่าในคนไข้โรคนี้ไตจะมีการเปลี่ยนแปลงของหน้าที่โปรตีนขนส่งดังกล่าวด้วย ทำให้มีการสะสมของออกซาเลตในเซลล์หลอดฝอยไตและเป็นพิษต่อเซลล์ หากมีปริมาณมากเกินไปจะทำให้เซลล์ผิดปกติไปและเกิดการตายและหลุดออกของเยื่อหุ้มเซลล์ทำให้สามารถพบเยื่อหุ้มเซลล์บางส่วนได้ หรืออาจพบเอนไซม์รั่วในปัสสาวะ เช่น alkaline phosphatase และ *N*-acetyl- β -glucosaminidase (NAG) ซึ่งเป็น lysosomal enzyme

ภาวะกรดยูริกในปัสสาวะสูง

กรดยูริกเป็นผลิตภัณฑ์สุดท้ายของกระบวนการสลายของเบสพิวรีน (purine metabolism) และได้รับมาจากปัจจัยทางอาหารหรือสร้างขึ้นจากภายในเซลล์ (40) ซึ่งสารพิวรีนเหล่านี้ส่วนใหญ่ร้อยละ 80 มีแหล่งกำเนิดมาจากภายในร่างกาย (endogenous source) ส่วนที่เหลือได้รับมาจากอาหารซึ่งอาหารที่มีผลิตภัณฑ์ของสารพิวรีนสูง ได้แก่ อาหารที่มีจำนวนเซลล์มาก เช่น เครื่องในสัตว์ เลือดไก่ ไช้ปลา ปลาซาติน ยีสต์ ถั่วงอก ขอดอ่อนของผักต่าง ๆ เป็นต้น ภาวะปัสสาวะมีกรดยูริกสูง คือปัสสาวะที่มีระดับของกรดยูริกมากกว่า 800 และ 750 มิลลิกรัมต่อวันในเพศชายและเพศหญิงตามลำดับ ซึ่งมีสาเหตุจากความผิดปกติทางพันธุกรรมหรือปฐมภูมิ และ การเกิดภาวะยูริกสูงในปัสสาวะภายหลัง หรือทุติยภูมิเนื่องจากการเป็นโรคอื่นหรือได้รับสารที่เป็นต้นกำเนิดการสังเคราะห์ยูริกจากอาหารมากเกินไป รวมทั้งการมีความผิดปกติของการทำงานของไต กรดยูริกมีคุณสมบัติเฉพาะตัวที่สามารถละลายได้น้อยในภาวะปัสสาวะเป็นกรด โดยเฉพาะเมื่อมีค่าความเป็นกรดต่ำกว่า pH 5.5 ดังนั้นแม้จะมีกรดยูริกในระดับปกติแต่หากปัสสาวะเป็นกรด ก็สามารถที่จะเกิดนิ่วกรดยูริกได้ ภาวะกรดยูริกในปัสสาวะสูงเกิดขึ้นประมาณ 10% ในผู้ป่วยที่เป็นนิ่วแคลเซียม ซึ่งผลึกของกรดยูริกจะก่อตัวเป็น nidus แล้วไปเกาะตัวอยู่ที่ผลึกแคลเซียมและออกซาเลต (40)

ภาวะฟอสเฟตในปัสสาวะสูง

ในภาวะปกติผู้ใหญ่ปกติจะขับถ่ายฟอสเฟตทางปัสสาวะประมาณ 0.31 – 1.3 กรัมต่อวัน และถ้ามีค่าสูงกว่า 0.9 กรัมต่อวันจะถือเป็นภาวะฟอสเฟตในปัสสาวะสูงด้วย เป็นปัจจัยสำคัญอีกอย่างหนึ่งในการเพิ่มความอึดด้วยดัยิ่ง ก่อให้เกิดการจับกันของประจุแคลเซียมและฟอสเฟตเป็นเกลือแคลเซียมฟอสเฟตและนิ่วฟอสเฟตต่อไป นอกจากนี้การเกิดภาวะฟอสเฟตสูงในปัสสาวะยังเป็นปัจจัยเหนี่ยวนำให้เกิดการจับกันของเกลือแคลเซียมออกซาเลตได้อีกด้วย ซึ่งภายหลังจะรวมกันเป็นนิ่วแคลเซียมออกซาเลตได้ อย่างไรก็ตามการเพิ่มของฟอสเฟตในปัสสาวะจะไม่เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดนิ่วหาคระดับของ pH ในปัสสาวะยังคงอยู่ในสภาพที่ไม่เป็นด่างมาก

