

การเปรียบเทียบปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคนิวไทรระหว่างบุตรของผู้ป่วยโรคนิวไทร บุตรของคนปกติ
และบิดามารดา



นายจักรพันธ์ รัตนพันธุ์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CHULALONGKORN UNIVERSITY

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาชีวเคมีทางการแพทย์ ภาควิชาชีวเคมี

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2556

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)

เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

The abstract and full text of theses from the academic year 2011 in Chulalongkorn University Intellectual Repository (CUIR) are the thesis authors' files submitted through the University Graduate School.

COMPARISON OF KIDNEY STONE RISK FACTORS AMONG DESCENDANTS OF STONE
FORMERS, DESCENDANTS OF NON-STONE FORMERS AND THEIR PARENTS

Mr. Jakkaphan Rattanaphan



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CHULALONGKORN UNIVERSITY

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

Department of Biochemistry

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2013

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การเปรียบเทียบปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคนิวไทรเซระหว่าง
	บุตรของผู้ป่วยโรคนิวไทรเซ บุตรของคนปกติ และบิดามารดา
โดย	นายจักรพันธ์ รัตนพันธุ์
สาขาวิชา	ชีวเคมีทางการแพทย์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	ดร. นายแพทย์ฐิติณัฐ ดิษยบุตร
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ชาญชัย บุญหล้า
	ศาสตราจารย์ ปิยะรัตน์ โตสุขโขวงศ์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

.....คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ไศภณ นภาธร)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....ประธานกรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.พิสิฐฐ์ ประพันธ์วัฒน์)
.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(ดร. นายแพทย์ฐิติณัฐ ดิษยบุตร)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ชาญชัย บุญหล้า)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
(ศาสตราจารย์ ปิยะรัตน์ โตสุขโขวงศ์)

.....กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ธวัชชัย ดิษจเรเดช)

.....กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.วัลยา ธเนศพงศ์ธรรม)

จักรพันธ์ รัตนพันธุ์ : การเปรียบเทียบปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคนิ่วไตระหว่างบุตรของผู้ป่วยโรคนิ่วไต บุตรของคนปกติ และบิดามารดา. (COMPARISON OF KIDNEY STONE RISK FACTORS AMONG DESCENDANTS OF STONE FORMERS, DESCENDANTS OF NON-STONE FORMERS AND THEIR PARENTS) อ.ที่ปริกษาวิทยานิพนธ์หลัก: ดร. นพ.ฐลีนัส ดิษยบุตร, อ.ที่ปริกษาวิทยานิพนธ์ร่วม: ผศ. ดร.ชาญชัย บุญหล้า, ศ. ปิยะรัตน์ โสสุโขวงศ์, 113 หน้า.

โรคนิ่วไต เป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญพบได้บ่อยในผู้ใหญ่ทั่วโลกรวมทั้งประเทศไทย และมีอุบัติการณ์เพิ่มสูงขึ้นในประเทศไทย แม้จะเป็นที่ทราบเป็นอย่างดีว่าญาติใกล้ชิดของผู้ป่วยโรคนิ่วไตมีความเสี่ยงทางเมแทบอลิซึมที่สำคัญของการเกิดนิ่วสูงกว่าประชากรปกติ แต่ยังไม่มีความชัดเจนให้เห็นความผิดปกติทางชีวเคมีที่พบในญาติของผู้ป่วย ดังนั้นการศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อพิสูจน์ปัจจัยเสี่ยงทางเมแทบอลิซึมในปัสสาวะของลูกผู้ป่วยโรคนิ่วไต ผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งสิ้น 148 ราย แบ่งเป็น 4 กลุ่ม ดังนี้ กลุ่มที่ 1 ผู้ป่วยโรคนิ่วไต จำนวน 28 ราย กลุ่มที่ 2 บุตรของผู้ป่วยโรคนิ่วไต จำนวน 46 ราย กลุ่มที่ 3 ประชากรปกติ จำนวน 40 ราย และบุตรของประชากรปกติ จำนวน 34 ราย โดยเก็บข้อมูลพื้นฐานทั่วไป และเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง เพื่อวัดปริมาณของปัสสาวะ ค่าความเป็นกรด-ด่าง และวัดสารอิเล็กโทรไลต์ต่างๆ ในปัสสาวะ ได้แก่ โปรตีน แคลเซียม ออกซาเลต ชิเตรต แมกนีเซียม โซเดียม โพแทสเซียม และไกลโคซามิโนกลัยแคนที่มีซัลเฟตเป็นองค์ประกอบ รวมถึงการศึกษาภาวะเครียดจากออกซิเดชัน (Oxidative stress) จากการวัดระดับ protein carbonyl ในพลาสมา และระดับสารต้านอนุมูลอิสระโดยรวม (TAS) ในปัสสาวะ ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยโรคนิ่วไตมีระดับโปรตีนในปัสสาวะ (436.56 และ 34.52 มก.ต่อวัน, $p < 0.001$) และปริมาณออกซาเลตในปัสสาวะ (46.13 และ 12.59 มก.ต่อวัน, $p < 0.001$) สูงกว่าประชากรปกติ ขณะที่ปริมาณชิเตรตในปัสสาวะ (74.35 และ 178.68 มก.ต่อวัน, $p = 0.002$) และไกลโคซามิโนกลัยแคน (6.27 และ 46.17 มก.ต่อวัน, $p < 0.001$) ต่ำกว่าประชากรปกติ เช่นเดียวกับบุตรของผู้ป่วยโรคนิ่วไตมีระดับโปรตีนในปัสสาวะ (65.97 และ 25.87 มก.ต่อวัน, $p < 0.001$) สูงกว่าบุตรของประชากรปกติ ขณะที่ปริมาณชิเตรตในปัสสาวะ (112.08 และ 194.17 มก.ต่อวัน, $p = 0.003$) และไกลโคซามิโนกลัยแคน (24.35 และ 43.77 มก.ต่อวัน, $p < 0.001$) ต่ำกว่าบุตรของประชากรปกติ อย่างไรก็ตาม เมื่อเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยโรคนิ่วไตและบุตร พบว่า บุตรของผู้ป่วยโรคนิ่วไตมีระดับโปรตีนในปัสสาวะ (65.97 และ 436.56 มก.ต่อวัน, $p < 0.001$), ระดับแคลเซียมในปัสสาวะ (59.15 และ 119.87 มก.ต่อวัน, $p < 0.001$) และระดับออกซาเลตในปัสสาวะ (14.70 และ 46.13 มก.ต่อวัน, $p < 0.001$) ต่ำกว่าผู้ป่วยโรคนิ่วไต แต่มีระดับชิเตรตในปัสสาวะ (112.08 และ 74.35 มก.ต่อวัน, $p = 0.023$) และไกลโคซามิโนกลัยแคน (24.35 และ 6.27 มก.ต่อวัน, $p < 0.001$) สูงกว่า ในส่วนของความเครียดทางออกซิเดชัน พบว่า บุตรของผู้ป่วยมีระดับพลาสมา protein carbonyl (0.039 และ 0.065 nmol/mg-Protein, $p = 0.006$) ต่ำกว่าผู้ป่วย ส่วนปัจจัยอื่นๆ รวมไปถึง urinary TAS ไม่มีความแตกต่างทางสถิติ การศึกษานี้สรุปได้ว่า บุตรของผู้ป่วยโรคนิ่วไตมีความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมที่เพิ่มโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดโรคนิ่วไตสูงกว่าเด็กปกติที่มีเพศและอายุใกล้เคียงกัน แม้ความผิดปกตินั้นจะมีความรุนแรงน้อยกว่าผู้ป่วยที่เป็นบิดาหรือมารดาก็ตาม ผลการศึกษานี้ชี้ให้เห็นถึงความสำคัญของการเฝ้าระวังการเกิดโรคนิ่วไตในทายาทของผู้ป่วย อีกทั้งเป็นแนวทางในการศึกษาว่าความผิดปกติเหล่านี้เป็นผลทางพันธุกรรม สิ่งแวดล้อม หรือทั้งสองประการร่วมกัน

ภาควิชา	ชีวเคมี	ลายมือชื่อนิสิต
สาขาวิชา	ชีวเคมีทางการแพทย์	ลายมือชื่อ อ.ที่ปริกษาวิทยานิพนธ์หลัก
ปีการศึกษา	2556	ลายมือชื่อ อ.ที่ปริกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
		ลายมือชื่อ อ.ที่ปริกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

5474180230 : MAJOR MEDICAL BIOCHEMISTRY

KEYWORDS: KIDNEY STONE / HYPOCITRAURIA / HYPERCALCIURIA / HYPEROXALURIA / SULFATED GLYCOSAMINOGLYCANS (SGAG)

JAKKAPHAN RATTANAPHAN: COMPARISON OF KIDNEY STONE RISK FACTORS AMONG DESCENDANTS OF STONE FORMERS, DESCENDANTS OF NON-STONE FORMERS AND THEIR PARENTS. ADVISOR: THASINAS DISSAYABUTRA, Ph.D., M.D., CO-ADVISOR: ASST. PROF. CHANCHAI BOONLA, Ph.D., PROF. PIYARATANA TOSUKHOWONG, 113 pp.

Kidney stone disease (KSD) is a common urologic disease in adults worldwide. Although it is well-recognized that the relatives of KSD patients have higher risks of lithogenesis than general population, there was no clear evidence indicated the abnormalities in the relatives. This study aimed to verify the urinary lithogenic risk factors in KSD first-degree descendants. One-hundred and forty-eight participants, including KSD patients (n=28), KSD descendants (n=46), healthy adults (n=40) and their descendants (n=34) were enrolled. Baseline data and 24-hours urine were measured for volume, pH, protein, calcium, oxalate, citrate, magnesium, potassium, sodium, sulfated glycosaminoglycans (sGAGs), and oxidative stress level; including plasma protein carbonyl and urinary total antioxidant status (TAS). KSD patients had higher urinary protein (436.56 vs. 34.52 mg/day, $p<0.001$) and oxalate (46.13 vs. 12.59 mg/day, $p<0.001$) compared to healthy adults, while urinary citrate (74.35 vs. 178.68 mg/day, $p=0.002$) and sGAGs (6.27 vs. 46.17 mg/day, $p<0.001$) were lowered. Similarly, KSD descendants had higher urinary protein (65.97 vs. 25.87 mg/day, $p<0.001$) compared to healthy descendants, while urinary citrate (112.08 vs. 194.17 mg/day, $p=0.003$) and sGAGs (24.35 vs. 43.77 mg/day, $p<0.001$) were lowered. However, comparing to their own parents, KSD descendants had lower urinary protein (65.97 vs. 436.56 mg/day, $p<0.001$), calcium (59.15 vs. 119.87 mg/day, $p<0.001$) and oxalate (14.70 vs. 46.13 mg/day, $p<0.001$), but higher urinary citrate (112.08 vs. 74.35 mg/day, $p=0.023$) and sGAGs (24.35 vs. 6.27 mg/day, $p<0.001$). In the aspect of oxidative stress, KSD descendants had lower plasma protein carbonyl than their parents (0.039 and 0.065 nmol/mg-Protein, $p = 0.006$). Other factors including urinary TAS were not different. Our results could imply that KSD descendants had higher lithogenic abnormalities than general population, but the lower in severity than their own parents. We suggest that the surveillance of the urinary risks for stone formation in KSD close-relatives should be done, and elucidate the nature of these anomalies to manage and provide the proper prophylaxis.

Department: Biochemistry

Student's Signature

Field of Study: Medical Biochemistry

Advisor's Signature

Academic Year: 2013

Co-Advisor's Signature

Co-Advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

ในการศึกษาวิจัยครั้งนี้สามารถสำเร็จลุล่วงไปได้อย่างสมบูรณ์ ด้วยความช่วยเหลืออย่างดียิ่งจากหลายฝ่าย ผู้วิจัยขอขอบคุณ อาจารย์ ดร.นายแพทย์ วุฒิสันต์ ดิษยบุตร อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ชาญชัย บุญหล้า และ ศาสตราจารย์ปิยะรัตน์ โตสุโขวงศ์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม อาจารย์ประจำหน่วยวิจัยทางชีวเคมีและโรคทางเมแทบอลิก สังกัดภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่กรุณาเสียสละเวลาช่วยเหลือในทุกขั้นตอนของการทำวิทยานิพนธ์ ทั้งให้คำแนะนำ-สั่งสอน กำกับดูแลการทดลอง การวิเคราะห์ผลข้อมูล การทำรูปเล่มวิทยานิพนธ์ และการนำเสนอ นอกจากนี้ยังชี้แนะ อบรม สั่งสอน ในทุกๆ ด้านที่เป็นประโยชน์ต่อการดำเนินชีวิตประจำวันตลอดระยะเวลาของการทำวิทยานิพนธ์มาโดยตลอด

ขอขอบคุณกองทุน 90 ปี จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กองทุนรัชดาภิเษกสมโภช รุ่นที่ 21 ครั้งที่ 2/2556 ภาคการศึกษาปลาย ปีการศึกษา 2555 ปีงบประมาณ 2556 และทุนสนับสนุนจากสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย (สกว.) ประจำปี พ.ศ. 2555 ที่สนับสนุนค่าใช้จ่ายในการทำวิจัยครั้งนี้

ขอขอบคุณผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.พิสิฏฐ์ ประพันธ์วัฒนะ ที่ยินดีเป็นประธานในการสอบวิทยานิพนธ์ ขอขอบคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ ธวัชชัย ดีขจรเดช อาจารย์ประจำภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.วัลยา ธเนศพงศ์ธรรม อาจารย์ประจำภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ ที่ยินดีเป็นกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

ขอขอบคุณอาจารย์ ดร.มนพิชา ศรีสะอาด อาจารย์ประจำภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ให้ความรู้และคำแนะนำในการใช้เครื่องมือเพื่อทำวิจัยในครั้งนี้

ขอขอบคุณคณะแพทย์ และพยาบาล หน่วยศัลยศาสตร์ระบบทางเดินปัสสาวะ โรงพยาบาลสรรพประสิทธิ์ประสงค์ จังหวัดอุบลราชธานี ที่กรุณาให้ความช่วยเหลือในการคัดกรองผู้เข้าร่วมโครงการ ตลอดจนการสัมภาษณ์ การเก็บสารตัวอย่าง และเตรียมสถานที่สำหรับพบปะผู้เข้าร่วมโครงการ ในการทำวิจัยครั้งนี้

ขอขอบคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ถาวร สุภาพรม และผู้ช่วยศาสตราจารย์แก้ว อุดมศิริชาคร อาจารย์ประจำภาควิชาวิทยาศาสตร์ชีวภาพ คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี ที่กรุณาให้ความช่วยเหลือในการติดต่อประสานงาน การเก็บสารตัวอย่าง และเตรียมสถานที่สำหรับพบปะผู้เข้าร่วมโครงการ ในการทำวิจัยครั้งนี้

ขอขอบคุณ คุณพงศ์ดี พันธุ์สิน นักเทคนิคการแพทย์ หน่วยโรคไต โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ที่ให้คำแนะนำ และช่วยในการวิเคราะห์ระดับโซเดียมและโพแทสเซียมในปัสสาวะ

ขอขอบพระคุณคณาจารย์ภาควิชาชีวเคมีทุกท่าน ที่ช่วยเหลือ ให้ความเมตตา ประสพสิทธิ์ประสาทวิชา ความรู้ต่างๆ และอบรมสั่งสอนคุณธรรม จริยธรรม เพื่อนำมาประยุกต์ใช้ในการทำวิทยานิพนธ์ และขอขอบคุณเจ้าหน้าที่ฝ่ายธุรการทุกท่านที่คอยให้ความช่วยเหลือในเรื่อง การออกจดหมาย การจัดทำเอกสาร และการเตรียมสถานที่เพื่อสอบวิทยานิพนธ์ในครั้งนี้

สุดท้ายขอขอบคุณครอบครัว เป็นอย่างยิ่งที่ให้โอกาสในการศึกษาต่อในระดับปริญญาโท ให้ความรักและกำลังใจ จนสำเร็จการศึกษาครั้งนี้

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฌ
สารบัญภาพ.....	ญ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
1.1 ความเป็นมาและสำคัญของปัญหาการวิจัย.....	1
1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	3
1.3 ขอบเขตของการวิจัย.....	3
1.4 ข้อตกลงเบื้องต้น.....	4
1.5 ข้อจำกัดของการวิจัย.....	4
1.6 คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย.....	4
1.7 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	5
1.8 วิธีดำเนินการวิจัย.....	5
1.9 ลำดับขั้นตอนในการเสนอผลการวิจัย.....	7
บทที่ 2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	8
2.1 โรคนิ่วไต (nephrolithiasis หรือ kidney stone disease).....	8
2.2 ชนิดของนิ่วในระบบทางเดินปัสสาวะ (Type of stones).....	10
2.3 กระบวนการเกิดนิ่วไต (Process of renal stone formation).....	11
2.4 ความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมที่ส่งเสริมให้เกิดนิ่วไต.....	11
2.4.1 ภาวะซีเตรทในปัสสาวะต่ำ (hypocitraturia).....	13
2.4.2 ภาวะแคลเซียมในปัสสาวะสูง (hypercalciuria).....	15
2.4.3 ภาวะออกซาเลตในปัสสาวะสูง (hyperoxaluria).....	17
2.4.4 ภาวะกรดยูริกในปัสสาวะสูง (hyperuricosuria).....	17
2.4.5 ภาวะปัสสาวะเป็นกรด (acidic urine).....	17
2.5 กลไกการทำงานของสารยับยั้งนิ่ว (Mechanism of stone inhibitor).....	18