ภาวะซีเทรตในปัสสาวะต่ำ

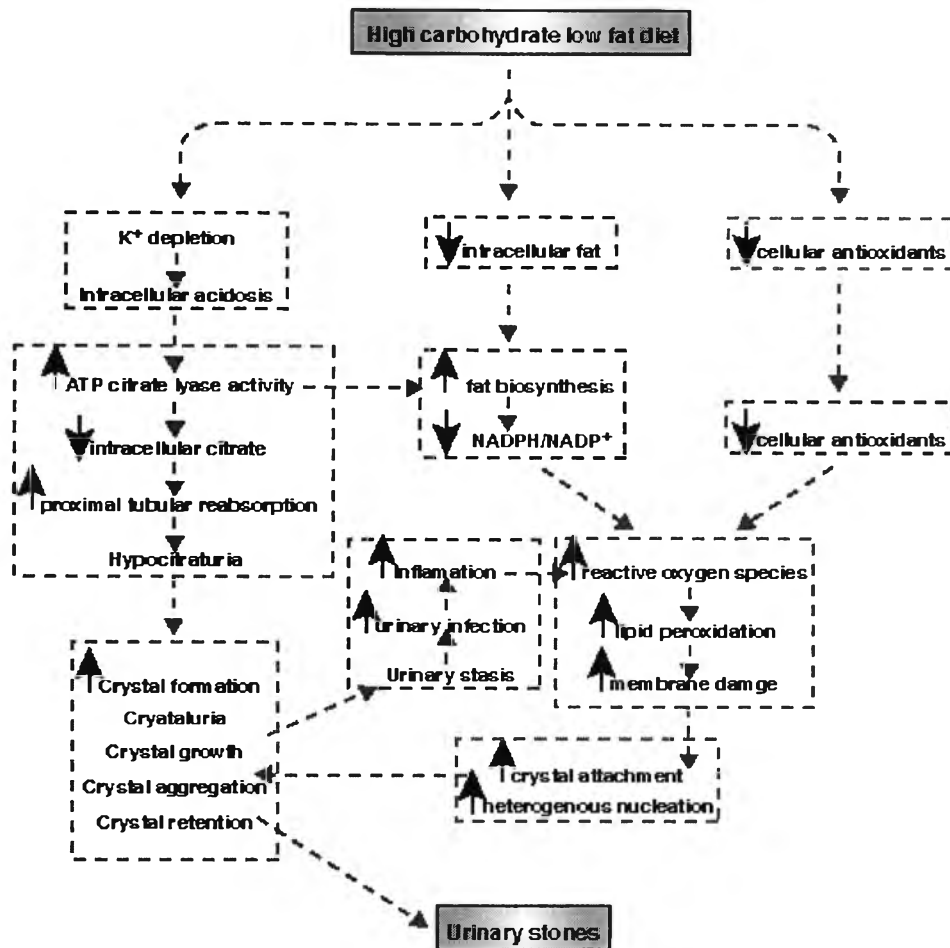
ซีเทรต หรือกรดซีเทริก เป็นสารสำคัญอย่างยิ่งในการผลิต ATP จากสารอาหารต่างๆโดยเป็นสารตัวแรกที่สร้างขึ้นในวัฏจักรกรดไตรคาร์บอกซิลิก และขับออกที่เซลล์ท่อไต (40) ซีเทรตในปัสสาวะที่ถูกขับออกมาในแต่ละวันจะมีค่าอย่างน้อย 320 มิลลิกรัมต่อวัน หากมีระดับที่ต่ำกว่านั้นจะถือว่าเป็นภาวะปัสสาวะมีซีเทรตต่ำ ซึ่งพบร้อยละ 19-63 ในผู้ป่วยโรคไตในประเทศต่างๆ ซีเทรตเป็นสารยับยั้งการเกิดนิ่วที่สำคัญ ซึ่งจะจับกับแคลเซียม ทำให้ยับยั้งการเกิดนิ่ว และการขึ้นของผลึก จากการศึกษาของ Tosukhowong และคณะ พบว่าในประเทศไทยในภูมิภาคตะวันออกเฉียงเหนือ นั้น ทั้งผู้ป่วยและคนปกติ พบอัตราการเกิดภาวะซีเทรตต่ำในปัสสาวะถึงร้อยละ 80-90 แม้จะลดค่า cutoff มาที่ระดับ 200 มิลลิกรัมต่อวัน (43)

มีปัจจัยหลายประการที่ทำให้ซีเทรตในปัสสาวะต่ำ ได้แก่ ภาวะร่างกายมีกรดเพิ่ม ภาวะที่รับประทานอาหารที่ทำให้เกิดการสร้างกรดขึ้นในร่างกาย (อาหารที่เป็นโปรตีนจากเนื้อสัตว์) ภาวะอดอาหารและพร่องโพแทสเซียม (40) กลุ่มอาการท้องร่วงเรื้อรัง การได้รับยาบางชนิดเช่น ยาขับปัสสาวะ acetazolamide ที่มีผลในการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ carbonic anhydrase เป็นต้น ส่วนปัจจัยที่เพิ่มซีเทรตได้ในปัสสาวะคือ ภาวะมีด่างเพิ่ม วิตามินดี หรือสารไตรคาร์บอกซิลेटที่เป็นสารตัวกลางของวัฏจักรเครบส์เพิ่มขึ้น รวมทั้งการได้รับสารที่มีฤทธิ์ยับยั้งเมแทบอลิซึมของซีเทรตในไมโทคอนเดรีย เช่น fluorocitrate และ melanoate เป็นต้น

ปัจจัยที่ทำให้เกิดภาวะซีเทรตในปัสสาวะต่ำมีดังนี้

1. การรับประทานอาหารที่มีซีเทรตน้อย ปัจจัยข้อนี้ไม่ใช่สาเหตุหลักของการเกิดนิ่วในคนไทย เนื่องจากคนไทยส่วนใหญ่รับประทานผลไม้เป็นประจำ

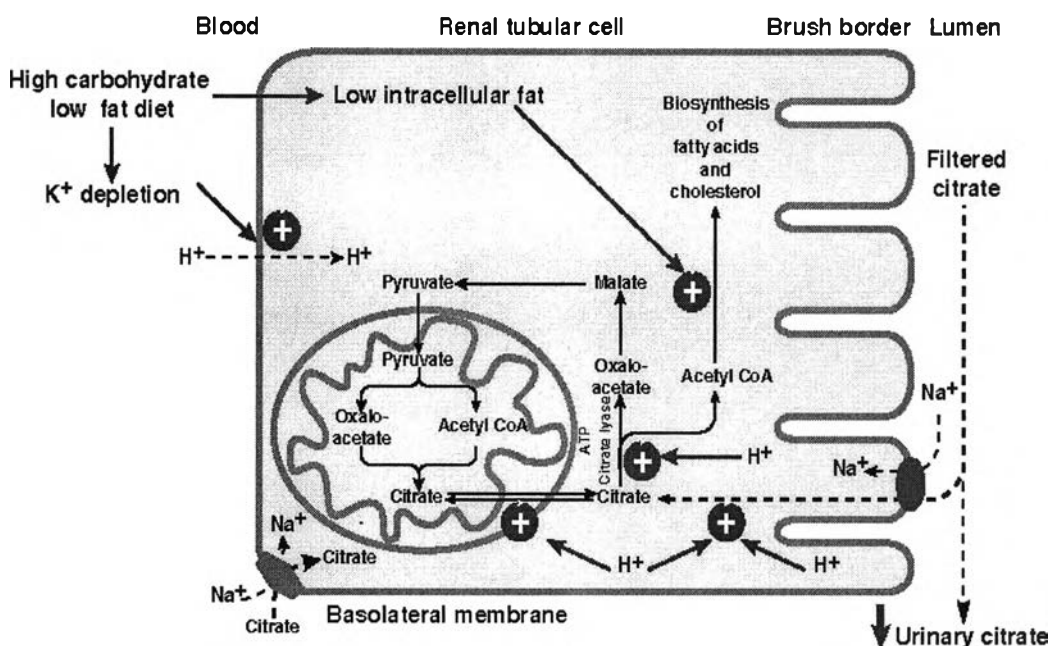
2. การนำซีเทรตไปใช้มากขึ้น ทำให้ซีเทรตในร่างกายต่ำและขัดขวางปัสสาวะลดลง สาเหตุที่สำคัญคือ การรับประทานอาหารประเภทคาร์โบไฮเดรต สูง เช่น ข้าว, แป้ง, น้ำตาล แต่ รับประทานอาหารประเภทไขมันต่ำ ในภาวะปกติร่างกายต้องการคาร์โบไฮเดรตเป็นแหล่งพลังงานที่สำคัญ ส่วนไขมันนอกจากจะเป็นแหล่งพลังงานแล้วมีความจำเป็นในการเป็นส่วนประกอบของเยื่อหุ้มเซลล์ ใช้สร้างฮอร์โมน รวมทั้งเป็นแหล่งของวิตามินที่ละลายในไขมันด้วย อาหารแต่ละวันควรประกอบด้วย คาร์โบไฮเดรต ไขมัน และโปรตีน คิดเป็นประมาณร้อยละ 60, 20 และ 20 ตามลำดับของพลังงานทั้งหมดที่ได้รับจากอาหาร ถ้าร่างกายได้รับอาหารที่มีคาร์โบไฮเดรตมากเกินไปและขาดไขมัน จะเกิดการเปลี่ยนแปลงของซีเทรตไปเป็นไขมันมากขึ้น ทำให้ซีเทรตในเลือดและปัสสาวะลดลง คณะผู้วิจัยพบว่าประชากรไทยในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ รับประทานอาหารที่มีคาร์โบไฮเดรตสูงมาก และไขมันต่ำมาก นั่นคือคิดเป็นประมาณร้อยละ 80 และน้อยกว่าร้อยละ 10 ตามลำดับ ของพลังงานจากอาหารทั้งหมด จึงมีภาวะซีเทรตต่ำในปัสสาวะ (2, 43) (รูปที่ 3)



รูปที่ 3 การรับประทานอาหารไม่ได้สัดส่วนคาร์โบไฮเดรตสูงมากและไขมันต่ำมาก เป็นปัจจัยเสี่ยงเพิ่มการสร้างไขมัน ลดสารต้านอนุมูลอิสระ เกิดการบาดเจ็บของเซลล์ท่อไตจากอนุมูลอิสระ เกิดการบาดเจ็บของเซลล์ท่อไตจากอนุมูลอิสระ และเกิดนิ่วมากในประชากรกลุ่มเสี่ยงของภาคตะวันออกเฉียงเหนือ (43)

3. การดูดกลับซิเทรตจากปัสสาวะกลับเข้าสู่เซลล์ท่อไตเพิ่มมากขึ้น ในภาวะปกติเมื่อซิเทรตถูกกรองออกมากับปัสสาวะ ซิเทรตในปริมาณเพียงเล็กน้อยจะถูกดูดกลับเข้าเซลล์ท่อไตเพื่อนำไปใช้สร้างพลังงานและไขมันหรือส่งกลับสู่กระแสเลือด แต่ในภาวะผิดปกติ เช่น ร่างกายได้รับไขมันไม่เพียงพอ ภาวะขาดโพแทสเซียม หรือ ภาวะขาดแมกนีเซียมหรือภาวะเซลล์ท่อไตเป็นกรด จะทำให้เกิดการดูดกลับซิเทรตมากขึ้น เพิ่มทั้งเยื่อ Blood Border Membrane (BBM) และ Basolateral Membrane (BLM) ซิเทรตส่วนหนึ่งในไซโทพลาซึมจะถูกเมแทบอลิซึมผ่านเอนไซม์

ATP citrate lyase (ACL) เป็น Acetyl Co A และ Oxaloacetate (OAA) อีกส่วนหนึ่งถูกส่งเข้าสู่ไมโทคอนเดรียผ่านโปรตีนขนส่งซิเตรตที่เชื่อมไมโทคอนเดรีย(Citrate transporter) และถูกเมแทบอลิซึมผ่านเอนไซม์ mitochondrial aconitase ต่อไป นอกจากนี้ยังพบว่ากรด (H^+) ที่เพิ่มขึ้นในเซลล์จะกระตุ้นให้ขนส่งซิเตรตเข้าสู่ไมโทคอนเดรียเพิ่มขึ้นส่งผลให้เกิดการขนส่งซิเตรตมากขึ้นและถูกออกซิไดส์ผ่านวัฏจักรเครบส์ในที่สุดปริมาณรวมทั้งหมดภายในเซลล์หลอดปล่อยได้จะลดลงทำให้เกิดความแตกต่างของระดับซิเตรตระหว่างภายในกับภายนอกเซลล์ ซิเตรตจาก lumen เคลื่อนเข้าสู่ภายใน TEC เพิ่มขึ้น ซิเตรตที่ขับออกมาในปัสสาวะจึงลดลง และถ้า TEC เกิดเป็นด่าง เหตุการณ์จะเกิดตรงกันข้าม (รูปที่ 4)



รูปที่ 4 ภาพแสดงการเกิดภาวะซิเตรตในปัสสาวะต่ำ (hypocitraturia) จากความผิดปกติของเมแทบอลิซึม เนื่องจากขาดโพแทสเซียมและเกิดภาวะเซลล์เป็นกรดเพิ่มทำให้มีการสลายและใช้ซิเตรตภายในเซลล์เพิ่มขึ้น ดูกลับเข้าสู่เซลล์มากขับออกมาในปัสสาวะน้อย (43)

4. ภาวะพร่องโพแทสเซียม

ภาวะพร่องโพแทสเซียมเป็นปัจจัยสำคัญอันหนึ่ง ที่มีผลทำให้เกิดภาวะปัสสาวะมีซิเตรตน้อยเนื่องจากภาวะพร่องโพแทสเซียมทำให้ภาวะมีกรดเพิ่มในเซลล์ (intracellular acidosis) ซึ่งกระบวนการที่ภาวะพร่องโพแทสเซียมก่อให้เกิดภาวะซิเตรตต่ำมีดังนี้

- เซลล์มีกรดเพิ่ม
- เซลล์กระตุ้นการขนส่งซิเทรตเข้าไมโทคอนเดรีย
- เพิ่มเมแทบอลิซึมของซิเทรต
- ซิเทรตในปีสสาวะจะถูกดูดกลับ
- การขับออกของซิเทรตออกมาน้อยลง