2.6	ชีวเคมีของสารยับยั้งการเกิดนิวโมเลกุลใหญ่บางชนิด (Urinary macromolecules)	20
บทที่ 3	วิธีดำเนินการวิจัย.....	27
3.1	รูปแบบของการวิจัย (research design).....	27
3.2	ประชากร.....	27
3.3	เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย	31
3.4	การวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ.....	34
3.5	การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ (statistical analysis).....	39
บทที่ 4	ผลการวิเคราะห์ข้อมูล.....	42
บทที่ 5	สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ	56
	สรุปผลการวิจัย	56
	การอภิปรายผล	56
	ข้อเสนอแนะ	62
	รายการอ้างอิง	63
	ภาคผนวก.....	71
	ภาคผนวก ก.....	72
	ภาคผนวก ข.....	76
	ภาคผนวก ค.....	100
	ภาคผนวก ง	110
	ภาคผนวก จ.....	112
	ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์	113

สารบัญตาราง

ตารางที่ 1 แสดงปริมาณแร่ธาตุๆ จากการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมงในเด็กปกติที่มีสุขภาพดี	12
ตารางที่ 2 แสดงปัจจัยที่มีผลต่อการขับถ่ายของซีเตรทในปัสสาวะ	15
ตารางที่ 3 แสดงชนิดและโครงสร้างของ GAGs ที่สำคัญในปัสสาวะ	22
ตารางที่ 4 แสดงสารยับยั้งการเกิดนิ่ว ชนิดที่มีผลต่อการยับยั้งผลึกแคลเซียมออกซาเลต	24
ตารางที่ 5 แสดงสารยับยั้งการเกิดนิ่ว ชนิดที่มีผลต่อการยับยั้งผลึกแคลเซียมฟอสเฟต	25
ตารางที่ 6 เกณฑ์การคัดเลือกประชากรตัวอย่าง	27
ตารางที่ 7 แสดง อุปกรณ์ เครื่องมือ และสารเคมีที่ใช้ในการวิจัย	31
ตารางที่ 8 แสดงข้อมูลพื้นฐานและปัจจัยเสี่ยงทางเมแทบอลิกของกลุ่มตัวอย่าง	43
ตารางที่ 9 แสดงระดับสารต้านอนุมูลอิสระโดยรวมในปัสสาวะ และระดับโปรตีนคาร์บอนิลเฉลี่ยใน พลาสมาของกลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษาวิจัย	48
ตารางที่ 10 แสดงความชุกของภาวะความผิดปกติทางเมแทบอลิกที่พบในประชากรศึกษา	50
ตารางที่ 11 แสดงการจำแนกอาสาสมัครตามระดับซีเตรตในปัสสาวะ.....	51

สารบัญภาพ

ภาพที่ 1 แสดงปัจจัยเสี่ยงของการเกิดผลึกนิ่วในระบบทางเดินปัสสาวะ	8
ภาพที่ 2 แสดงชนิดต่างๆ ของนิ่วในระบบทางเดินปัสสาวะ	10
ภาพที่ 3 แสดงกระบวนการเกิดนิ่วไต (process of renal stone formation)	11
ภาพที่ 4 แสดง Schematic process of kidney stone formation	12
ภาพที่ 5 แสดงกระบวนการเมแทบอลิซึมของซีเตรทในเซลล์บุท่อไต	14
ภาพที่ 6 แสดงสมดุลและเมแทบอลิซึมของแคลเซียมในร่างกายของผู้ใหญ่	16
ภาพที่ 7 แสดงผลของสารยับยั้งโดยไปลดความเข้มข้นของไอออนอิสระที่เป็นสารก่อนิ่ว	18
ภาพที่ 8 แสดงผลของสารยับยั้ง โดยดูดซับเข้าที่ผิวผลึก และเข้าไปจับบนผิวผลึก	19
ภาพที่ 9 แสดงผลของสารยับยั้งประจุลบ และสารประกอบประจุบวกต่อการยับยั้ง การจับกันระหว่าง ผลึกกับเซลล์	19
ภาพที่ 10 แสดงโครงสร้างของ GAGs แต่ละชนิด	21
ภาพที่ 11 แสดงกลไกการจับของแคลเซียมกับ sGAG	23
ภาพที่ 12 แสดงช่วงเวลาในการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมงอย่างง่าย	31
ภาพที่ 13 แสดงอิเล็กทรอนิกส์โทรเฟอโรแกรมของการแยกสารตัวอย่างในปัสสาวะ ด้วย CE	36
ภาพที่ 14 แสดงกลุ่มผู้เข้าร่วมโครงการและการเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้เข้าร่วมโครงการ	39
ภาพที่ 15 แสดงระดับโปรตีนที่ขับออกในปัสสาวะของกลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษาวิจัย	44
ภาพที่ 16 แสดงระดับของ Urinary components	46
ภาพที่ 17 แสดงระดับ sGAG ในกลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษาวิจัย	47
ภาพที่ 18 แสดงระดับโปรตีนคาร์บอนิลเฉลี่ยในพลาสมา และระดับสารต้านอนุมูลอิสระโดยรวมใน ปัสสาวะ ของกลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษาวิจัย	49
ภาพที่ 19 แสดงความชุกของภาวะซีเตรทในปัสสาวะต่ำ, แคลเซียมในปัสสาวะสูง และออกซาเลตใน ปัสสาวะสูงของประชากรศึกษาแต่ละกลุ่ม	51
ภาพที่ 20 แสดงการกระจายของอายุและไอออนในปัสสาวะ	53
ภาพที่ 21 แสดงการกระจายของอายุและไอออนในปัสสาวะระหว่างผู้ป่วยโรคนิ่วไตและบุตร	54
ภาพที่ 22 แสดงการกระจายของอายุและไอออนในปัสสาวะระหว่างประชากรปกติและบุตร	55

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความเป็นมาและสำคัญของปัญหาการวิจัย

โรคนิ่วไต (Kidney stone disease) คือ ของแข็งที่เกิดจากการรวมตัวของผลึกจากแร่ธาตุหรือองค์ประกอบต่างๆ ในปัสสาวะ ไปอุดตันตำแหน่งต่างๆ ของระบบทางเดินปัสสาวะ ส่งผลให้เกิดภาวะแทรกซ้อนหรืออาการเรื้อรังตามมา จัดเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญที่พบได้ทั่วโลกรวมทั้งประเทศไทย และมีอุบัติการณ์เพิ่มสูงขึ้นในประเทศไทย โรคนิ่วพบได้ทั่วไป โดยเฉพาะภาคตะวันออกเฉียงเหนือและภาคเหนือที่มีความชุกของโรคนิ่วไตสูงกว่าภาคอื่นๆ

โรคนิ่วไตเป็นโรคที่เกิดจากหลายสาเหตุ (Multifactorial etiology) ประกอบด้วย ปัจจัยภายใน (Intrinsic factors) ปัจจัยภายนอก (Extrinsic factors) และไม่ทราบสาเหตุ (Idiopathic) โดยที่ ปัจจัยภายใน ได้แก่ เชื้อชาติ เพศ อายุ ความผิดปกติทางพันธุกรรมตั้งแต่กำเนิด ระบบทางเดินปัสสาวะที่ผิดปกติ การมีประวัติครอบครัวเป็นโรคนิ่ว ภาวะ polymorphism ของยีนที่เกี่ยวข้องกับสารก่อนิ่ว ส่วนปัจจัยภายนอก ได้แก่ การติดเชื่อในระบบทางเดินปัสสาวะ ความผิดปกติทางเมแทบอลิกในปัสสาวะ (urinary metabolic abnormalities) สุขนิสัยการบริโภคอาหาร รวมทั้งปัจจัยทางสิ่งแวดล้อม เช่น สภาพภูมิอากาศ และการประกอบอาชีพ

โรคนิ่วระบบทางเดินปัสสาวะเป็นโรคที่พบได้บ่อยในผู้ใหญ่มากกว่าในเด็ก จากการศึกษาของ ศ. ปิยะรัตน์ และคณะ (2550) พบว่าผู้ป่วยโรคนิ่วคนไทยมีความชุกมากที่สุดในช่วงอายุระหว่าง 40-50 ปี สำหรับนิ่วในเด็กอายุต่ำกว่า 18 ปี พบได้น้อยกว่าร้อยละ 1 ของผู้ป่วยทั้งหมด อีกทั้งอายุยังมีความสัมพันธ์กับชนิดของนิ่วที่พบด้วย โดยพบว่าในผู้ใหญ่ นิ่วชนิดที่พบบ่อยที่สุด จะมีแคลเซียมเป็นองค์ประกอบ พบได้สูงร้อยละ 70-85 เป็นแคลเซียมออกซาเลต (calcium oxalate stone) และนิ่วแคลเซียมฟอสเฟต (calcium phosphate) อีกเล็กน้อย ที่เหลือเป็นนิ่วที่ไม่มีแคลเซียมเป็นองค์ประกอบพบประมาณร้อยละ 20 เป็นนิ่วยูริก (uric acid stone) นิ่วแมกนีเซียมแอมโมเนียมฟอสเฟตหรือนิ่วติดเชื่อ (magnesium ammonium phosphate หรือ struvite stone) เป็นต้น

สำหรับโรคนิ่วไตในเด็กนั้น มีรายงานการวิจัยการเกิดโรคนิ่วไตในเด็กไทยน้อยมาก และนิ่วที่พบได้ในเด็กส่วนใหญ่ คือ นิ่วชนิดแคลเซียมออกซาเลตร้อยละ 45-56 รองลงมาคือนิ่วแคลเซียมฟอสเฟตร้อยละ 14-30 % นิ่วแมกนีเซียมแอมโมเนียมฟอสเฟต และนิ่วซีสทีน พบได้น้อย ประมาณร้อยละ 1 (1-4) และยังพบว่านิ่วแมกนีเซียมแอมโมเนียมฟอสเฟตสัมพันธ์กับการเกิดการติดเชื่อในระบบทางเดินปัสสาวะ ส่วนการเกิดนิ่วชนิดอื่นๆ เช่น นิ่วแคลเซียม มักมีสาเหตุมาจากการมีปริมาณแคลเซียมในปัสสาวะสูง และสัมพันธ์กับโรคทางพันธุกรรมบางชนิด เช่น hypophosphatemic rickets อย่างไรก็ตาม ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของการเกิดนิ่วในเด็กอาจเกิดจากการกลายพันธุ์ของยีนและความผิดปกติทางเมแทบอลิกในปัสสาวะ (1) อันเป็นผลมาจากมีสารก่อนิ่ว (stone promoting factors) เกิดการรวมตัวเป็นผลึกที่ละลายน้ำได้ยาก ได้แก่ สารที่มีประจุบวก คือ แคลเซียม สารที่มีประจุลบ คือ ออกซาเลต ฟอสเฟต กรดยูริก เป็นต้น เพิ่มขึ้นในปัสสาวะ หรือมีสารยับยั้งการเกิดนิ่ว

(stone inhibitors) ได้แก่ ซิเตรท โพแทสเซียม แมกนีเซียม เป็นต้น ลดลงในปัสสาวะ ร่วมกับปัจจัยส่งเสริมอื่นๆ เช่น การดื่มน้ำน้อยทำให้ความเข้มข้นของสารก่อนิ่วเพิ่มสูงขึ้น ทำให้เกิดความเข้มข้นในปัสสาวะสูงจนถึงจุดที่มีความอิ่มตัวด้วยยิ่ง (supersaturation) จึงเกิดการจับกันเป็นผลึกได้มากขึ้น ร่วมกับมีปัจจัยส่งเสริม อาทิเช่น การที่ภาวะปัสสาวะเป็นกรดหรือต่างเกินไป (5) ทำให้ความสามารถในการละลายน้ำของสารเชิงซ้อนที่เป็นองค์ประกอบของนิ่วลดลง จึงจับตัวกันและตกตะกอนได้ง่าย

โดยทั่วไปในปัสสาวะของคนปกติมีความสามารถในการยับยั้งการเกิดนิ่วในปัสสาวะ ซึ่งสามารถแบ่งออกเป็นกลุ่มใหญ่ๆ ได้ 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่เป็นแร่ธาตุ และสารโมเลกุลขนาดเล็ก เช่น แมกนีเซียม (magnesium) โพแทสเซียม (potassium) ไพโรฟอสเฟต (pyrophosphate) และซิเตรท (citrate) เป็นต้น ส่วนอีกกลุ่มเป็นสารชีวโมเลกุลขนาดใหญ่ เช่น ไกลโคสะมิโนไกลแคน (Glycosaminoglycans) หรือ GAGs โพรตีน Nephrocalcin (6) และ Uropontin (7) เป็นต้น พบว่าสารเหล่านี้สามารถยับยั้งการเกิดนิ่วในทุกขั้นตอนของกระบวนการเกิดนิ่ว ตั้งแต่การลดระดับความอิ่มตัวด้วยยิ่งของสารก่อนิ่ว ยับยั้งการเกิดผลึกนิ่วเคลือบ ยับยั้งการโตของผลึก ยับยั้งการรวมกลุ่มกันของผลึก ตลอดจนไปยับยั้งการจับของผลึกกับเซลล์บุผิวท่อไต ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับชนิดและธรรมชาติของสารยับยั้งนั้นๆ ด้วย นอกจากนี้ยังมีการศึกษาที่พบว่าสารชีวโมเลกุลขนาดใหญ่บางชนิดสามารถทำหน้าที่ยับยั้งหรือกระตุ้นการเกิดนิ่วได้ขึ้นอยู่กับในสถานะต่างๆ ในระบบทางเดินปัสสาวะในขณะนั้น อาทิเช่น ไกลโคโปรตีน ชนิด Tamm-Horsfall protein (THP), Hyaluronic acid หรือ chondroitin sulfate เป็นต้น (8)

ความเสี่ยงของการเกิดนิ่วเพิ่มขึ้นในสมาชิกครอบครัวผู้ป่วย มีรายงานการศึกษาหลายฉบับ ที่สนับสนุนว่า บุคคลที่มีความสัมพันธ์ทางสายเลือดกับผู้ป่วยโรคนี้จะมีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดโรคนี้สูงกว่าประชากรปกติ (9, 10) เช่นเดียวกับคนที่อาศัยในครัวเรือนเดียวกัน ที่มีผู้ป่วยโรคนี้ไตส่วนบนมีโอกาสเป็นโรคนี้มากกว่าคนปกติด้วย และสุชาย ศรีทิพวรรณ และคณะ ได้รายงานว่าสมาชิกในครอบครัวของผู้ป่วยโรคนี้ทางเดินปัสสาวะในภาคตะวันออกเฉียงเหนือของไทยมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรครมากกว่าประชากรปกติถึง 3.18 เท่า (11) การศึกษาของพจน์ ศรีบุญลือ และคณะ(12) พบว่าบุคคลที่อยู่ในครอบครัวเดียวกันมีความเสี่ยงที่จะเป็นโรคนี้ไตสูงขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับสมาชิกของครอบครัวที่ไม่ได้เป็นโรคนี้ไต ทำให้เชื่อได้ว่าปัจจัยทางพันธุกรรมหรือปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมที่สัมพันธ์กับความผิดปกติทางพันธุกรรมน่าจะมีผลต่อการเกิดนิ่ว แม้จะยังไม่มีรายงานการศึกษาใดที่พบยีนใดยีนหนึ่งที่มีสัมพันธ์ต่อการเกิดนิ่วอย่างชัดเจน นอกจากนี้ ยังมีข้อมูลการศึกษาทางด้านระบาดวิทยาหลายอย่างที่สนับสนุนว่า ปัจจัยภายนอก ได้แก่ สิ่งแวดล้อม อาหารและพฤติกรรมมารับประทานอาหารมีความเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคนี้ไตเช่นกัน