ซิเทรตมีความสำคัญต่อการป้องกันการเกิดนิ่วมาก จากการที่ซิเทรตเป็นตัวยับยั้งการเกิดนิ่ว คนที่มีซิเทรตต่ำในปีสสาวะจึงมีความเสี่ยงที่จะเกิดนิ่วชนิดที่มีองค์ประกอบเกลือแคลเซียมได้ง่าย ดังนั้นปีสสาวะที่มีซิเทรตต่ำ จึงเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญอย่างหนึ่งของโรคนิ่ว

ในภาวะปกติเพศหญิงจะขับถ่ายซิเทรตออกมาในปีสสาวะสูงกว่าเพศชายซึ่งอาจเป็นเหตุผลหนึ่งว่าเพศชายมีโอกาสเกิดนิ่วได้สูงกว่าเพศหญิง (40) จากผลงานวิจัยพบว่าประชากรในภาคตะวันออกเฉียงเหนือที่เป็นกลุ่มเสี่ยงของการเกิดโรคนิ่วมักมีภาวะซิเทรตในปีสสาวะต่ำมากร่วมกับขาดโพแทสเซียมและแมกนีเซียม (43)

ภาวะโพแทสเซียมในปีสสาวะต่ำ

ภาวะโพแทสเซียมต่ำในปีสสาวะ ทำให้ซิเทรตในปีสสาวะต่ำลง เนื่องจากภาวะขาดโพแทสเซียมทำให้ pH ของ TEC ลดลง กระตุ้นให้ TEC ดูดซิเทรตกลับ นอกจากนี้การขาดโพแทสเซียมยังเพิ่มการเปลี่ยนแปลงซิเทรตไปเป็นไขมันมากขึ้นด้วย ความต้องการโพแทสเซียมต่อวัน คือ 1875-5625 มิลลิกรัม ประชากรส่วนหนึ่งในภาคตะวันออกเฉียงเหนือมีภาวะขาดโพแทสเซียม เนื่องจากบริโภคอาหารที่มีโพแทสเซียมต่ำมาก (800-1000 มิลลิกรัมต่อวัน) ในแต่ละวัน เช่น ข้าวเหนียวหนึ่ง ขนมนจีน แต่บริโภคอาหารที่มีโพแทสเซียมสูง เช่น ถั่วเมล็ดแห้ง ถั่วเหลือง ผลิตภัณฑ์ต่างๆจากถั่ว เนื้อสัตว์ ผักและผลไม้บางชนิด เพียงเล็กน้อย และไม่เพียงพอ นอกจากนี้ยังมีการสูญเสียโพแทสเซียมไปทางเหงื่อสูงกว่าประชากรในภาคอื่นร่วมด้วย แต่เมื่อประชากรที่มีภูมิลาเนาเดิมในภาคตะวันออกเฉียงเหนืออพยพโยกย้ายมาทำงานในกรุงเทพฯ เป็นเวลานานและเปลี่ยนแปลงการบริโภคมารับประทานอาหารคล้ายคลึงกับคนกรุงเทพฯ ภาวะโพแทสเซียมต่ำจะลดลงจนหายไปเป็นเช่นเดียวกับคนปกติ (43)

ภาวะแมกนีเซียมในปีสสาวะต่ำ

คนปกติได้รับแมกนีเซียมจากอาหารประมาณ 140-180 มิลลิกรัมต่อวัน และขับออกมาในปีสสาวะ 48-170 มิลลิกรัมต่อวัน หรือ 2-7 มิลลิโมลต่อวัน ในการวิจัยที่ผ่านมาไม่พบภาวะแมกนีเซียมในเลือดต่ำแต่พบภาวะที่มีแมกนีเซียมต่ำในปีสสาวะ (hypomagnesuria) ในชาวชนบท

และผู้ป่วยโรคนี้วอยู่เสมอ กรณีที่มีภาวะขาดแมกนีเซียมที่พบร่วมกับภาวะขาดโพแทสเซียมจะส่งเสริมให้เกิดความผิดปกติรุนแรงขึ้น เนื่องจากแมกนีเซียมเองสามารถจับกับออกซาเลตซึ่งเป็นสารก่อนิ่วที่ละลายน้ำได้และขับถ่ายออกมาในปัสสาวะ ทำให้ลดการเกิดนิ่วได้โดยตรง การศึกษาพบว่าประชากรส่วนหนึ่งในภาคตะวันออกเฉียงเหนือมีภาวะแมกนีเซียมต่ำ ในร่างกายและในปัสสาวะ โดยเฉพาะในผู้ที่อาศัยอยู่ในท้องที่ชนบท จะพบได้บ่อยกว่าผู้ที่อาศัยอยู่ในเมือง (43)

ภาวะปัสสาวะเข้มข้นเนื่องจากการขาดน้ำ (Dehydration)

ปกติปัสสาวะควรมีปริมาณอยู่ระหว่าง 2 -3 ลิตรต่อวันขึ้นกับปริมาณน้ำที่รับประทานเข้าไป ซึ่งพบว่าการรับประทานน้ำในผู้ป่วยโรคนี้วไตนั้นมีปริมาณน้อยกว่า 2 ลิตรต่อวันอันเป็นสาเหตุให้ปัสสาวะมีความเข้มข้นสูง การขับออกของปัสสาวะน้อยนั้นส่งผลให้เกิดความอิ่มตัวด้วยยิ่ง (supersaturation) ได้อย่างรวดเร็วของสารต่าง ๆ ที่ต้องลอยอยู่ในปัสสาวะ ซึ่งประจุอิสระของแคลเซียม ออกซาเลต และฟอสเฟต จะจับตัวกันและเกิดเป็นเกลือแคลเซียมออกซาเลต และเกลือแคลเซียมฟอสเฟตได้มากขึ้น ซึ่งส่งผลให้เกิดนิ่วไตได้ง่ายขึ้น ภาวะปัสสาวะเข้มข้นเนื่องจากการขาดน้ำนั้นเป็นปัจจัยสำคัญในการเกิดนิ่วได้ทุกชนิด ดังนั้นการป้องกันไม่ให้เกิดภาวะดังกล่าวจึงเป็นสิ่งจำเป็นอย่างยิ่ง

การรักษาโรคนี้ว

การรักษาโรคนี้วมีหลากหลายวิธีทั้งทางด้านการผ่าตัด และทางด้านการรักษาทางยา รวมถึงการควบคุมการรับประทานอาหารและปรับปรุงพฤติกรรมกรบริโภค ดังแสดงดังรูปที่ 5 ซึ่งการรักษาโรคนี้วต้องอาศัยระยะเวลาและความต่อเนื่อง ในการติดตามรักษา ป้องกัน การเกิดนิ่วซ้ำ และสร้างเสริมให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นและสมบูรณ์ในที่สุด

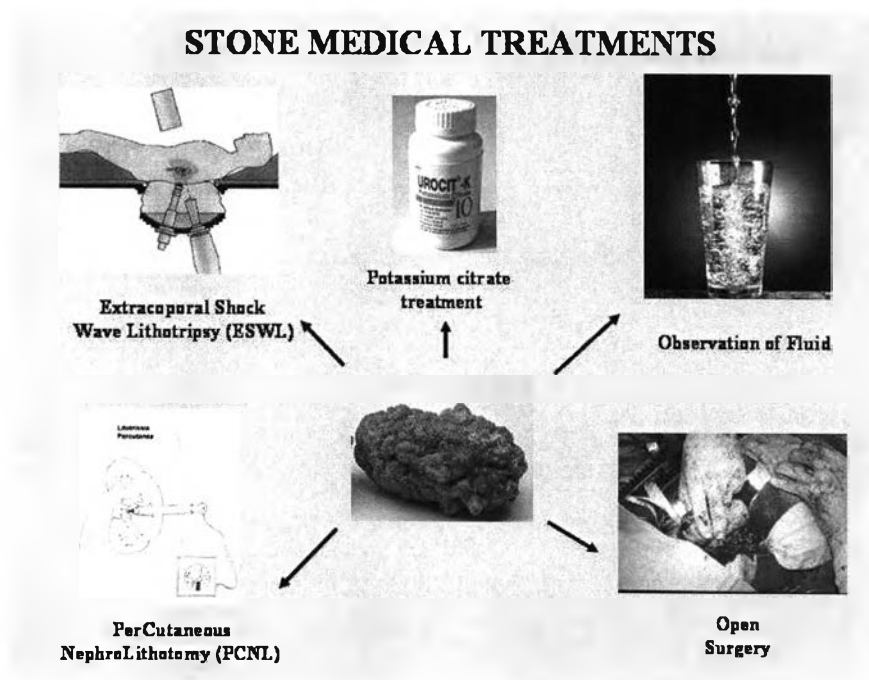
การรักษาโรคนี้วด้วยวิธีทางศัลยกรรม

การรักษาโรคนี้วด้วยการผ่าตัด ที่นิยมใช้รักษาในปัจจุบันมีดังนี้

- 1.) Extracorporeal shockwave lithotripsy (SWL) คือการใช้คลื่นกระแทกพลังงานสูงจากเครื่องกำเนิดภายนอกผ่านชั้นผิวหนัง ไขมัน กล้ามเนื้อ เมื่อกลื่นนี้กระทบกับวัตถุที่แข็งและเปราะเช่นนี้วจะทำให้แตกได้
- 2.) Percutaneous nephrolithotomy (PCNL) คือการใช้กล้อง nephroscope ส่องเข้าสู่ไตผ่านทาง nephrostomy tract ที่แทงผ่านผิวหนังบริเวณเอวเข้าสู่ไตโดยตรง แล้วนำนิ่วออกโดยใช้ forceps คีบนิ่วหรือใช้เครื่องกรอนิ่ว (ultrasonic lithotripsy) หรือเครื่องเจาะนิ่ว (ballistic lithotripsy)

- 3.) Ureteroscopic stone removal (URS) คือการใช้กล้อง ureteroscope ขนาดเล็กส่องผ่านทางกระเพาะปัสสาวะเข้าสู่ท่อไต และใช้เครื่องมือคล้องนิ่ว (basket, forceps) หรือกรอให้นิ่วแตกโดยใช้ laser หรือ ballistic lithotripsy
- 4.) Open stone surgery (OSS) เป็นการเปิดผ่าตัดซึ่งมีหลายวิธีโดยขึ้นกับตำแหน่งและขนาดของนิ่วเช่น anatomic nephrolithotomy (ANL), pyelolithotomy, ureterolithotomy
- 5.) Laparoscopic ureterolithotomy เป็นการใช้กล้องส่องเข้าไปผ่าตัดเอานิ่วในท่อไตออก โดยการเจาะแผลทางท้องเล็ก ๆ ประมาณ 3 แผล

การรักษาโรคนิ่วไตด้วยวิธี non-invasive เป็นที่นิยมอย่างมากในปัจจุบันเนื่องจากเป็นวิธีที่ผู้ป่วยไม่เจ็บตัว ผลข้างเคียงกับการทำงานของไตน้อย และสามารถรักษาได้ง่าย สำหรับวิธีที่นิยมมากในปัจจุบัน ได้แก่ Extracorporeal shockwave lithotripsy (SWL) และการรักษาด้วยสารประกอบเกลือซัลเฟตในรูปต่าง ๆ (44-46) รวมถึงการรับประทานน้ำในปริมาณมากเพื่อลดภาวะอิ่มตัวของสารในปัสสาวะ