หลายการศึกษาพบว่าคาร์โบไฮเดรตชนิดไกลโคสะมิโนไกลแคน หรือ GAGs และโปรตีน THP ซึ่งเป็นสารชีวโมเลกุลขนาดใหญ่ในปัสสาวะ มีบทบาทสำคัญในการเป็นสารยับยั้งการเกิดนิ่ว (13, 14) โดยเฉพาะในขั้นตอนที่สำคัญ คือ การรวมกลุ่มกันของผลึก และการยึดติดของผลึกกับเยื่อหุ้มเซลล์ของเซลล์ท่อไต GAGs ถูกสร้างขึ้นวันละ 250 มิลลิกรัม และร้อยละ 10 จะถูกขับออกมาในปัสสาวะ (15) ส่วน THP มีการขับออกมาในปัสสาวะ 50-100 มิลลิกรัมต่อวัน(16) และบางการศึกษาพบว่า THP เป็นได้ทั้งตัวยับยั้งและเป็นตัวส่งเสริมการเกิดนิ่ว(8) อาจเป็นผลมาจากโครงสร้างระดับ

โมเลกุลของ THP ที่เปลี่ยนไปในผู้ใหญ่ อย่างไรก็ตาม มีรายงานการศึกษาบทบาทของ GAGs กับการเกิดผลึกแคลเซียมคาร์บอเนตในหลอดเลือด พบว่าการจับของแคลเซียมกับ sulfated Glycosaminoglycans หรือ sGAG ที่ตำแหน่งหมู่คาร์บอกซิลิก (COO^-) และหมู่ซัลเฟต (HSO_4^-) (17) ถ้ามี sGAG มาก ส่งผลให้ทำให้มีความเข้มข้นของแคลเซียมอิสระเหลือน้อย และถ้ามี sGAG ต่ำ จะเกิดเป็นผลึกนิวชนิดแคลเซียมชนิดต่างๆ มากขึ้น

เนื่องจาก GAGs มีบทบาทสำคัญในการยับยั้งการรวมกลุ่มของผลึกและการยึดติดของผลึกกับเซลล์บุท่อไต ดังนั้นการศึกษานี้ มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมที่สัมพันธ์กับการเกิดโรคไตระหว่างผู้ป่วยโรคไตและบุตร กับประชากรปกติและบุตร โดยผู้วิจัยตั้งสมมติฐานว่า บุตรของผู้ป่วยโรคไต น่าจะมีความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมคล้ายคลึงกับบิดาหรือมารดาที่ป่วยด้วยโรคไต เนื่องจากเป็นผู้ที่มีความคล้ายคลึงทางพันธุกรรม ประกอบกับการใช้ชีวิตร่วมกันในครอบครัวเดียวกันย่อมมีผลต่อปัจจัยทางสิ่งแวดล้อม พฤติกรรมการดำรงชีวิต และรูปแบบการรับประทานอาหารที่เหมือนกัน แต่กลับไม่เกิดโรคไต ซึ่งอาจเป็นผลมาจากความแตกต่างของระดับไกลโคซามิโนไกลแคนที่มีซัลเฟตเป็นองค์ประกอบ (sulfated glycosaminoglycans หรือ sGAG) ในปัสสาวะของเด็กสูงกว่าในผู้ใหญ่ งานวิจัยนี้อาจจะเป็นพื้นฐานในการสืบค้นปัจจัยป้องกันการเกิดโรคไตในวัยเด็ก เพื่อใช้เป็นแนวทางในการให้คำแนะนำเพื่อป้องกันหรือชะลอความเสื่อมของปัจจัยเหล่านี้ อันจะเป็นหนทางในการป้องกันการเกิดโรคไตเมื่อประชากรเด็กเติบโตไปเป็นผู้ใหญ่ในอนาคตสืบไป

1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. เพื่อเปรียบเทียบความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมที่สัมพันธ์ต่อการเกิดโรคไต และระดับ sGAG ระหว่างผู้ป่วยโรคไตและบุตรซึ่งไม่เป็นโรคไต
2. เพื่อตรวจวัดระดับ sGAG ในปัสสาวะ เปรียบเทียบระหว่างบุตรของผู้ป่วยโรคไตกับบุตรของประชากรปกติ
3. เพื่อเปรียบเทียบความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดโรคไต และระดับ sGAG ในปัสสาวะของผู้ป่วยโรคไตและบุตรกับประชากรปกติและบุตรซึ่งไม่เป็นโรคไต

1.3 ขอบเขตของการวิจัย

1. กลุ่มประชากรตัวอย่าง แบ่งออกเป็น 2 กลุ่มย่อย กลุ่มที่ 1 คือ ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยเป็นผู้ป่วยโรคไตที่เข้ามารับการผ่าตัดเอาน้ำออก ณ โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ จังหวัดอุบลราชธานี ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคไต โดยแพทย์จะทำการเก็บน้ำระหว่างการผ่าตัด กลุ่มที่ 2 คือ บุตรของผู้ป่วยโรคไตที่เข้าร่วมโครงการวิจัย การคัดเลือกประชากรตัวอย่างเข้าโครงการวิจัยนั้น ทั้งผู้ป่วย (ผู้ปกครอง) และบุตร จำเป็นต้องยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยตลอดระยะเวลาของการศึกษาวิจัย

- ประชากรควบคุมแบ่งเป็นสองกลุ่มเช่นกัน คือ กลุ่มควบคุมบิดามารดา ได้แก่ ประชากรปกติที่ไม่ได้ป่วยด้วยโรคนิ่วไต และมีคุณสมบัติเข้าได้กับเกณฑ์การคัดเลือกเข้าข้ออื่น ในขณะที่ไม่มีคุณสมบัติที่ตรงกับเกณฑ์การคัดออก รวมถึงมีอายุและเพศใกล้เคียงกับประชากรตัวอย่างผู้ป่วย (gender- and age-matched) อีกกลุ่ม คือ บุตรกลุ่มควบคุม การคัดเลือกประชากรควบคุมเข้าโครงการวิจัยนั้น ทั้งบิดามารดา (ผู้ปกครอง) และบุตร จำเป็นต้องยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยด้วยกัน

1.4 ข้อตกลงเบื้องต้น

- เครื่องมือที่ใช้ในการทดสอบเป็นเครื่องมือที่ผ่านการทดสอบความเที่ยงตรงและความแม่นยำมาตรฐานของการทดสอบเครื่องมืออื่นๆ
- ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยให้ความร่วมมือด้วยความเต็มใจตลอดการศึกษาวิจัย และมีการลงลายมือชื่อของผู้ปกครองในใบยินยอมด้วยความสมัครใจ ภายหลังการชี้แจงให้ทราบในทุกด้านรวมถึงความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้น

1.5 ข้อจำกัดของการวิจัย

ไม่สามารถเปรียบเทียบปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคนิ่วไตในบุตรของผู้ป่วยโรคนิ่วไตกับบุตรของประชากรปกติ ตามช่วงอายุได้ เนื่องจากจำนวนอาสาสมัครในแต่ละช่วงอายุไม่เพียงพอที่จะเปรียบเทียบให้เห็นความแตกต่างได้

1.6 คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย

- Kidney stone disease คือ โรคนิ่วไตที่พบก่อนนิ่วอยู่บริเวณตำแหน่งกรวยไตหรือสูงกว่ากรวยไตขึ้นไป มีผลการวินิจฉัยจากภาพถ่ายรังสี (KUB x-ray) หรือ อัลตราซาวด์ (ultrasound) หรือการฉีดสี (Intravenous pyelogram, IVP)
- Lithogenic metabolic risk factors คือ ปัจจัยเสี่ยงทางเมแทบอลิซึมของการเกิดนิ่ว(18) ซึ่งเกิดจากความไม่สมดุลระหว่างสารก่อนิ่ว (stone promoter) และสารยับยั้งนิ่ว (stone inhibitor) ในปัสสาวะ
- Hypocitraturia คือ ภาวะซีเตรทในปัสสาวะต่ำ มีการขับซีเตรทออกมาในปัสสาวะของประชากรไทยต่ำกว่า 200 มิลลิกรัมต่อวันในคนไทย ส่วนในเด็กน้อยกว่า 320 มิลลิกรัมต่อวัน (5, 19) ส่วนในประเทศตะวันตกต้องมีซีเตรทในปัสสาวะน้อยกว่า 320 มิลลิกรัมต่อวัน (1.67 มิลลิโมลต่อวัน)(20)
- Hypercalciuria คือ ภาวะแคลเซียมในปัสสาวะสูง มีการขับแคลเซียมออกมาในปัสสาวะของประชากรไทยมากกว่า 200 มิลลิกรัมต่อวัน(21) ส่วนในเด็กมากกว่า 4 มิลลิกรัมต่อวัน (22)

5. Hypokaliuria คือ ภาวะโพแทสเซียมในปัสสาวะต่ำ มีการขับโพแทสเซียมออกมาในปัสสาวะของประชากรไทยต่ำกว่า 30 mEqต่อวัน ส่วนในเด็กน้อยกว่า 30 mEqต่อวัน (5)
6. Hyperoxaluria คือ ภาวะออกซาเลตในปัสสาวะสูง มีการขับออกซาเลตออกมาในปัสสาวะของประชากรไทยมากกว่า 40 มิลลิกรัมต่อวัน และในเด็กมากกว่า 50 มิลลิกรัมต่อ 1.73 m² ต่อวัน (19)
7. Glycosaminoglycans (GAGs) หรือ ไกลโคสะมิโนกลัยแคน เป็นสารชีวโมเลกุลขนาดใหญ่ประเภทคาร์โบไฮเดรต สามารถยับยั้งการเกิดผลึกแคลเซียมออกซาเลตได้ดี เนื่องจากมีประจุลบในโครงสร้างเป็นจำนวนมาก (23, 24)
8. Sulfated glycosaminoglycans (sGAG) คือ ไกลโคสะมิโนกลัยแคนที่มีซัลเฟตเป็นองค์ที่มีซัลเฟตเป็นประกอบ ได้แก่ Dermatan sulfate (DS), Keratan sulfate (KS), Chondroitin sulfate (CS) และ Heparan sulfate (HS) จัดเป็นสารชีวโมเลกุลประเภทคาร์โบไฮเดรต สามารถยับยั้งการเกิดผลึกแคลเซียมออกซาเลตได้ดี ยกเว้นนิวทราลยูริค เนื่องจากมีประจุลบในโครงสร้างเป็นจำนวนมาก (25) ซึ่งสามารถตรวจวัดได้โดยวิธี Dye binding assay (26)

1.7 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ทราบว่าผู้ป่วยโรคนี้ไตมีความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดโรคนี้ และมีระดับ sGAG แตกต่างจากบุตรซึ่งไม่เป็นนี้
2. ทราบถึงอัตราเสี่ยงของการเกิดโรคนี้ในบุตรของผู้ป่วยโรคนี้ไตสูงกว่า และมีความผิดปกติของระดับ sGAG แตกต่างจากบุตรของประชากรปกติ
3. เข้าใจความเสี่ยงทางเมแทบอลิซึมต่อการเกิดโรคนี้ไต โดยผู้ป่วยโรคนี้ไตและบุตรที่ไม่เป็นนี้มีระดับ sGAG แตกต่างจากประชากรปกติและบุตร

1.8 วิธีดำเนินการวิจัย

โดยทำการศึกษาวิจัยในกลุ่มตัวอย่าง 4 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ 1 คือ ผู้ป่วยโรคนี้ไตในประเทศไทย จำนวน 28 ราย โดยทำการคัดเลือกและรวบรวมกลุ่มตัวอย่าง ณ โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ จังหวัดอุบลราชธานี ส่วนกลุ่มที่ 2 คือ บุตรของผู้ป่วยโรคนี้ไตที่เข้าร่วมโครงการวิจัย จำนวน 46 ราย การคัดเลือกประชากรตัวอย่างเข้าโครงการวิจัยนั้น ทั้งผู้ป่วย (ผู้ปกครอง) และบุตร จำเป็นต้องยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยด้วยกัน กลุ่มที่ 3 คือ กลุ่มควบคุมบิดามารดา จำนวน 40 ราย ได้แก่ ประชากรปกติที่ไม่ได้ป่วยด้วยโรคนี้ไต รวมถึงมีอายุและเพศใกล้เคียงกับประชากรตัวอย่างผู้ป่วย (gender and age-matched) กลุ่มที่ 4 คือ บุตรกลุ่มควบคุม จำนวน 34 ราย การคัดเลือกประชากรควบคุมเข้าโครงการวิจัยนั้น ทั้งบิดามารดา (ผู้ปกครอง) และบุตร จำเป็นต้องยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยด้วยกัน โดยคณะผู้วิจัยมีแผนที่จะทำการออกชุมชนเพื่อให้ความรู้ และเชิญเชิญประชาชนที่สนใจให้เข้าร่วมโครงการโดยสมัครใจ

การคัดเลือกประชากรตัวอย่าง กระทำที่ฝ่ายศัลยศาสตร์ยูโร โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ จังหวัดอุบลราชธานี ซึ่งเป็นศูนย์การรวบรวมกลุ่มและคัดเลือกประชากรตัวอย่างเพียงแห่งเดียว (Single center)

การคัดเลือกประชากรกลุ่มควบคุม จะทำการลงพื้นที่เพื่อเสาะหาและเชิญชวนประชาชนที่ไม่มีภาวะโรคนี้ไต ซึ่งมีอายุและเพศใกล้เคียงกับประชากรกลุ่มตัวอย่าง เพื่อเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ

การเก็บตัวอย่างทางชีวภาพ ดำเนินการ ณ ภาควิชาวิทยาศาสตร์ชีวภาพ คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี จังหวัดอุบลราชธานี

การวิเคราะห์สารตัวอย่างทางห้องปฏิบัติการ บันทึก วิเคราะห์และแปลผล ดำเนินการที่ภาคชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และศูนย์วิจัยโรคนี้ไตและโรคระบบทางเดินปัสสาวะ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

การเก็บสารตัวอย่างปัสสาวะ 24 ชั่วโมง ครั้งเดียว

เมื่ออาสาสมัครตอบรับที่จะเข้าร่วมโครงการ และลงลายมือชื่อในเอกสารยินยอมเข้าร่วมโครงการเป็นที่เรียบร้อยแล้ว อาสาสมัครจะได้รับอุปกรณ์การเก็บปัสสาวะ ประกอบด้วยกระบอกเพื่อเก็บปัสสาวะ และขวดพลาสติกเพื่อตวงปริมาตรปัสสาวะซึ่งมี thymol เคลือบอยู่ การเก็บปัสสาวะกระทำที่บ้านของผู้เข้าร่วมโครงการ โดยทำการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมงโดยไม่ต้องแช่ตู้เย็นหรือน้ำแข็ง (แนะนำเริ่มเก็บตั้งแต่ 8.00 น. ของวันแรกไปจนถึง 8.00 น. ของวันที่สอง) จากนั้นให้วัดปริมาตรทั้งหมด ผสมปัสสาวะเข้าด้วยกันและเก็บตัวอย่างปัสสาวะประมาณ 500 มิลลิลิตรเพื่อนำส่งคณะผู้วิจัยและทีมแพทย์พยาบาลในวันถัดไป ปัสสาวะจะได้รับการปั่นเพื่อแยกเซลล์และน้ำปัสสาวะออกจากกัน จากนั้นคณะผู้วิจัยจะนำปัสสาวะเก็บไว้ในตู้แช่แข็ง -80 องศาเซลเซียส จนกว่าจะนำมาใช้ในการวิเคราะห์

ตัวอย่างปัสสาวะใช้ในการตรวจวินิจฉัย Urinalysis, creatinine, protein, calcium, oxalate, citrate, magnesium, potassium, sodium, total antioxidant status และ sGAG

การเก็บตัวอย่างเลือด (Heparinized blood)

โดยเจาะเลือดจากเส้นเลือดดำบริเวณท้องแขนด้วยชุดอุปกรณ์เจาะเลือดปริมาณ 5 มิลลิลิตร ใช้ heparin เป็นสารกันเลือดแข็ง เก็บตัวอย่างพลาสมา (plasma) โดยการปั่นที่ 3000 rpm เป็นเวลา 10 นาที แยกส่วนของ plasma เก็บที่ -20 องศาเซลเซียส ก่อนการวิเคราะห์

ตัวอย่างพลาสมาใช้ในการวิเคราะห์โปรตีนและโปรตีนคาร์บอนิล

1.9 ลำดับขั้นตอนในการเสนอผลการวิจัย

1. เก็บสารตัวอย่างจากผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย
2. ดำเนินการทดลองตามที่วางแผนไว้
3. เก็บรวบรวมผลข้อมูลเพื่อนำไปวิเคราะห์ผลการทดลองและสรุปผลการทดลอง
4. จัดทำวิทยานิพนธ์ฉบับสมบูรณ์และจัดทำนิพนธ์ต้นฉบับภาษาอังกฤษ (บางส่วนของผลงานวิทยานิพนธ์) เพื่อตีพิมพ์และเผยแพร่ผลงานวิจัยในวารสารระดับชาติ โดยนำเสนอแบบ Poster Presentation ในงานประชุมวิชาการวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีแห่งประเทศไทย ครั้งที่ 39 (The 39 th Congress on Science and Technology of Thailand “Innovative Sciences for a Better Life”) ระหว่างวันที่ 21-23 ตุลาคม 2556 ณ ศูนย์นิทรรศการและการประชุมไบเทค บางนา กรุงเทพมหานคร ในหัวข้อ “URINARY LITHOGENIC RISK IN KIDNEY STONE DESCENDANTS”