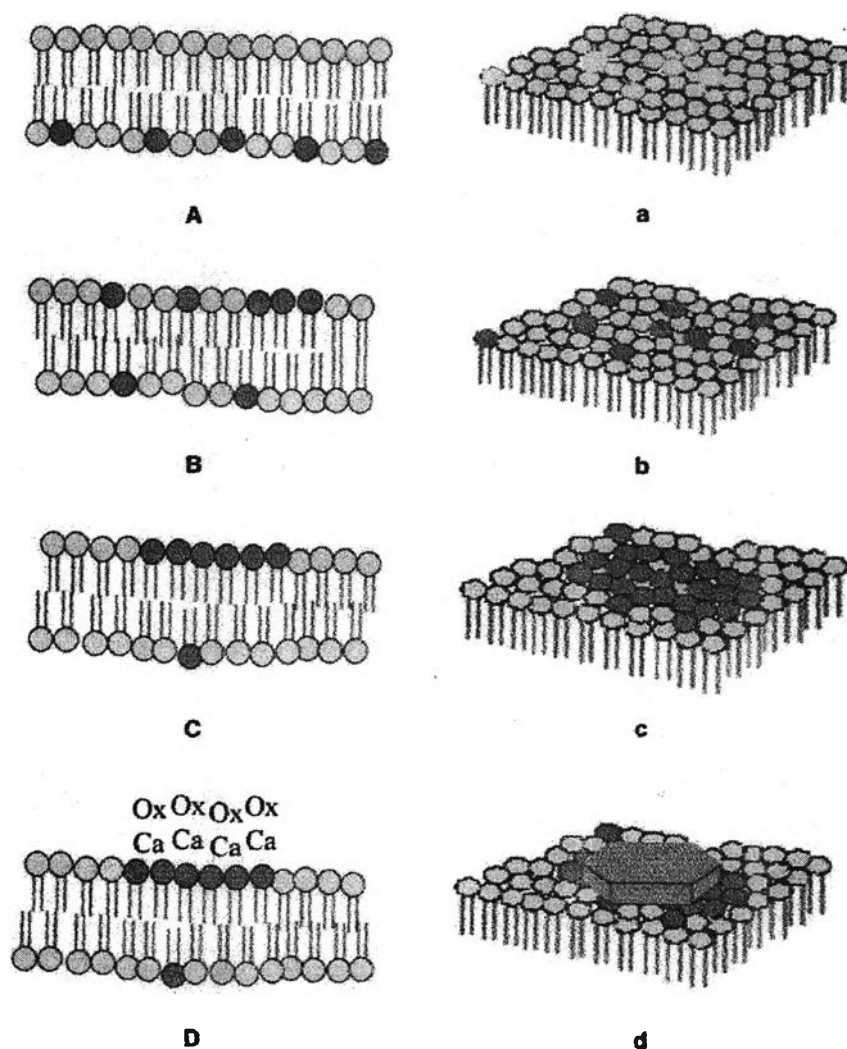
รูปที่ 5 แสดงวิธีการรักษานิ่วไตวิธีต่าง ๆ

บทบาทของไขมันกับการเกิดนิ่วไต

ไขมันเป็นส่วนประกอบสำคัญใน organic matrices ของแร่ธาตุในเนื้อเยื่อ (mineralized tissues) ซึ่งมีบทบาทในการเกิดกระบวนการ calcifications (47-49) ถึงแม้ว่าไขมันจะเป็นที่ยอมรับว่าเป็นองค์ประกอบส่วนน้อยของ organic matrix ; 7-14 % ในกระดูก, 2-6 % ในเนื้อฟัน, 12-22 % ในเคลือบฟัน (enamel) ที่สร้างขึ้นใหม่ (48) . ประมาณ 9.6 % ในต่อมน้ำลายใต้ขากรรไกรล่างของผู้ป่วยที่เป็นนิ่วในไต และ 10.2 % ในหินปูนที่เหงือก (50-52) ซึ่งไขมันแสดงบทบาทที่สำคัญในกระบวนการ calcification ซึ่งเป็นตัวที่กระตุ้นการเกิด crystal nucleation และมีส่วนร่วมในการเติบโตของ กระบวนการ calcification (27) ในปัสสาวะของคนปกติส่วนใหญ่จะประกอบด้วยไขมันในปริมาณน้อย ส่วนผู้ป่วยที่มีอาการผิดปกติทางไต จะมีการขับออกของไขมันชนิดโคเลสเตอรอล (cholesterol) โคเลสเตอรอลเอสเทอร์ (cholesterol ester) ไตรเอซิลกลีเซอไรด์ (triacylglyceride) กรดไขมัน (free fatty acid) และฟอสโฟลิพิด (phospholipid) ในปริมาณที่สูงขึ้น (53) การเพิ่มขึ้นของไขมันในปัสสาวะอาจมีสาเหตุจากการได้รับยาที่หลากหลายนานหลายสัปดาห์ต่าง ๆ เช่น ยาปฏิชีวนะที่ใช้รักษาเชื้อแบคทีเรียและวัณโรค เช่น gentamicin ซึ่งเป็นพิษต่อ proximal tubular epithelial cell และทำให้มีการขับออกของไขมันชนิดฟอสโฟลิพิดในปัสสาวะสูงขึ้น สารเคมีที่มีความเป็นพิษต่อไตหรือทำลายไต (nephrotoxic) เช่น mercuric chloride หรือ ethylene glycol ซึ่งทำให้มีการขับออกของไขมันชนิดฟอสโฟลิพิดในปัสสาวะสูงขึ้น เช่น sphingomyelin (54) ซึ่งภาวะการมีฟอสโฟลิพิดในปัสสาวะ (phospholipiduria) นั้นเป็นสิ่งชี้บ่งถึงภาวะเยื่อหุ้มเซลล์หลุดลอกออกมาในปัสสาวะ (membranuria) จากการศึกษาของ Khan และคณะ พบว่าการมีผลึกออกซาเลตและผลึกแคลเซียมออกซาเลตนั้น มีความเป็นพิษต่อไตและเซลล์เยื่อหุ้มไต จะกระตุ้นการผลิตอนุมูลอิสระ (free radical) เพิ่มมากขึ้นในไต ทำให้เกิดภาวะเครียดจากออกซิเดชัน (oxidative stress) ได้โดยตรง ซึ่งจะส่งผลให้เซลล์เยื่อหุ้มไตบาดเจ็บ (injury) สูญเสียหน้าที่และถูกทำลายไป นอกจากนี้ผลึกสามารถกระตุ้นให้เซลล์สร้าง cytokines และ inflammatory mediators ได้ ประกอบกับการถูกเสียดสีและระคายเคือง (mechanical stress) จากก้อนนิ่วหรือผลึก ก่อให้เกิดการอักเสบของเซลล์บุผิวหลอดท่อไตขึ้น เมื่อเซลล์เยื่อหุ้มไตเกิดการบาดเจ็บ จะส่งผลทำให้มีการหลุดลอกเซลล์เยื่อหุ้มผิวท่อไต อีกทั้งยังมีการขับออกของสารพวก oxidatively-modified biomolecules (lipids, proteins และ nucleic acid) ออกมาในปัสสาวะมากขึ้น ดังนั้นเซลล์ที่หลุดลอกออกมาและสารพวก oxidatively-modified biomolecules จะเป็น substrate ที่สำคัญสำหรับการเกิด nucleation และ aggregation ของผลึก อีกทั้งบริเวณเซลล์ที่ถูกทำลายจะเป็นแหล่งเกาะยึดของเกลือหรือผลึกขนาดเล็กที่ลอยอยู่ในปัสสาวะ เมื่อผลึกเหล่านี้เกาะรวมกันมากขึ้นจะเกิดเป็นนิวเคลียสขนาดเล็กหรือ nidus ที่เป็นศูนย์กลางของการเกิดก้อนนิ่ว (aggregation step) หลังจากนั้น nidus จะเกาะกลุ่มและรวมตัวกันมากขึ้น ถ้าขณะนั้นใน