บทที่ 2

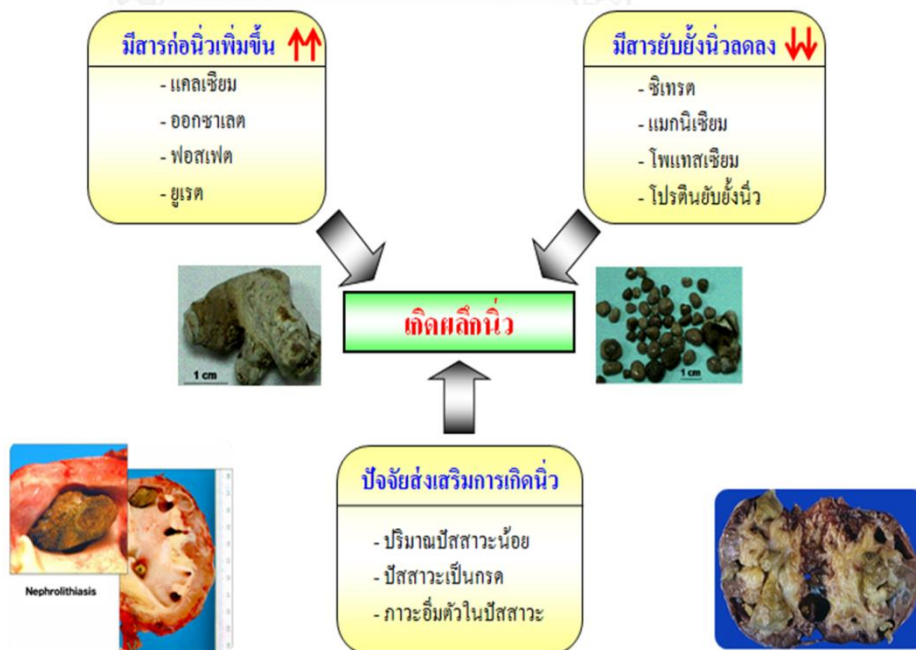
เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

2.1 โรคนิ่วไต (nephrolithiasis หรือ kidney stone disease)

โรคนิ่วไต เป็นปัญหาทางสาธารณสุขทั่วโลก โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ใหญ่ ผู้สูงวัย และเด็กทารกที่มีความผิดปกติแต่กำเนิด ความชุกของโรคนิ่วไตทั่วโลกอยู่ที่ประมาณร้อยละ 6-17 และมีแนวโน้มสูงขึ้นเรื่อยๆ จากหลายปัจจัย การศึกษาของ Yakizawa (1997) พบว่าประชากรภาคตะวันออกเฉียงเหนือของไทยมีความชุกของโรคนิ่วไตสูงถึง ร้อยละ 10-17

ผู้ป่วยโรคนิ่วไตจะมีความทุกข์ทรมานจากอาการเจ็บปวด ปัสสาวะเป็นเลือด การติดเชื้ในทางเดินปัสสาวะ และการผ่าตัดรักษา อีกทั้งโรคนี้ยังมีอัตราการเกิดซ้ำได้สูง และเป็นสาเหตุของการเกิดโรคไตวายเรื้อรังตามมา ทำให้เป็นภาระของผู้ป่วย ครอบครัว และประเทศชาติในการให้การดูแลรักษาในระยะยาว

ปัจจัยเสี่ยงทางเมแทบอลิซึมของการเกิดนิ่ว ในระบบทางเดินปัสสาวะ เป็นภาวะความไม่สมดุลระหว่างสารก่อนิ่วสูง หรือสารยับยั้งนิ่วต่ำในปัสสาวะ และมีปัจจัยส่งเสริมการเกิดนิ่ว เช่น มีปริมาณปัสสาวะน้อย ทำให้ความเข้มข้นของสารก่อนิ่วเพิ่มสูงขึ้น เป็นการส่งเสริมให้เกิดภาวะอิ่มตัวด้วยนิ่วในปัสสาวะ (urinary supersaturation) เนื่องจากมีสารก่อนิ่วในปัสสาวะสูงกว่าระดับสารยับยั้งนิ่ว เช่น มีไอออนอิสระของแคลเซียมและออกซาเลตมากเกินไป ทำให้โมเลกุลทั้งสองชนิดมารวมตัวและจับกันเป็นผลึกที่ละลายน้ำได้ยาก และตกตะกอนได้ทันที เมื่อมีการสะสมอย่างต่อเนื่องจนกลายเป็นก้อนนิ่ว แคลเซียมออกซาเลตที่มีขนาดใหญ่ได้



ภาพที่ 1 แสดงปัจจัยเสี่ยงของการเกิดผลึกนิ่วในระบบทางเดินปัสสาวะ

มีรายงานการศึกษาหลายฉบับ ที่สนับสนุนว่า บุคคลที่มีความสัมพันธ์ทางสายเลือดกับผู้ป่วยโรคนี้จะมีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดโรคนี้สูงกว่าประชากรปกติ (9, 10) เช่นเดียวกับคนที่อาศัยในครัวเรือนเดียวกัน ที่มีผู้ป่วยโรคนี้ไตส่วนบนมีโอกาสเป็นโรคนี้มากกว่าคนปกติด้วย ในประเทศไทย สุขชาย ศรีทิพยวรรณ (รพ.ศิริราช) รายงานว่าสมาชิกในครอบครัวของผู้ป่วยโรคนี้ทางเดินปัสสาวะในภาคตะวันออกเฉียงเหนือของไทยมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมกกว่าประชากรปกติถึง 3.18 เท่า (11) เช่นเดียวกับ พจน์ ศรีบุญลือและคณะ(12) ได้ทำการศึกษาประวัติครอบครัวของผู้ป่วยโรคนี้ไตจำนวน 182 คนในจังหวัดขอนแก่น พบว่ามีผู้ป่วยโรคนี้ไตจำนวน 88 คนหรือร้อยละ 48 มีประวัติคนในครอบครัว 1 คนเป็นโรคนี้ไต และมีถึงร้อยละ 26 พบว่ามีคนในครอบครัว 2 คนเป็นโรคนี้ไต จะเห็นได้ว่าบุคคลที่อยู่ในครอบครัวเดียวกันมีความเสี่ยงที่จะเป็นโรคนี้ไตสูงขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับสมาชิกของครอบครัวที่ไม่ได้เป็นโรคนี้ไต ทำให้เชื่อได้ว่าปัจจัยทางพันธุกรรมน่าจะมีผลต่อการเกิดโรคนี้ แม้ในปัจจุบันจะค้นพบยีนที่สัมพันธ์กับการเกิดโรคที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคนี้ อาทิเช่น โรคที่ทำให้เกิดภาวะ hypercalciuria, hyperoxaluria หรือ cystinuria แต่ยังไม่พบยีนใดที่ทำให้เกิดโรคนี้โดยตรง

มีข้อมูลการศึกษาทางด้านระบาดวิทยาหลายอย่างที่สนับสนุนว่า ปัจจัยภายนอก ได้แก่ สิ่งแวดล้อม อาหารและพฤติกรรมการรับประทานอาหารมีความเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคนี้ไตเช่นกัน พบว่าชาวชนบทในภาคตะวันออกเฉียงเหนือของไทยส่วนใหญ่มีอาชีพใช้แรงงานในภาคอุตสาหกรรม จึงสูญเสียโพแทสเซียมทางเหงื่อประมาณ 12 มิลลิโมล ซึ่งเท่ากับครึ่งหนึ่งของโพแทสเซียมที่ขับออกมาทางปัสสาวะในแต่ละวัน การสูญเสียเหงื่อมากร่วมกับการดื่มน้ำขดเซย์ไม่เพียงพอ เป็นผลให้ปัสสาวะมีความเข้มข้นของสารก่อโรคต่างๆ อยู่ในระดับความเข้มข้นสูงยิ่งยวด ทำให้เสี่ยงต่อการเกิดผลึกแคลเซียมฟอสเฟตและแคลเซียมออกซาเลตมาก จนเกิดเป็นนิ่วได้ในที่สุด อีกทั้งการเลี้ยงดูลูกโดยการป้อนข้าวย่ำ ซึ่งเป็นข้าวเหนียวที่เคี้ยวให้ละเอียดผสมกับกล้วย เพื่อเด็กจะได้กินนมแม่น้อยลง พบว่าเด็กเหล่านี้จะขาดสารอาหารพวกโปรตีน เกลือแร่ และฟอสฟอรัสที่ควรจะได้รับ อีกทั้งคนในชนบทภาคอีสานชอบรับประทานข้าวเหนียว หรือผักที่มีสารออกซาเลตสูง เช่น ผักโขม เพราะหาได้ง่าย เหล่านี้จัดเป็นปัจจัยเสี่ยงจากสภาพแวดล้อม เศรษฐกิจ สังคม และพฤติกรรมการรับประทานอาหารที่สำคัญต่อการเกิดโรคนี้ไต

นอกเหนือจากความผิดปกติทางเมแทบอลิกทางปัสสาวะแล้ว เชื้อชาติ เพศ และอายุ ยังเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคนี้ไตเช่นกันโดยพบว่า ชาวนิโกรที่อยู่ในประเทศแอฟริกาได้มีอุบัติการณ์เป็นโรคนี้ไตน้อยกว่าชาวอินเดียที่อยู่ในประเทศเดียวกัน(27) คนนิโกรที่อาศัยอยู่ในประเทศอเมริกามีความชุกของโรคนี้ไตน้อยกว่าชาวอเมริกาผิวขาว(28) เชื้อชาติ แอฟริกัน-อเมริกัน มีความสามารถในการดูดซึมแคลเซียมที่ลำไส้ได้พอๆ กับชาวคอเคเซียน แต่เชื้อชาติ แอฟริกัน-อเมริกัน จะสูญเสียแคลเซียมออกจากร่างกายทางปัสสาวะน้อยกว่าเชื้อชาติคอเคเซียน ส่วนคนไทยเชื้อสายจีน และชาวเวียดนามที่อาศัยอยู่ในภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทยเป็นโรคนี้ไทระเพาะปัสสาวะน้อยกว่าคนไทยอีสาน

สำหรับเพศนั้น ในไทย พบว่า เพศชายมีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดโรคนี้ไตน้อยกว่าเพศหญิง ในอัตราส่วน 2 : 1 (12) และพบมากในผู้ใหญ่มากกว่าในเด็ก ส่วนในต่างประเทศพบว่าเพศชายมีโอกาส

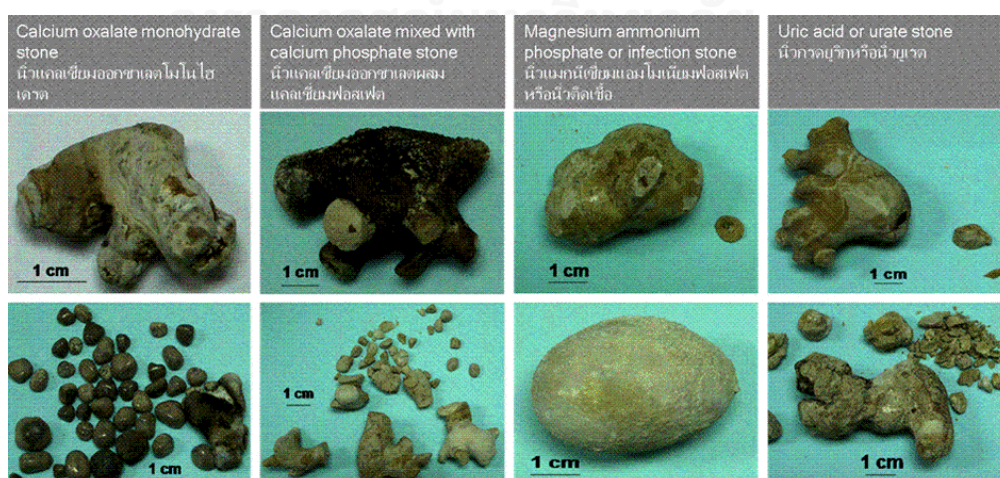
เป็นโรคนิวไตมากกว่าเพศหญิงประมาณ 2-3 เท่า (29) ซึ่งใกล้เคียงกัน ส่วนอายุก็เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของการเกิดนิ่ว พบว่าในต่างประเทศ ผู้ป่วยโรคนิวไตมักมีอายุอยู่ในช่วง 50-60 ปี จากศึกษาของ ศ. ปิยะรัตน์ และคณะ (2550) พบว่าในผู้ป่วยโรคนิวไตทั่วประเทศไทย ส่วนมากมีอายุอยู่ในช่วง 40-50 ปี ในขณะที่มีผู้ป่วยที่อายุไม่เกิน 20 ปีน้อยกว่า 1% และมีอายุไม่เกิน 30 ปี รวมแล้วไม่ถึง 5% ในปัจจุบันยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดว่าอายุมีผลทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดนิ่วชนิดใด แต่เมื่อพิจารณาว่าผู้ป่วยโรคนิวไตส่วนมากเป็นผู้สูงอายุ ซึ่งมีลักษณะคล้ายกับผู้ป่วยกลุ่มอาการเมแทบอลิก (Metabolic syndrome) โรคหัวใจและหลอดเลือด โรคไต โรคตับ และโรคที่เกิดจากความเสื่อมของร่างกาย (degenerative diseases) จึงเป็นไปได้ว่า โรคนิวไต เป็นส่วนหนึ่งของโรคที่เกิดจากความเสื่อมของร่างกายเช่นกัน โดยที่ปัจจัยที่เสื่อมลงในวัยผู้ใหญ่และก่อให้เกิดโรคนิวไตตามมา อาจจะเป็น สารยับยั้งการเกิดนิ่ว ซึ่งมีการศึกษาบางชิ้นสนับสนุนว่า สารยับยั้งการก่อนิ่วในเด็กมีประสิทธิภาพสูงกว่าผู้ใหญ่ (30) การศึกษานี้จึงมุ่งเน้นการศึกษาความเสี่ยงของการเกิดโรคนิวไตในเด็ก ซึ่งมีความเสี่ยงต่อการเกิดนิ่วสูง อันได้แก่ บุตรของผู้ป่วยโรคนิวไต และระดับสารยับยั้งการเกิดนิ่วเปรียบเทียบกับเด็กปกติ

2.2 ชนิดของนิ่วในระบบทางเดินปัสสาวะ (Type of stones)

นิ่ว สามารถจำแนกได้เป็น 2 ชนิดตามแร่ธาตุที่เป็นองค์ประกอบของนิ่ว ดังนี้

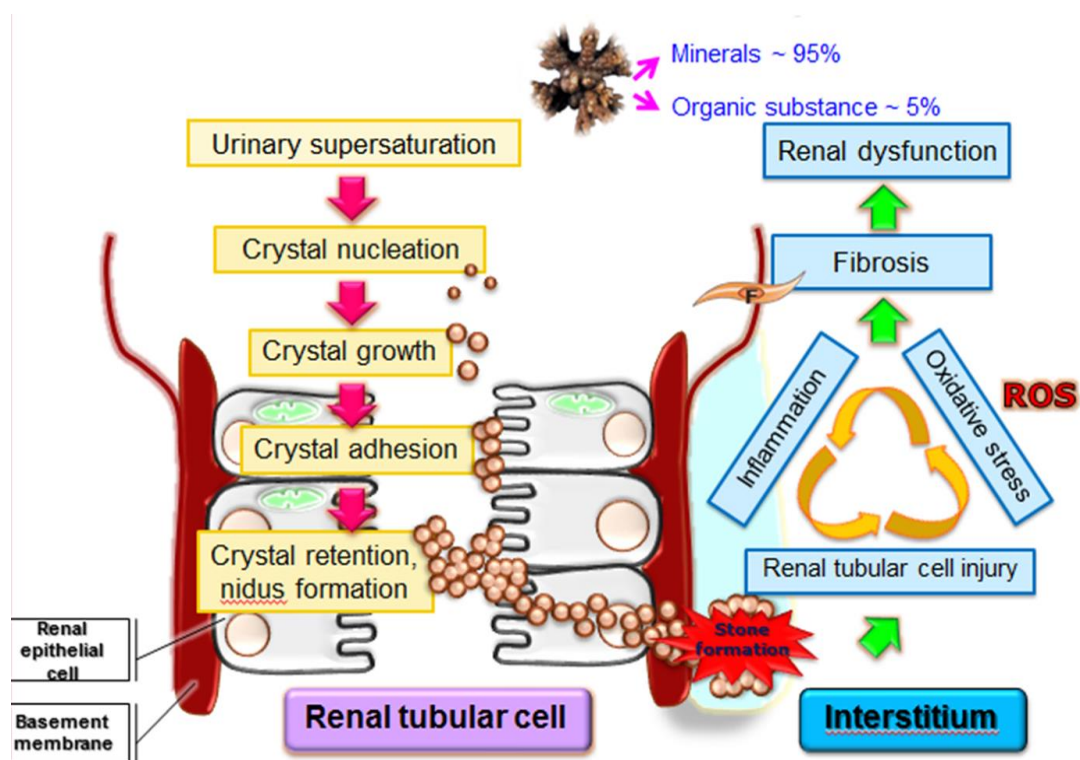
1) นิ่วที่มีแคลเซียมเป็นองค์ประกอบ (calcium stones) ได้แก่ นิ่วแคลเซียมออกซาเลต นิ่วแคลเซียมฟอสเฟต นิ่วเนื้อผสมของแคลเซียมออกซาเลตกับฟอสเฟตหรือแคลเซียมออกซาเลตกับกรดยูริก ซึ่งพบมากที่สุดประมาณร้อยละ 70-80 มีรายงานวิจัยพบว่าชนิดของนิ่วที่พบมากที่สุดทั่วโลก รวมทั้งประเทศไทย คือ นิ่วแคลเซียมออกซาเลต (31, 32)