ปัสสาวะมีปริมาณสารก่อนิ่วเพิ่มขึ้น และ/หรือ มีสารยับยั้งการก่อนิ่วลดลง ทำให้มีอัตราการติดค้างของผลึกเพิ่มสูงขึ้นและเจริญเติบโตเป็นก้อนที่มีขนาดใหญ่ขึ้น (growth step) และกลายเป็นก้อนนิ่ว (stone หรือ calculi) ในที่สุด โดยไขมันเชื่อว่ามีส่วนบดทอนส่งเสริมการก่อผลึกและการเกาะกลุ่มของผลึกในปัสสาวะ ส่งผลให้โอกาสการเกิดเป็นนิ่วสูงขึ้น (26-28) ซึ่งไขมันและเศษเซลล์ของเยื่อหุ้มเซลล์ที่ขับออกมาเมื่อเซลล์เยื่อหุ้มท่อไตถูกทำลายจากการเกิดภาวะเครียดจากออกซิเดชันนั้นมีบทบาทเป็น nucleator ที่สำคัญในกระบวนการเกิดนิ่ว (55, 56)

ในเยื่อหุ้มเซลล์จะมีไขมันชนิด acidic phospholipids, cholesterol และ glycolipids เป็นองค์ประกอบ จากการศึกษาของ Khan และคณะ พบว่าในปัสสาวะของคนปกติประกอบด้วยไขมันชนิด phospholipids, glycolipids, cholesterol, cholesterol ester และ triglyceride (27) มีรายงานการศึกษาพบว่า anionic molecules เช่น acidic phospholipids ของ epithelial cell membrane จะกระตุ้นให้เกิดการเกาะติดของผลึกแคลเซียมออกซาเลตที่ท่อไต ซึ่งส่งเสริมให้ผลึกอื่น ๆ มายึดเกาะกันมากขึ้นจนทำให้เกิดเป็นผลึกที่โตขึ้น ซึ่งติดค้างภายในท่อไต (57) จากรายงานการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า บริเวณผิวของเยื่อหุ้มเซลล์ของคนปกติจะมีไขมันชนิด neutral phospholipids อยู่ภายนอก (outer leaflet) ในผู้ป่วยโรคนี้ท่อไตจะมีการขับออกของออกซาเลตและแคลเซียมในปัสสาวะสูงขึ้น ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงหลักสำหรับการเกิดนิ่ว การมีผลึกแคลเซียมและออกซาเลตสูงนั้นจะเหนี่ยวนำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงบริเวณเซลล์เยื่อหุ้มท่อไต ก็จะมีการเคลื่อนที่ของ acidic phospholipids จากบริเวณด้านในเมมเบรน (inner leaflet) ออกมาที่บริเวณด้านนอก (outer leaflet) ซึ่ง acidic phospholipids นี้จะกระตุ้นให้เกิดการเกาะติดของผลึก แคลเซียมออกซาเลตที่บริเวณเซลล์เยื่อหุ้มท่อไต ซึ่งส่งเสริมให้เกิด nucleation, aggregation และ retention ของผลึกจนเกิดเป็นก้อนนิ่วติดค้างที่บริเวณท่อไตในที่สุด ดังรูปที่ 6 (58-59)



รูปที่ 6 แสดงการเปลี่ยนแปลงของไขมันชนิด phospholipids ในเยื่อหุ้มเซลล์ และการเกิด nucleation ของผลึกแคลเซียมออกซาเลต (A-D) แสดงภาพ two-dimensional (a-d) แสดงภาพ three-dimensional (A, a) แสดงเยื่อหุ้มเซลล์ปกติที่ประกอบด้วย neutral phospholipids (วงกลมสีจาง) บริเวณภายนอกเซลล์ (B, b) แสดงการเคลื่อนที่ของ acidic phospholipids (วงกลมสีเข้ม) จากด้านในเซลล์ออกมาด้านนอกเซลล์ (C, c) acidic phospholipids ที่อยู่ด้านนอกเซลล์เป็นตำแหน่งในการยึดเกาะของผลึก (D, d) แสดง interaction ระหว่าง calcium และ oxalate ion และการเกิด nucleation ของผลึกแคลเซียมออกซาเลต (CaOx)

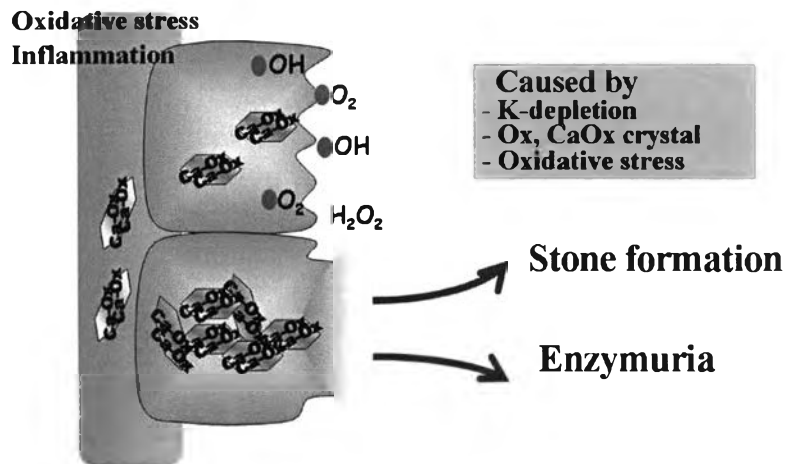
ความสัมพันธ์ของเซลล์เยื่อไตกับโรคนี้

การมีผลึกแคลเซียมออกซาเลตและภาวะที่มีออกซาเลตในปัสสาวะสูง จะกระตุ้นการผลิตอนุมูลอิสระ (free radical) เช่น superoxide anion (O_2^-), hydrogen peroxide (H_2O_2), peroxynitrite