2) นิ่วที่ไม่มีแคลเซียมเป็นส่วนประกอบ (non-calcium stones) พบประมาณร้อยละ 15-20 ได้แก่ นิ่วกรดยูริก (uric acid stone) นิ่วจากการติดเชื้อแบคทีเรีย และนิ่วซิสตีน (cystine stone) (33)



ภาพที่ 2 แสดงชนิดต่างๆ ของนิ่วในระบบทางเดินปัสสาวะ

2.3 กระบวนการเกิดนิ่วไต (Process of renal stone formation)



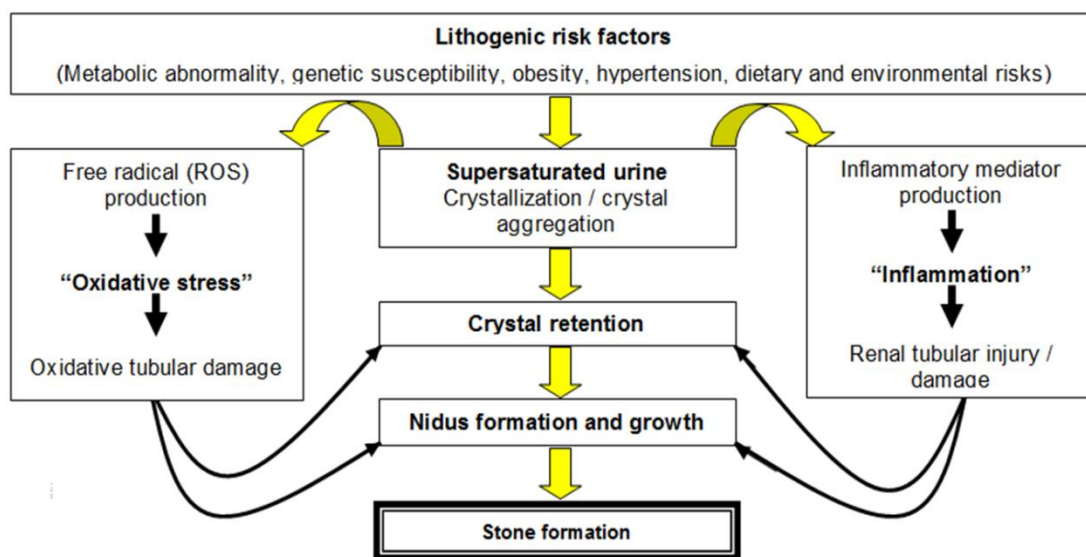
ภาพที่ 3 แสดงกระบวนการเกิดนิ่วไต (process of renal stone formation)

เมื่อมีปัจจัยต่างๆ ดังที่กล่าวแล้วข้างต้นที่ส่งเสริมให้เกิดภาวะปัสสาวะมีความอิ่มตัวอย่างยวดยิ่ง เป็นผลให้เริ่มตกตะกอนเป็นผลึกที่ไม่ละลายน้ำ (crystallization) การตกตะกอนเป็นผลึกคริสตัล (crystal) จะเริ่มจากมีแคลเซียมไอออนและออกซาเลตไอออนมารวมตัวกันซึ่งเป็นจุดเริ่มต้น เพื่อดึงดูดให้ คริสตัลมารวมตัวกัน เรียกว่า crystal nucleation แล้วคริสตัลเหล่านั้นจะมีขนาดโตขึ้น (crystal growth) เรื่อยๆ ก่อนคริสตัลที่มีขนาดใหญ่มาพอกและติดค้างในเซลล์ท่อไต (crystal adhesion/retention) จากนั้นจะเกิดกระบวนการเก็บกินคริสตัลเข้าสู่เซลล์ (endocytosis) โดยคริสตัลจะเคลื่อนไปอยู่ที่ tubular basement membrane (TBM) เมื่อมีการสะสมของผลึกนี้ เป็นเวลานานจะกลายเป็นก้อนนิ่วในเนื้อไต (interstitium) ได้ในที่สุด และก้อนคริสตัลที่ติดค้างในเซลล์ท่อไตจะทำให้เกิดเซลล์เยื่อบุผิวท่อไตได้รับบาดเจ็บ (renal tubular cell injury) และโดนทำลายมากขึ้นมีผลไปกระตุ้นให้เกิดภาวะเครียดจากออกซิเดชัน (oxidative stress) หรือการอักเสบในไต (inflammation) หากเกิดวงจรมั่วๆ โดยไม่ได้รับการรักษา จะทำให้เกิด renal tubular cell injury มากขึ้น ทำให้เกิด fibrosis และไตสูญเสียการทำงาน (renal dysfunction) ในที่สุด

2.4 ความผิดปกติทางเมแทบอลิกที่ส่งเสริมให้เกิดนิ่วไต

ภาวะความผิดปกติทางเมแทบอลิกที่มีสารก่อนิ่วที่สูงและสารยับยั้งนิ่วที่ต่ำในปัสสาวะและสัมพันธ์กับการเกิดนิ่วไต ได้แก่ ภาวะแคลเซียมสูง (hypercalciuria) ออกซาเลตสูง (hyperoxaluria)

กรดยูริกสูง (hyperuricosuria) และกรดอะมิโนซีสทีนสูง (cystinuria) ร่วมกับภาวะซีเตรทต่ำ (hypocitraturia) โพแทสเซียมต่ำ (hypokaliuria) และแมกนีเซียมต่ำ (hypomagnesiuria) เป็นต้น ความผิดปกติของสมดุลของสารเหล่านี้ในปัสสาวะ เป็นปัจจัยเสี่ยงทางเมแทบอลิกที่สำคัญของการเกิดโรคนิ่วไต (lithogenic metabolic risk factors) ซึ่งทำให้ปัสสาวะมีความอึดตัวของสารก่อนิ่วสูงและเหนียวนำไปเกิดผลึกคริสตัล จนกลายเป็นก้อนนิ่วไตในที่สุด(34) (ภาพที่ 4)



ภาพที่ 4 แสดง Schematic process of kidney stone formation (35)

ตารางที่ 1 แสดงปริมาณแร่ธาตุๆ จากการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมงในเด็กปกติที่มีสุขภาพดี (36) ถ้ามีสารพวกนี้มากหรือน้อยกว่าค่าปกติจะเป็นปัจจัยเสี่ยงทางเมแทบอลิกที่จะส่งเสริมให้เด็กเป็นโรคนิ่วไต

สารเมแทบอลิท์ในปัสสาวะ	ปริมาณสารต่างๆ ในปัสสาวะ 24 ชั่วโมง
แคลเซียม	น้อยกว่า 4 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน
ออกซาเลต	น้อยกว่า 50 มิลลิกรัมต่อ 1.73 m^2 ต่อวัน
ฟอสเฟต	น้อยกว่า 1,000 มิลลิกรัมต่อวัน
ซีเตรท	มากกว่า 320 มิลลิกรัมต่อวัน
แมกนีเซียม	มากกว่า 2.5 มิลลิโมลต่อวัน
โพแทสเซียม	มากกว่า 30 mEqต่อวัน
ซีสทีน	น้อยกว่า 60 มิลลิกรัมต่อ 1.73 m^2 ต่อวัน
ปริมาณปัสสาวะ	มากกว่า 20 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อวัน
ความเป็นกรด-ด่างของปัสสาวะ	4- 7.5

2.4.1 ภาวะซีเตรทในปัสสาวะต่ำ (hypocitraturia)

จากการศึกษาของ ศ. ปิยะรัตน์และคณะ (37, 38) พบว่า ภาวะซีเตรทในปัสสาวะต่ำเป็นภาวะที่พบมากที่สุดในผู้ป่วยโรคนี้ชาวไทยทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ คิดเป็นประมาณ 93 % ของผู้ป่วยทั้งหมด ระดับซีเตรทในเลือดจะต่ำกว่าระดับที่อยู่ในเนื้อเยื่อต่างๆ มาก คือ คนปกติมีค่าอยู่ในช่วง 0.08-1.2 มิลลิโมล ซึ่งต่ำกว่ากรดอินทรีย์อื่น เช่น แล็กเทต ที่มีค่าในเลือดตั้งแต่ 0.5-1.2 มิลลิโมล เป็นต้น แต่พบว่าระดับซีเตรทในปัสสาวะมีค่าสูงกว่าในเลือด คือ มีค่าอยู่ในช่วง 1-5 มิลลิโมล และสูงกว่ากรดอินทรีย์หรือเมแทบอลิท์อื่นๆ และถ้ามีมากในปัสสาวะจะยับยั้งการเกิดผลึกหรือการเติบโตของผลึกได้ ปริมาณซีเตรทที่ขับออกมาในปัสสาวะที่ถือว่าอยู่ในเกณฑ์ปกติในประเทศตะวันตกใช้ค่าไม่ต่ำกว่า 320 มิลลิกรัมต่อวัน (1.67 มิลลิโมลต่อวัน) ถ้าต่ำกว่าจะถือว่าเป็นภาวะปัสสาวะมีซีเตรทต่ำ

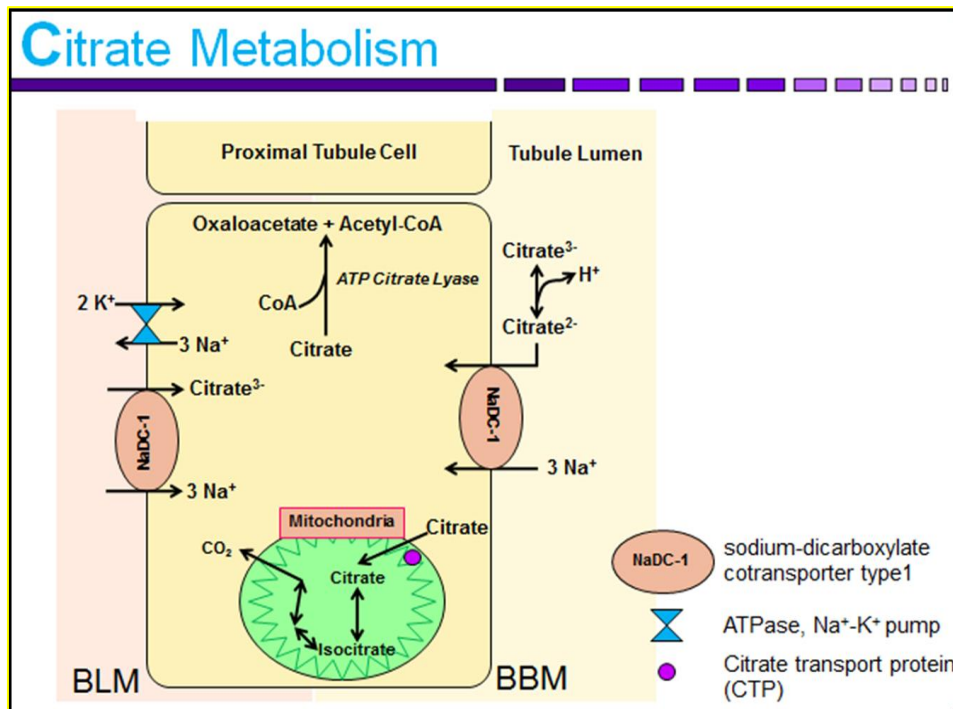
ปริมาณของซีเตรทในปัสสาวะมีความสำคัญในการยับยั้งการเกิดนิ่ว โดยซีเตรทจะทำหน้าที่ลดระดับอิมตัวของไอออนแคลเซียม โดยการรวมตัวกันเป็นเกลือแคลเซียมซีเตรท ซึ่งมีความสามารถในการละลายน้ำได้ดี ดังนั้นเมื่อมีปริมาณของซีเตรทมากในปัสสาวะจะทำให้ปริมาณแคลเซียมอิสระลดลง ทำให้เกิดสารประกอบแคลเซียมที่ละลายน้ำยากลดลง

ซีเตรทในปัสสาวะ มาจาก 3 แหล่ง คือ จากสารน้ำที่กรองจากพลาสมา จากเลือดในหลอดฝอยหลังออกจากโกลเมอรูลัส และจากที่สังเคราะห์ขึ้นเองในเซลล์หลอดฝอยไต

1) ซีเตรทในสารน้ำที่กรองจากพลาสมาบริเวณโกลเมอรูลัส ประมาณร้อยละ 65-70 ถูกดูดซึมกลับผ่านทางโปรตีนขนส่ง sodium-dicarboxylate cotransporter type 1 (NaDC-1) ที่อยู่ด้าน brush border membrane (BBM) ซึ่งมีหน้าที่ขนส่งซีเตรทเข้าเซลล์ร่วมกับ Na^+ ในรูป citrate²⁻ ที่เหลือร้อยละ 10-35 จะถูกขับออกมาในปัสสาวะ(39)

2) ซีเตรทที่ดึงมาจากเลือดในหลอดฝอยหลังออกจากโกลเมอรูลัส (post-glomerular capillary) ผ่านเข้าสู่เซลล์หลอดฝอยไตทางเยื่อด้าน basolateral membrane (BLM) และถ้ามีมากในเซลล์ ซีเตรทจะถูกดูดซึมกลับด้าน BBM น้อยลง ขับออกมาในปัสสาวะมากขึ้น

3) ซีเตรทที่สังเคราะห์ขึ้นภายในเซลล์หลอดฝอยไตเอง ถ้ามีการสร้างมากขึ้นและเมแทบอลิซึมในไมโทคอนเดรียลดลง จะทำให้การดูดซึมกลับทางด้าน BBM ลดลงเช่นกัน และถ้ามีมาเลตมากในเซลล์ พบว่ามีการหลั่งออกของซีเตรทออกมาในปัสสาวะเพิ่มขึ้น(40)



ภาพที่ 5 แสดงกระบวนการเมแทบอลิซึมของซิเตรทในเซลล์บุท่อไต (41)

สำหรับกระบวนการขนส่งซิเตรทเข้าไปภายในไมโทคอนเดรียเพื่อออกซิไดซ์ในวัฏจักรเครบส์จนกระทั่งได้ CO_2 และน้ำ จำเป็นต้องอาศัยโปรตีนขนส่งที่อยู่บนเยื่อหุ้มด้านในของไมโทคอนเดรียเรียกว่า citrate transport protein (CTP) เป็นการขนส่งสารตามความเข้มข้น และการแลกเปลี่ยนกับสารที่เป็นไดคาร์บอกซิเลตตัวอื่น เช่น มาเลต, PEP, เป็นต้น โดยไม่ต้องใช้พลังงานและไม่ต้องการโซเดียม และโปรตีน CTP จะทำงานได้ดีในภาวะที่เป็นกรด กล่าวคือ ถ้ามี pH ต่ำ หรือมี H^+ สูงจะกระตุ้น แต่ถ้ามี HCO_3^- จะยับยั้งการขนส่ง ส่วนซิเตรทที่เหลือจะถูกออกซิไดซ์ภายในไซโตพลาสซึม โดยเอนไซม์ ATP-citrate lyase ได้เป็นกรดออกซาโลเอซิติค (oxaloacetic acid) กับ อะเซทิลโคเอ (acetyl CoA) จากนั้นกรดออกซาโลเอซิติคที่เกิดขึ้นจะนำไปสร้างเป็นกลูโคสต่อไปด้วยกระบวนการ gluconeogenesis

สาเหตุที่ทำให้เกิดภาวะปัสสาวะมีซิเตรทต่ำ

ปริมาณการขับซิเตรทออกมาในปัสสาวะต่อวันของประชากรกลุ่มต่างๆ จะมีความแปรผันอย่างมาก ขึ้นอยู่กับปัจจัยหลายอย่าง ปัจจัยที่มีผลทำให้เกิดซิเตรทในปัสสาวะลดลง ได้แก่ ภาวะร่างกายมีกรดเพิ่ม ภาวะอดอาหารและภาวะพร่องโพแทสเซียม กลุ่มอาการท้องร่วงเรื้อรัง การได้รับยาบางชนิด เช่น ยาขับปัสสาวะ acetazolamide ที่มีผลยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ carbonic anhydrase เป็นต้น ส่วนปัจจัยที่เพิ่มซิเตรทในปัสสาวะ ได้แก่ ภาวะมีด่างเพิ่ม วิตามินดี หรือสารไดคาร์บอกซิเลตที่เป็นสารตัวกลางของวัฏจักรเครบส์เพิ่มขึ้น รวมทั้งการได้รับสารที่มีฤทธิ์ยับยั้ง