ความเสื่อมสภาพของเซลล์เยื่อไตกับโรคนี้

การมีผลึกแคลเซียมออกซาเลตและภาวะที่มีออกซาเลตในปัสสาวะสูง จะกระตุ้นการผลิตอนุมูลอิสระ (free radical) เช่น superoxide anion (O_2^-), hydrogen peroxide (H_2O_2), peroxy nitrite (ONOO), hydroxyl radicals (OH) และ peroxy radical (ROO) เพิ่มมากขึ้นในเซลล์ไต ภาวะที่ร่างกายมีสารอนุมูลอิสระสูง (หรือมีสารออกซิแดนท์สูง) ในขณะที่มีสารต่อต้านสารอนุมูลอิสระต่ำ (หรือมีสารแอนติออกซิแดนท์ต่ำ) ที่เรียกว่าภาวะเครียดจากออกซิเดชัน (oxidative stress) จะเหนี่ยวนำทำให้เกิดการอักเสบหรือการเสื่อมสภาพของเซลล์เยื่อไต ส่งผลทำให้เซลล์เยื่อไตเกิดการบาดเจ็บ จากรายงานของ Khan (2006) พบว่าเมื่อเซลล์เยื่อไตเกิดการบาดเจ็บโดยออกซาเลต ไอออน และผลึกแคลเซียมออกซาเลต จะส่งผลทำให้มีการ expression ของ genes และการสร้าง urinary macromolecules ต่าง ๆ เพิ่มมากขึ้น ซึ่งจะส่งเสริมให้เกิดการสร้างผลึกนิวเคลียส (nucleation) การโตของผลึก (growth) การเกาะกันของผลึก (aggregation) และการติดค้างของผลึก (retention) ภายในไต (33) การที่เซลล์เยื่อท่อไตเกิดการบาดเจ็บนั้น ตำแหน่งที่เกิดการบาดเจ็บนั้นจะเป็นตำแหน่งในการยึดเกาะของผลึกได้ ในปี ค.ศ. 2005 Tungsanga และคณะรายงานว่าผู้ป่วยโรคนี้ไต (Renal stone patients) จะพบภาวะเครียดจากออกซิเดชัน (oxidative stress) มากกว่าคนปกติ และสัมพันธ์กับการทำลายเซลล์ท่อไต (21) เมื่อเกิดภาวะเครียดจากออกซิเดชัน (oxidative stress) จะก่อให้เกิดปฏิกิริยา lipid peroxidation ซึ่งเป็นตัวบ่งชี้โดยตรงของการที่เยื่อหุ้มเซลล์ถูกทำลาย การเสื่อมสภาพของ membrane lipids ผ่านปฏิกิริยา lipid peroxidation และมีความสัมพันธ์กับ phospholipase ซึ่งส่งผลทำให้เซลล์เกิดการบาดเจ็บและถูกทำลาย (15) จึงมีการหลั่งของเอนไซม์ในไซโตพลาสซึม (cytoplasmic enzymes) และสารต่างๆ ในเซลล์ออกมาเพิ่มขึ้นในปัสสาวะ นอกจากการเกิด lipid peroxidation แล้ว อนุมูลอิสระยังสามารถเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันกับโปรตีน ดีเอ็นเอ และสารอื่นๆ ในเซลล์ได้ ส่งเสริมการทำลายและการบาดเจ็บของเซลล์ท่อไต และมีการขับออกของสารพวก oxidatively modified biomolecules (lipids, proteins และ nucleic acid) ออกมาในปัสสาวะมากขึ้น จากการศึกษาของ Khan และคณะ พบว่า การขับออกของโปรตีนและไขมันในปัสสาวะของผู้ป่วยโรคนี้ไต เป็นสิ่งที่ชี้บ่งการตอบสนองของไตในการมีอยู่ของผลึกออกซาเลต และแคลเซียมออกซาเลตในท่อไตเป็นเวลานาน ซึ่งการมีอยู่ของผลึกเหล่านี้จะส่งผลทำให้เซลล์เยื่อท่อไตเกิดการบาดเจ็บ (27) มีรายงานการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยโรคนี้ไตจะมีการเสื่อมสภาพของเซลล์เยื่อท่อไตมากกว่าคนปกติโดยพบภาวะเอนไซม์ NAG ในปัสสาวะสูง (enzymuria) และโปรตีนในปัสสาวะสูง (proteinuria) ที่เป็นตัวบ่งชี้ของการทำลายเซลล์ของเยื่อไต อีกทั้งยังพบปริมาณของ malondialdehyde (MDA) ในปัสสาวะสูง ซึ่งเป็นตัวบ่งชี้ภาวะเครียดจากออกซิเดชัน (10, 15-17, 21) ดังสรุปไว้ในรูปที่ 7

Tubular epithelial cell (TEC) injury and crystallization promotion



รูปที่ 7 แสดงกลไกการผลึกและก้อนนิ่ว ที่เกิดจากการทำลายเซลล์ท่อไต

โรคนิ่วไตเป็นโรคที่เกิดจากหลากหลายปัจจัย ซึ่งชักนำทั้งทางด้านสิ่งแวดล้อม เมแทบอลิซึม และพันธุกรรม ซึ่งส่งผลให้เกิดความผิดปกติขององค์ประกอบในปัสสาวะ การบาดเจ็บของท่อไต และเซลล์ต่างๆก่อให้เกิดเป็นนิ่วได้ โรคนิ่วไตเป็นโรคที่สามารถป้องกันการเกิดซ้ำได้ หากมีการประเมินองค์ประกอบของก้อนนิ่ว และความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมในปัสสาวะ ร่วมกับการรักษาทางสัลยกรรม ซึ่งการรักษาแบบองค์รวมมีเพียงแต่จะป้องกันการเกิดนิ่วได้ แต่ยังเป็นการรักษาต้นเหตุของการเกิดนิ่วอย่างถาวรได้อีกด้วย การรับประทานสารอาหารที่ไม่ซ้ำจำเจ และหลีกเลี่ยงการรับประทานสารก่อนิ่วจะส่งผลให้เกิดการลดการอิมตัวของสารก่อนิ่วในปัสสาวะได้อย่างดี นอกจากนี้การรับประทานผลไม้ที่มีซีเทรตสูงก็จะส่งผลให้ลดอัตราการเกิดนิ่วซ้ำได้เช่นกัน