เมแทบอลิซึมของซิเตรทในไมโทคอนเดรีย เช่น fluorocitrate และ malonate เป็นต้น (ดังแสดงในตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 แสดงปัจจัยที่มีผลต่อการขับถ่ายของซิเตรทในปัสสาวะ (41)

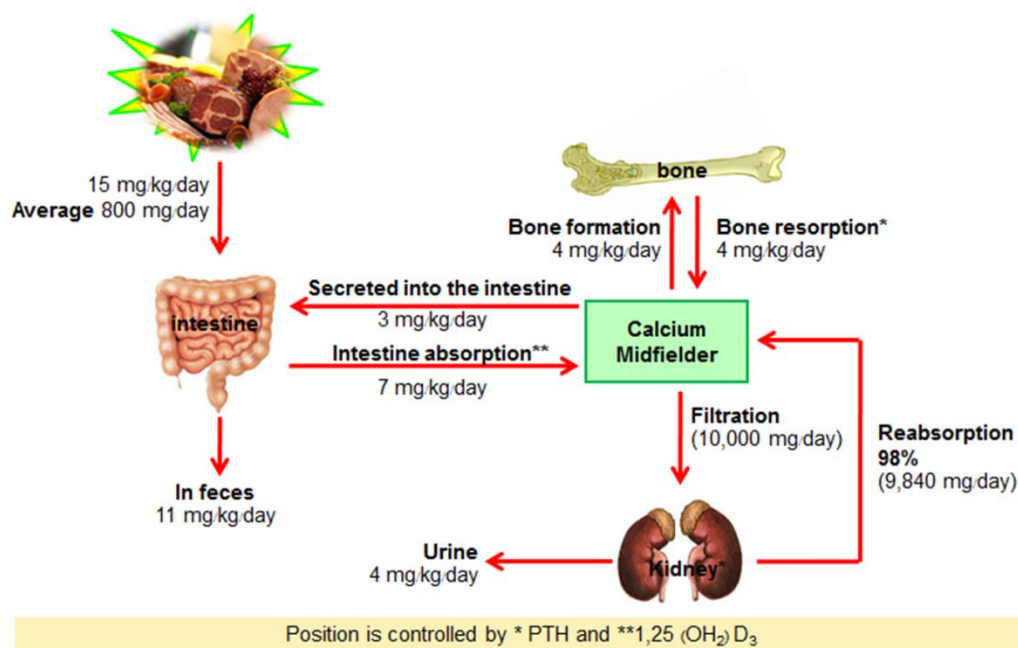
Decreased excretion
<ul style="list-style-type: none"> ● Acidosis, starvation, diarrhea or malabsorption, exercise, acid loads ● Potassium depletion ● Other : ethacrynic acid converting enzyme inhibitors, acetazolamide
Increased excretion
<ul style="list-style-type: none"> ● Alkalosis, dietary alkali loads ● Transporter competitors : succinate, malate, fumarate ● Metabolic inhibitors :Fluorocitrate, malonate, maleate ● Other : Lithium, calcitonin, vitamin D, calcium

ความสำคัญของภาวะปัสสาวะมีซิเตรทต่ำต่อการเกิดนิ่ว

ซิเตรทมีผลเป็นตัวยับยั้งการเกิดนิ่วในขั้นตอนต่างๆ ดังที่กล่าวข้างต้น ดังนั้นคนที่มีภาวะซิเตรทในปัสสาวะต่ำจึงมีความเสี่ยงที่จะเป็นนิ่วชนิดที่มีเกลือแคลเซียมเป็นองค์ประกอบได้ง่าย

2.4.2 ภาวะแคลเซียมในปัสสาวะสูง (hypercalciuria)

ภาวะแคลเซียมในปัสสาวะสูง จัดเป็นปัจจัยเสี่ยงที่พบบากที่สุดทั่วโลก ประมาณร้อยละ 80 (42, 43) แต่จากการศึกษาของ ศ. ปิยะรัตน์และคณะ ในปี 2006 พบภาวะนี้เพียง 8.8% (19) เท่านั้น กลไกพื้นฐานที่ทำให้เกิดภาวะแคลเซียมในปัสสาวะสูงมี 3 กลไกที่สำคัญ คือ การเพิ่มการดูดซึมแคลเซียมที่ลำไส้ การเพิ่มการสลายแคลเซียมจากกระดูก และความบกพร่องในการทำหน้าที่ของเซลล์หลอดฝอยไตในการดูดซึมเอาแคลเซียมกลับ



ภาพที่ 6 แสดงสมดุลและเมแทบอลิซึมของแคลเซียมในร่างกายของผู้ใหญ่ปกติและตำแหน่งที่ถูกควบคุมโดย *ฮอร์โมน PTH และ **วิตามินดี $1, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (34)

ภาวะปัสสาวะมีแคลเซียมสูงจากการดูดซึมที่ลำไส้ (absorptive hypercalciuria)

เกิดจากการที่ลำไส้สามารถเพิ่มการดูดซึมเอาแคลเซียมจากอาหารเข้าสู่ร่างกายได้มากผิดปกติ ทำให้มีระดับแคลเซียมในซีรัมสูงขึ้น ส่งผลไปกดการหลั่งฮอร์โมน PTH ของต่อมพาราไธรอยด์ ในขณะที่เดียวกันก็ไปเพิ่มปริมาณการกรองของแคลเซียมที่ไต ทำให้มีการขับทิ้งออกมาในปัสสาวะมากขึ้นในที่สุด

ภาวะปัสสาวะมีแคลเซียมสูงจากการสลายกระดูก (resorptive hypercalciuria)

เกิดจากความผิดปกติของต่อมพาราไธรอยด์ที่ทำงานมากผิดปกติทำให้เกิดการหลั่งฮอร์โมน PTH มาก ทำให้ระดับแคลเซียมภายในซีรัมสูงขึ้น โดยภาวะนี้เกิดขึ้นได้จาก 2 กลไก คือ โดยการไปกระตุ้นเซลล์ออสทีโอคลาสต์ของกระดูก ให้ดึงเอาแคลเซียมออกมาจากกระดูกปล่อยลงสู่กระแสเลือด อีกกลไก คือ ฮอร์โมน PTH ไปมีผลต่อการเปลี่ยนรูปวิตามินดีที่ไตให้อยู่ในรูปที่ทำงานได้ คือ $1, 25\text{-dihydroxycholecalciferol}$ ($1, 25(\text{OH})_2\text{Vitamin D}$) ซึ่งจะไปออกฤทธิ์ได้ที่ลำไส้ทำให้เกิดการดูดซึมเอาแคลเซียมเข้าสู่ร่างกายมากขึ้น ซึ่งทั้งสองกลไกนี้จะส่งผลให้เกิดภาวะเลือดมีแคลเซียมมากในที่สุด

ภาวะปัสสาวะมีแคลเซียมสูงจากการขับทิ้งทางไต (renal hypercalciuria)

เกิดจากเซลล์ท่อไตมีความบกพร่องในการดูดกลับแคลเซียมในสารน้ำกรอง จึงขับแคลเซียมออกมามากในปัสสาวะ ส่งผลทำให้ระดับแคลเซียมในซีรัมลดต่ำลง ไปกระตุ้นให้ต่อมพาราไธรอยด์หลั่งฮอร์โมน PTH ออกมา

ความสำคัญของภาวะแคลเซียมในปัสสาวะสูงกับการเกิดโรคนิ่วไต

เมื่อมีปริมาณแคลเซียมขับทิ้งออกมาในปัสสาวะมากก็จะทำให้เกลือต่างๆ ของแคลเซียมอยู่ในระดับความอิ่มตัววดยิ่ง โดยเฉพาะเกลือแคลเซียมออกซาเลต และแคลเซียมฟอสเฟต ซึ่งเป็นองค์ประกอบหลักของก้อนนิ่ว และมีปัจจัยอื่นๆ ร่วมด้วย คือ ความเข้มข้นแคลเซียมไอออนและออกซาเลตไอออนจะรวมตัวกันเป็นเกลือแคลเซียมออกซาเลตและจะตกตะกอนลงมาได้นั้น ค่าผลคูณของความเข้มข้นไอออนอิสระทั้ง Ca^{2+} และ Ox^{2-} จะต้องสูงถึงระดับความอิ่มตัว (solubility product) (44)

เมื่อมีความเข้มข้นของแคลเซียมในปัสสาวะสูง ทำให้มีความเข้มข้นไอออนอิสระของมัน $[\text{Ca}^{2+}]$ สูงตามไปด้วยซึ่ง Ca^{2+} ประกอบกับการมีสารยับยั้งการเกิดนิ่วต่ำ เช่น ซีเตรต และ GAGs จนไม่สามารถขัดขวางการรวมตัวกับออกซาเลต ทำให้ฤทธิ์ในการยับยั้งลดลงหรือหายไป (45) ซึ่งมีผลทำให้เกิดเกลือแคลเซียมตกตะกอนได้ง่าย และเกิดเป็นผลึกนิ่วได้

2.4.3 ภาวะออกซาเลตในปัสสาวะสูง (hyperoxaluria)

ออกซาเลตเป็นสารที่มีหมู่คาร์บอกซิล 2 หมู่ น้ำหนักโมเลกุล 90 ดาลตัน ที่พบได้ทั่วไปในธรรมชาติ ได้แก่ งา ผักโขม ใบชะพลู ยอดพริกชี้ฟ้า ผักปลัง ผักชีฝรั่ง ผักกระเฉด หัวไชเท้า ใบโหระพา หน่อไม้ฝรั่ง บรอกโคลี ผักกาด แครอท มันสำปะหลัง ดอกกะหล่ำ มะเขือ กระเทียม โดยเฉพาะบริเวณส่วนยอด ใบ หรือต้นอ่อน ถั่วต่างๆ เช่น ถั่วลิสง ช็อกโกแลต รวมทั้ง ชา กาแฟ ด้วย สารออกซาเลตเป็นผลผลิตสุดท้ายของกระบวนการทางเมแทบอลิซึมที่ต้องขจัดทิ้งหรือขับออกทางปัสสาวะ ภาวะปัสสาวะมีออกซาเลตมากเกิดจากร่างกายได้รับจากอาหารที่มีออกซาเลตสูง รวมทั้งความผิดปกติที่เกิดจากโรคบางอย่าง ส่งผลทำให้ลำไส้ดูดซึมออกซาเลตได้มากผิดปกติ ภาวะปัสสาวะมีออกซาเลตมากส่งผลให้มีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดนิ่ว โดยเฉพาะหากในปัสสาวะมีแคลเซียมสูงร่วมด้วย พบว่าที่ pH 7.0 อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส แคลเซียมออกซาเลตมีค่าคงที่ของการละลายได้น้อยมาก ประมาณเพียง 5 มิลลิกรัมต่อลิตร

2.4.4 ภาวะกรดยูริกในปัสสาวะสูง (hyperuricosuria)

กรดยูริกเป็นผลผลิตสุดท้ายของการสลายสารประเภทพิวรีนที่ร่างกายต้องกำจัดออกทางไต โดยกรดยูริกเป็นสารที่ละลายน้ำยาก และการละลายขึ้นอยู่กับ pH โดยจะตกตะกอน เมื่อปัสสาวะมีความเป็นกรด (pH < 5.5) (5)

2.4.5 ภาวะปัสสาวะเป็นกรด (acidic urine)

ภาวะปัสสาวะเป็นกรด คือมี pH น้อยกว่า 5.5 จะส่งเสริมให้เกิดการตกตะกอนของนิ่วบางชนิด เช่น นิ่วยูริก พบได้ในภาวะอดอาหาร ได้รับยาบางชนิด หรือมีการบริโภคอาหารที่มีโปรตีนสูง เช่น เนื้อสัตว์, ัตถ์พืช, ถั่ว เป็นต้น ซึ่งจะมีสารพวกแซนทีน (xanthine), ซีสทีน (cystine), กรดยูริกสูง จะทำให้ปัสสาวะเป็นกรดได้

ความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมอื่นที่พบในผู้ป่วยโรคนี้วไต (21)

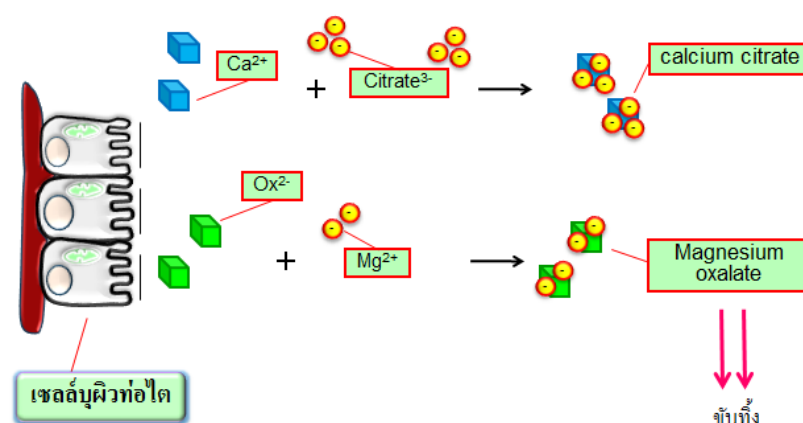
1. ภาวะโพแทสเซียมในปัสสาวะต่ำ พบประมาณร้อยละ 40-60
2. ภาวะแมกนีเซียมในปัสสาวะต่ำ
3. ภาวะฟอสเฟตในปัสสาวะสูง
4. ภาวะที่มีการติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ (urinary tract infection: UTI)

ในเด็กเล็กมีโอกาสเกิด UTI สูงกว่าในผู้ใหญ่ และในเด็กเกิดโรคปัสสาวะไหลย้อนกลับมากกว่า และในเด็กผู้หญิงท่อปัสสาวะสั้นกว่าผู้ชาย ทำให้เกิดการติดเชื้อได้ง่ายกว่า ผลที่ตามมาคือเด็กพวกนี้จะเกิด infected stone หรือ struvite stones บ่อยกว่าผู้ใหญ่

2.5 กลไกการทำงานของสารยับยั้งนี้ว (Mechanism of stone inhibitor)

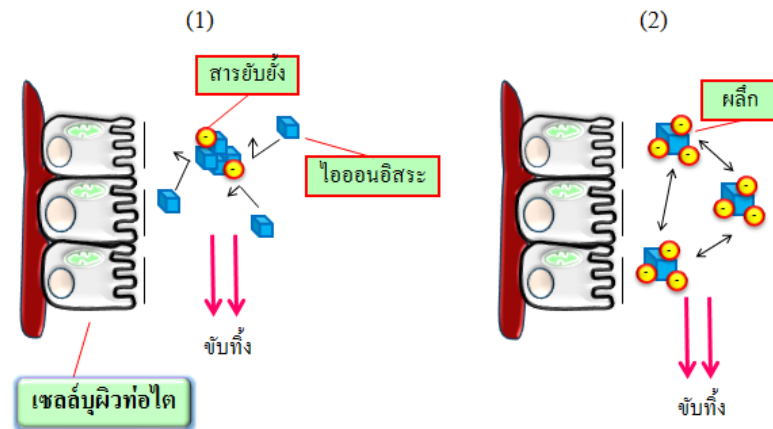
กลไกการทำงานของสารยับยั้งการเกิดนี้ว สามารถอธิบายได้ด้วยกลไกที่สำคัญ 3 กลไก คือ 1) โดยการไปลดระดับความเข้มข้นของสารก่อนี้ว 2) การดูดซับเข้าที่ผิวผลึก (adsorption) และ 3) ยับยั้งการจับกันระหว่างผลึกกับเซลล์บุผิวท่อไต (46)

การลดระดับความเข้มข้นของสารก่อนี้ว ซึ่งอาจเป็นไอออนตัวใดตัวหนึ่งของเกลือที่จะตกตะกอนลง เช่น แคลเซียมไอออนอิสระ (Ca^{2+}) หรือออกซาเลตไอออนอิสระ (Ox^{2-}) ของเกลือแคลเซียมออกซาเลต ซึ่งก็คือไปลดระดับความเข้มข้นของแคลเซียมและออกซาเลตในปัสสาวะ หลักการสำคัญของการทำงานของสารยับยั้งจะต้องเป็นสารที่มีประจุไฟฟ้าตรงข้ามกับไอออนที่จะจับ และเมื่อจับแล้วจะต้องได้สารประกอบที่สามารถละลายได้ดี และไม่มีประจุ เช่น citrate^{2-} หรือ citrate^{3-} จะไปจับกับ Ca^{2+} ได้เป็นแคลเซียมซิเตรทที่ละลายได้ดีมาก หรือ Mg^{2+} ไปจับกับ Ox^{2-} ได้เป็นเกลือแมกนีเซียมออกซาเลตที่ละลายน้ำได้ดี ทำให้ไอออนอิสระแคลเซียมและออกซาเลตลดลง และลดโอกาสการเกิดผลึกแคลเซียมออกซาเลตที่ละลายน้ำยาก (ภาพที่ 7)



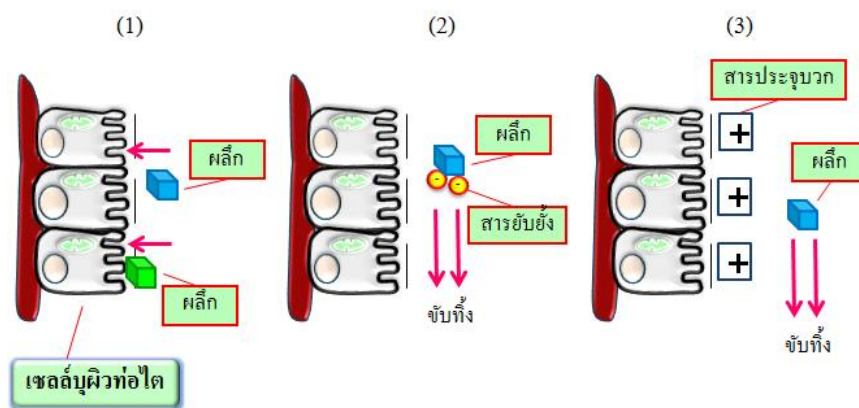
ภาพที่ 7 แสดงผลของสารยับยั้งโดยไปลดความเข้มข้นของไอออนอิสระที่เป็นสารก่อนี้ว ตัวอย่างเช่น citrate^{2-} หรือ citrate^{3-} จะไปจับกับ Ca^{2+} ได้เป็นแคลเซียมซิเตรท หรือ Mg^{2+} ไปจับกับ Ox^{2-} ได้เป็นเกลือแมกนีเซียมออกซาเลตที่ละลายน้ำได้ดี ทำให้ไอออนอิสระแคลเซียมและออกซาเลตลดลง

การดูดซับเข้าที่ผิวผลึก (adsorption) โดยเฉพาะตรงตำแหน่งที่กำลังมีการโตของผลึก ทำให้ผลึกไม่สามารถโตขึ้นได้อีก เพราะไอออนอิสระไม่สามารถเข้าไปจับตรงตำแหน่งนั้นได้ ผลึกจึงมีขนาดเล็กและถูกขับออกมาในปัสสาวะ หรือเมื่อเข้าไปจับบนผิวผลึกแล้วทำให้ผลึกมีประจุไฟฟ้าเหมือนกัน จึงผลึกกันเองเมื่อเข้าใกล้กัน ทำให้รวมเป็นกลุ่มผลึกที่มีขนาดใหญ่ไม่ได้ จึงถูกขับทิ้งออกมาในปัสสาวะได้ในที่สุด (ภาพที่ 8)



ภาพที่ 8 แสดงผลของสารยับยั้ง (1) โดยดูดซับเข้าที่ผิวผลึก ตรงตำแหน่งที่กำลังมีการโตของผลึก ทำให้ผลึกไม่สามารถโตขึ้นได้อีก เพราะไอออนอิสระไม่สามารถเข้าไปจับตรงตำแหน่งนั้นได้ (2) เข้าไปจับบนผิวผลึกแล้วทำให้ผลึกมีประจุไฟฟ้าเหมือนกันจึงผลึกกัน ทำให้รวมเป็นกลุ่มผลึกขนาดใหญ่ไม่ได้

การยับยั้งผลึกยึดเกาะกับเซลล์บุผิวท่อไต คือ สารยับยั้งจะเข้าไปจับที่ผิวผลึก ทำให้ประจุบนผิวผลึกกลายเป็นลบ จึงเกิดการผลึกกันเองระหว่างผลึกที่อยู่ใกล้กัน ส่งผลให้ผลึกเข้าไปจับบนเซลล์บุผิวไม่ได้ และในที่สุดจะถูกขับทิ้งออกมาในปัสสาวะ ส่วนอีกกลไกหนึ่งก็คือ สารยับยั้งเข้าไปจับบนผิวเซลล์เยื่อซึ่งเป็นตำแหน่งของผลึกที่จะเข้าไปจับในลักษณะแย่งตำแหน่งที่จะจับกับผลึก ทำให้ผลึกเข้าจับไม่ได้แล้วถูกขับทิ้งออกมาในปัสสาวะ (ภาพที่ 9)



ภาพที่ 9 แสดงผลของสารยับยั้งประจุลบ และสารประกอบประจุบวกต่อการยับยั้ง การจับกันระหว่างผลึกกับเซลล์ (1) เมื่อไม่มีสารยับยั้ง (2) มีสารยับยั้งประจุลบ (3) มีสารประจุบวก

2.6 ชีวเคมีของสารยับยั้งการเกิดนิ่วโมเลกุลใหญ่บางชนิด (Urinary macromolecules)

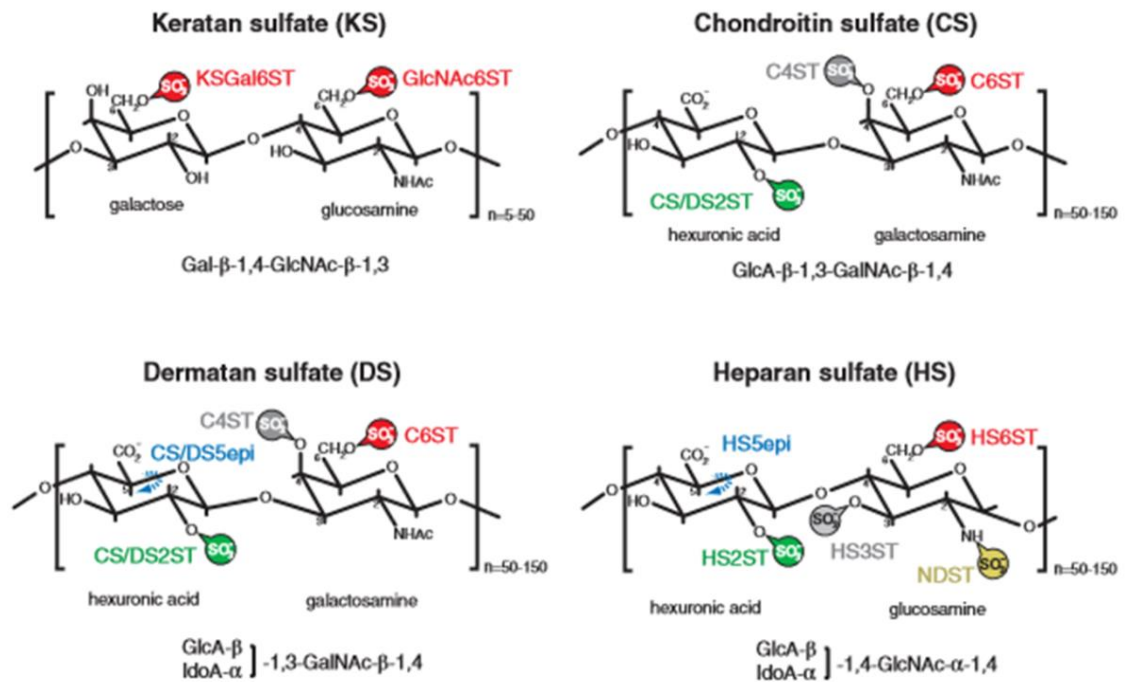
สารชีวโมเลกุลขนาดใหญ่ในปัสสาวะ มีอยู่มากมายหลายชนิดที่มีบทบาทสำคัญในการเป็นสารยับยั้งการเกิดนิ่ว โดยเฉพาะในขั้นตอนที่สำคัญ คือ การรวมกลุ่มกันของผลึก และการยึดติดของผลึกกับเยื่อหุ้มเซลล์ของเซลล์ท่อไต ได้แก่ GAGs โปรตีน nephrocalcin (NC) และ Tamm-Horsfall protein (THP) และบางการศึกษาพบว่า THP เป็นได้ทั้งตัวยับยั้งและตัวส่งเสริมการเกิดนิ่ว อาจเป็นผลมาจากโครงสร้างระดับโมเลกุลของ THP ที่เปลี่ยนไปในผู้ใหญ่

ไกลโคสะมิโนไกลัยแคน หรือ GAGs

ลักษณะโครงสร้างทางเคมี

GAGs เป็นสารชีวโมเลกุลขนาดใหญ่ประเภทคาร์โบไฮเดรต มีน้ำหนักโมเลกุลประมาณ $2 \times 10^3 - 3 \times 10^6$ ดาลตัน(47) ที่สร้างจากเซลล์ที่บุตามท่อหลอดฝอยไตหรือท่ออื่นๆ ของไตและทางเดินปัสสาวะ(15) โครงสร้างทางเคมีเกิดจากน้ำตาลมอโนแซ็กคาไรด์ (monosaccharide) 2 ชนิดวางตำแหน่งสลับกันต่อกันเป็นพอลิแซ็กคาไรด์ (polysaccharide) สายยาวแบบไม่แตกแขนง โดยมีมอโนแซ็กคาไรด์ชนิดหนึ่งจะต้องเป็นน้ำตาลที่มีหมู่อะมิโน (amino group: $-NH_2$) เสมอ ส่วนอีกชนิดเป็นกรดน้ำตาลที่มีหมู่คาร์บอกซิลิก (carboxylic group: $-COOH$, ยกเว้น GAG ชนิด keratan sulfate : KS ไม่มี) นอกจากนี้ GAGs ทุกชนิด ยกเว้น GAGs ชนิด hyaluronic acid : HA จะมีหมู่ซัลเฟต (sulfate group: $-SO_4$) อยู่ในโครงสร้างด้วย ด้วยเหตุนี้ในธรรมชาติ GAGs จึงเป็นโมเลกุลที่มีประจุลบเป็นจำนวนมาก สามารถจับรวมกับโมเลกุลของน้ำ และสารที่มีประจุบวกได้ดี สามารถแบ่ง GAGs ออกเป็น 5 ชนิดใหญ่ๆ ตามชนิดของน้ำตาลมอโนแซ็กคาไรด์ที่เป็นองค์ประกอบ (ตารางที่ 3) และพบว่า GAGs ที่ขับออกมาในปัสสาวะนั้นมีบทบาทเป็นสารยับยั้งการเกิดนิ่ว โดยมีการศึกษาในห้องทดลองพบว่า GAGs ชนิด HA และ chondroitin sulfate (CS) สามารถยับยั้งการเกิดผลึกแคลเซียมออกซาเลตได้ดี(48) เกิดจากสมบัติทางเคมีของ GAGs ที่มีประจุลบเป็นจำนวนมากจึงสามารถดูดซับ (adsorption) เอาผลึกขนาดเล็กๆ หรือตัวมันเองถูกดูดซับติดเข้าไปกับผิวด้านนอกของผลึกที่มีขนาดใหญ่ขึ้นแล้วมีผลยับยั้งไม่ให้ผลึกเล็กๆ นั้นโตขึ้น หรือมารวมกันเป็นกลุ่มผลึกขนาดใหญ่จนกลายเป็นก้อนนิ่วได้ในที่สุด(49)

GAGs ที่พบขับออกมาในปัสสาวะ ซึ่งส่วนใหญ่ได้จากการสลายโปรตีโอไกลัยแคน (proteoglycan) ขนาดใหญ่ในเนื้อเยื่อเกี่ยวพันต่างๆ โดย GAGs ถูกสร้างขึ้นประมาณ 250 มิลลิกรัมต่อวัน และร้อยละ 10 จะถูกขับทิ้งออกมาในปัสสาวะ จากการวิเคราะห์องค์ประกอบของ GAGs ในปัสสาวะ พบว่าในผู้ใหญ่ ปกติ CS จะเป็น GAGs ที่พบมากที่สุด คือ ประมาณร้อยละ 60 รองลงมา ได้แก่ HS (ร้อยละ 15-20) keratan sulfate หรือ KS (ร้อยละ 15) และ HA (ร้อยละ 4-10)



ภาพที่ 10 แสดงโครงสร้างของ GAGs แต่ละชนิด(50)

นอกจาก GAGs จะเป็นองค์ประกอบหลักที่สำคัญของเนื้อเยื่อเกี่ยวพันต่างๆแล้ว GAGs ยังเป็นองค์ประกอบสำคัญอันหนึ่งที่พบอยู่ด้านนอกของเซลล์ทุกชนิดอีกด้วย (15) โดยเฉพาะ GAGs ที่อยู่ตามผิวด้านนอกของเซลล์บุภายในของท่อกลางต่างๆ นั้นมีสมบัติที่สำคัญ คือ ป้องกันไม่ให้สิ่งต่างๆ มายึดเกาะ เช่น กรณีหลอดฝอยไต หรือท่อทางเดินปัสสาวะจะป้องกันแบคทีเรีย หรือผลึกนิ่วเล็กๆ ไม่ให้มาเกาะ ทำให้ไม่ติดเชื้อ หรือเกิดนิ่วได้ง่าย ดังนั้น GAGs ไม่ว่าจะอยู่ในน้ำปัสสาวะหรืออยู่ตามผิวของเซลล์บุทางเดินปัสสาวะ มีบทบาทต่อกระบวนการเกิดก้อนนิ่ว ปริมาณ GAGs ที่ขับออกมาในปัสสาวะนั้นจะแปรผกผันกับอายุ คือ ปริมาณจะสูงสุดในปัสสาวะของเด็ก แล้วค่อยๆ ลดลงตามอายุที่เพิ่มขึ้น (51)

ตารางที่ 3 แสดงชนิดและโครงสร้างของ GAGs ที่สำคัญในปัสสาวะ

ชนิดของ GAGs	หน่วยโครงสร้าง	หมายเหตุ
Hyaluronic acid (HA)	Glucuronic acid ต่อกับ N-Acetylglucosamine	พบได้ในก้อนนิ่วด้วย
Chondroitin sulfate (CS)	Glucuronic acid ต่อกับ N-Acetylgalactosamine*	เป็น GAG ชนิดที่พบมากที่สุดในปีสสาวะแต่ไม่พบในก้อนนิ่ว
Keratan sulfate (KS)	Galactose ต่อกับ N-Acetylgalactosamine*	
Heparin & Heparan sulfate (HS)	Glucuronic acid* ต่อกับ Glucosamine*	พบได้ในก้อนนิ่วด้วย
Dermatan sulfate (DS)	Iduronic acid* ต่อกับ N-Acetylgalactosamine*	

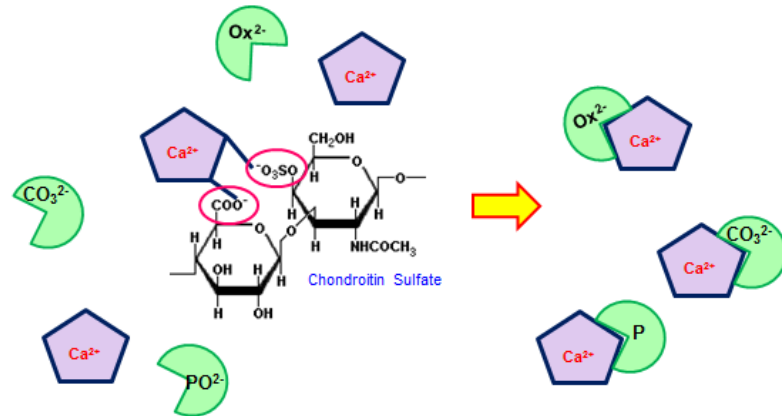
*แสดงว่ามีหมู่ $-SO_4$ อยู่ในโครงสร้าง

กลไกการยับยั้ง

Suzuki และคณะ(52) ได้ศึกษาในห้องทดลอง โดยใช้ปัสสาวะจริง พบว่าเมื่อทำให้ผลึกแคลเซียมออกซาเลตเกิดขึ้น จะมีเพียง GAGs บางชนิดเท่านั้นที่รวมเข้าไปในโครงสร้างของผลึกได้ และไม่เป็นสัดส่วนกับความเข้มข้นของ GAGs แต่ละชนิดในปีสสาวะ เช่น ในปีสสาวะจะมี CS สูงสุด แต่กลับไม่พบในผลึก และการศึกษาผลของการยับยั้งการเกิดผลึกแคลเซียมออกซาเลตที่เกิดจากสารชีวโมเลกุลขนาดใหญ่ในปีสสาวะ โดย Rodgers และคณะ(53) แสดงให้เห็นว่า GAGs ชนิด CS มีผลยับยั้งการเกิดนิ่วมากกว่าสารชีวโมเลกุลขนาดใหญ่อื่นๆ ที่มีอยู่ในปัสสาวะ การทดลองทั้งสองนี้ แสดงให้เห็นว่า ชนิดของ GAGs มีความสำคัญในการยับยั้งการก่อผลึกไม่น้อยกว่าปริมาณ GAGs และในคนที่ปัสสาวะจะมี GAGs ในเซลล์หรือเนื้อเยื่อของเซลล์หลอดเลือดไตหรือเนื้อไต (tubular basement membrane และ globular basement membrane) มีปริมาณลดลง เพราะเอนไซม์ในเซลล์เม็ดเลือดขาวหรือเซลล์แบคทีเรียจะไปย่อยสลาย GAGs ที่ต่ออยู่กับโปรตีนโกลบูลินแคน ส่งผลให้โครงสร้างและประจุของโปรตีนโกลบูลินแคนเสียไป เสมือนกับโครงสร้างของโปรตีนโกลบูลินแคนที่มี GAGs เป็นองค์ประกอบถูกทำลายไปด้วย หรือสัดส่วนของ GAGs ชนิดต่างๆ เปลี่ยนแปลงไปในที่สุดทำให้สมบัติในการป้องกันการยึดเกาะเสียไป ผลึกนิ่วขนาดเล็กที่เกิดขึ้นใหม่ๆ สามารถเข้ามายึดเกาะติดได้ง่าย เมื่อมีสภาพแวดล้อมเหมาะสมจะทำให้ผลึกขนาดเล็กนี้สามารถโตขึ้นกลายเป็นก้อนนิ่วได้ในที่สุด

มีรายงานการศึกษาบทบาทของ GAGs กับการเกิดผลึกแคลเซียมคาร์บอเนตในหลอดทดลอง พบว่าการจับของแคลเซียมกับ sulfated Glycosaminoglycans หรือ sGAG ที่ตำแหน่งหมู่คาร์บอกซิลิก (COO^-) และหมู่ซัลเฟต (HSO_4^-)(17) ถ้ามี sGAG มาก ส่งผลให้ทำให้มีความเข้มข้นของ

แคลเซียมอิสระเหลือน้อย และถ้ามี sGAG ต่ำ จะเกิดเป็นผลึกนิวชนิตแคลเซียมชนิดต่างๆ มากขึ้น (ภาพที่ 11)



ภาพที่ 11 แสดงกลไกการจับของแคลเซียมกับ sGAG ที่ตำแหน่งหมู่คาร์บอกซิลิก (COO^-) และหมู่ซัลเฟต (HSO_4^{2-}) ถ้ามี sGAG มาก ส่งผลให้ทำให้มีความเข้มข้นของแคลเซียมอิสระเหลือน้อย และถ้ามี sGAG ต่ำ จะเกิดเป็นผลึกนิวชนิตแคลเซียมชนิดต่างๆ มากขึ้น

ตารางที่ 4 แสดงสารยับยั้งการเกิดนิ่ว ชนิดที่มีผลต่อการยับยั้งผลึกแคลเซียมออกซาเลต (calcium oxalate) ในระดับต่างๆ (8, 34)

สารยับยั้งการเกิดนิ่ว	ยับยั้งการเกิดผลึก		ยับยั้งการโตของผลึก (crystal growth)	ยับยั้งการรวมกลุ่มกันของ ผลึก (crystal aggregation)
	แบบผลึกเนื้อเดี่ยว	แบบผลึกเนื้อผสม		
1. ขนาดโมเลกุลเล็ก				
- แมกนีเซียม (Mg)	ปานกลาง	ปานกลาง	ปานกลาง	ไม่มีผล
- ซิเตรท (Citrate)	ปานกลาง	ปานกลาง	ปานกลาง	อ่อน
- ฟอสเฟต (Phosphate)	อ่อน	อ่อน	อ่อน	-
- ซัลเฟต (Sulfate)	อ่อน	อ่อน	อ่อน	-
- แร่ธาตุปริมาณน้อย (Trace metal)	-	-	ปานกลาง (Sn, V, Pb)	-
- ไพโรฟอสเฟต (Pyrophosphate)	ไม่มีผล	แรง	แรง	แรง
- ฟอสโฟซิเตรท (Phosphocitrate)	-	-	ปานกลาง	แรง
2. ขนาดโมเลกุลใหญ่				
- Chondroitin-4- sulfate (GAGs)	-	อ่อน	อ่อน	แรงมาก
- Tamm-Horsfall protein**	ไม่มีผล	ส่งเสริม	อ่อน	ปานกลาง
- RNA	-	-	แรง	แรง
- Nephrocalcin*	มีผล	มีผล	มีผล	มีผลมาก
- Uropontin*	มีผล	มีผล	มีผล	มีผล
- Crystal matrix protein	-	-	มีผล	มีผล
- Heparin (GAGs)	ไม่มีผล	ปานกลาง	แรง	แรงมาก
3. ปัสสาวะคนปกติ	แรง	แรง	แรง	แรง

* มีผลยับยั้งการจับของผลึกกับเซลล์บุผิวท่อไตด้วย

**การทำงานขึ้นอยู่กับ ionic strength และ pH

ตารางที่ 5 แสดงสารยับยั้งการเกิดนิ่ว ชนิดที่มีผลต่อการยับยั้งผลึกแคลเซียมฟอสเฟต (calcium phosphate) ในระดับต่างๆ (34, 54)

สารยับยั้งการเกิดนิ่ว	ยับยั้งการเกิดผลึก		ยับยั้งการโตของผลึก (crystal growth)	ยับยั้งการรวมกลุ่มกันของ ผลึก (crystal aggregation)
	แบบผลึกเนื้อเดียว	แบบผลึกเนื้อผสม		
1. ขนาดโมเลกุลเล็ก				
- แมกนีเซียม (Mg)	ปานกลาง	ปานกลาง	ปานกลาง	อ่อน
- ซิเตรท (Citrate)	ปานกลาง	ปานกลาง	ปานกลาง	ปานกลาง
- ฟลูออไรด์	-	-	ปานกลาง	-
- ฟอสเฟต (Phosphate)	อ่อน	อ่อน	อ่อน	อ่อนมาก
- ซัลเฟต (Sulfate)	อ่อน	อ่อน	อ่อน	อ่อนมาก
- แร่ธาตุปริมาณน้อย (Trace element)	-	-	อ่อนถึงปานกลาง (Ca, Zn, Sn, Al)	อ่อน
- ไพโรฟอสเฟต (Pyrophosphate)	ไม่มีผล	แรงมาก	แรงมาก	แรงมาก
- นิวคลีโอไทด์ (Nucleotide)	-	แรง	แรง	-
- ฟอสโฟซิเตรท (Phosphocitrate)	-	แรง	แรง	-
- ไดฟอสฟอเนต (Diphosphonate)	ไม่มีผล	แรงมาก	แรงมาก	แรงมาก
2. ขนาดโมเลกุลใหญ่				
- Chondroitin-4- sulfate (GAGs)	-	อ่อน	อ่อน	ปานกลาง
- Tamm-Horsfall protein (THP)	-	-	-	-
- Heparin (GAGs)	ไม่มีผล	-	อ่อน	แรง
3. ปัสสาวะคนปกติ	แรง	แรง	แรง	แรง

จากรายงานการศึกษาต่างๆ พบว่า ญาติใกล้ชิดของผู้ป่วยโรคนี้มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคสูงกว่ากลุ่มประชากรปกติ โดยพิจารณาจากความชุกของโรคเป็นหลัก ทว่าการศึกษถึงความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมในกลุ่มญาติใกล้ชิดยังมีจำกัด และงานวิจัยส่วนมากทำได้เพียงคาดเดาว่าบุคคลเหล่านั้นมีความผิดปกติไม่แตกต่างไปจากผู้ป่วย รวมถึงการมองข้ามการให้คำแนะนำเพื่อ

ป้องกันการเกิดโรคอย่างเหมาะสม หลายการศึกษาพบว่าคาร์โบไฮเดรตชนิดไกลโคสะมิโนไกลัยแคน หรือ GAGs และโปรตีน THP มีบทบาทสำคัญในการเป็นสารยับยั้งการเกิดนิ่ว และบางการศึกษาพบว่า THP เป็นได้ทั้งตัวยับยั้งและเป็นตัวส่งเสริมการเกิดนิ่ว อาจเป็นผลมาจากโครงสร้างระดับโมเลกุลของ THP ที่เปลี่ยนไปในผู้ใหญ่ แต่อย่างไรก็ตามยังไม่มีรายงานการศึกษาของระดับ GAGs และ THP ในครอบครัวของผู้ป่วยโรคนิ่วเปรียบเทียบกับครอบครัวของประชากรปกติมาก่อน

การศึกษานี้ มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบความผิดปกติทางเมแทบอลิกที่สัมพันธ์กับการเกิดโรคนิ่วไตระหว่างผู้ป่วยโรคนิ่วและบุตร กับประชากรปกติและบุตร โดยผู้วิจัยตั้งสมมติฐานว่า บุตรของผู้ป่วยโรคนิ่วไต ซึ่งได้รับการยอมรับว่ามีความเสี่ยงต่อการเกิดนิ่วสูงจากผลการศึกษาเชิงประชากรศาสตร์ก่อนหน้านี้ น่าจะมีความผิดปกติทางเมแทบอลิกคล้ายคลึงกับบิดาหรือมารดาที่ป่วยด้วยโรคนิ่วไต เนื่องจากเป็นผู้ที่มีความคล้ายคลึงทางพันธุกรรม ประกอบกับการใช้ชีวิตร่วมกันในครอบครัวเดียวกันย่อมมีผลต่อปัจจัยทางสิ่งแวดล้อม พฤติกรรมการดำรงชีวิต และรูปแบบการรับประทานอาหารที่เหมือนกัน แต่กลับไม่เกิดโรคนิ่วไต ซึ่งอาจเป็นผลมาจากความแตกต่างของระดับของ sGAG ในปัสสาวะของเด็กสูงกว่าในผู้ใหญ่

งานวิจัยนี้อาจจะเป็นพื้นฐานในการสืบค้นปัจจัยปกป้องการเกิดโรคนิ่วไตในวัยเด็ก เพื่อใช้เป็นแนวทางในการให้คำแนะนำเพื่อป้องกันหรือชะลอความเสื่อมของปัจจัยเหล่านี้ อันจะเป็นหนทางในการป้องกันการเกิดโรคนิ่วไตเมื่อประชากรเด็กเติบโตไปเป็นผู้ใหญ่ในอนาคตสืบไป

บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 รูปแบบของการวิจัย (research design)

เป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์เพื่อหาข้อเท็จจริงหรือความชุกของการเกิดโรค (Cross-sectional case-control study)

3.2 ประชากร

ประชากรเป้าหมาย (target population)

กลุ่มประชากรตัวอย่างแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มย่อย กลุ่มที่ 1 คือ ผู้ป่วยโรคหัวใจในประเทศไทย โดยทำการคัดเลือกและรวบรวมกลุ่มตัวอย่าง ณ โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ จังหวัดอุบลราชธานี ส่วนกลุ่มที่ 2 คือ บุตรของผู้ป่วยโรคหัวใจที่เข้าร่วมโครงการวิจัย การคัดเลือกประชากรตัวอย่างเข้าโครงการวิจัยนั้น ทั้งผู้ป่วย (ผู้ปกครอง) และบุตร จำเป็นต้องยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยด้วยกัน เกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยและบุตร ดังแสดงในตารางที่ 6

ตารางที่ 6 เกณฑ์การคัดเลือกประชากรตัวอย่าง มีดังนี้

เกณฑ์การคัดเลือกเข้าศึกษา (inclusion criteria)	เกณฑ์การคัดออก (Exclusion criteria)
	<p>ทุกกลุ่ม</p> <ol style="list-style-type: none">1. เป็นผู้ที่ไม่สามารถช่วยเหลือตนเองได้ หรือมีความผิดปกติใดๆ ที่เป็นผลให้ไม่สามารถเก็บตัวอย่างปัสสาวะ 24 ชั่วโมงได้2. ไม่สามารถเก็บตัวอย่างเลือดหรือปัสสาวะ 24 ชั่วโมงได้ด้วยเหตุผลใดก็ตาม3. เป็นผู้ที่มีโรคไตวายเรื้อรัง ตั้งแต่ระดับที่ 3 ขึ้นไป ตามเกณฑ์การวินิจฉัยของ WHO ($GFR < 60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{ m}^2$)4. ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคกล้ามเนื้อหัวใจโต ขาดเลือด หรือผิดปกติอื่นๆ ก่อนเข้าร่วมโครงการวิจัย5. เป็นผู้ที่มีโรคเรื้อรัง หรือโรคเฉียบพลันใดๆ รวมถึงมีผลข้างเคียงจากการรักษาที่มีผลให้องค์ประกอบของปัสสาวะผิดปกติ เช่น

เกณฑ์การคัดเลือกเข้าศึกษา (inclusion criteria)	เกณฑ์การคัดออก (Exclusion criteria)
	Nephrotic syndrome, metabolic bone disease, malignancy with bone metastasis, chronic liver disease, protein-calorie malnutrition, diuretic therapy, uricosuric drugs usage เป็นต้น
กลุ่มประชากรตัวอย่าง (ผู้ป่วยโรคไต) 1. เป็นผู้มีอายุตั้งแต่ 30 ปีขึ้นไป และไม่เกิน 70 ปี เมื่อนับถึงวันที่เข้าร่วมโครงการ 2. ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคไต 3. ยังไม่ได้รับการรักษาโรคไตทางเดินปัสสาวะโดยใช้ยา 4. มีบุตรและยินยอมให้ทั้งตนเองและบุตรเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ	เกณฑ์การคัดออกกลุ่มประชากรตัวอย่าง 1. ผู้ที่มีบุตรตั้งแต่ครั้งหนึ่งขึ้นไปปฏิเสธที่จะเข้าร่วมโครงการวิจัย
กลุ่มบุตรผู้ป่วย 1. เป็นผู้มีอายุตั้งแต่ 7 ปีขึ้นไป เมื่อนับถึงวันที่เข้าร่วมโครงการ (สามารถสื่อสารให้เข้าใจ และให้ความร่วมมือในการเก็บสารชีวภาพได้) 2. อาศัยอยู่ในบ้านเดียวกันหรือใกล้เคียงกับผู้ป่วยโรคไตซึ่งเป็นผู้ปกครองยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ	เกณฑ์การคัดออกกลุ่มบุตรผู้ป่วย 1. มิใช่บุตรโดยสายเลือด 2. มิได้อาศัยอยู่ในบ้านหรือบริเวณใกล้เคียงกับผู้ป่วยนานเกิน 1 ปี (สิ่งแวดล้อมต่างกัน) 3. เคยได้รับการวินิจฉัย หรือต้องสงสัย หรือได้รับการวินิจฉัยว่าป่วยด้วยโรคไต
กลุ่มประชากรควบคุม 1. ประชากรปกติที่อาศัยอยู่ในพื้นที่เดียวกับกลุ่มประชากรตัวอย่าง และมีเพศกับอายุใกล้เคียงกัน 2. มีบุตร และยินยอมให้ทั้งตนเองและบุตรเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ	เกณฑ์คัดออกกลุ่มประชากรควบคุม 1. เคยได้รับการวินิจฉัย หรือต้องสงสัย หรือได้รับการวินิจฉัยว่าป่วยด้วยโรคไต 2. ผู้ที่มีบุตรตั้งแต่ครั้งหนึ่งขึ้นไปปฏิเสธที่จะเข้าร่วมโครงการวิจัย
กลุ่มบุตรปกติ (บุตรกลุ่มควบคุม) 1. เป็นผู้มีอายุตั้งแต่ 7 ปีขึ้นไป เมื่อนับถึงวันที่เข้าร่วมโครงการ (สามารถสื่อสารให้เข้าใจ และให้ความร่วมมือในการเก็บสารชีวภาพได้)	เกณฑ์คัดออกบุตรประชากรกลุ่มควบคุม 1. มิใช่บุตรโดยสายเลือด 2. มิได้อาศัยอยู่ในบ้านหรือบริเวณใกล้เคียงกับผู้ป่วยนานเกิน 1 ปี (สิ่งแวดล้อมต่างกัน)

เกณฑ์การคัดเลือกเข้าศึกษา (inclusion criteria)	เกณฑ์การคัดออก (Exclusion criteria)
2. อาศัยอยู่ในบ้านเดียวกันหรือใกล้เคียงกันกับอาสาสมัครกลุ่มควบคุมซึ่งเป็นผู้ปกครอง 3. ยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ	3. เคยได้รับการวินิจฉัย หรือต้องสงสัย หรือได้รับการวินิจฉัยว่าป่วยด้วยโรคนี้ไว้

ประชากรควบคุม (control population)

ประชากรควบคุมแบ่งเป็นสองกลุ่มเช่นกัน คือ กลุ่มควบคุมบิดามารดา ได้แก่ ประชากรปกติที่ไม่ได้ป่วยด้วยโรคนี้ไว้ และมีคุณสมบัติเข้าได้กับเกณฑ์การคัดเลือกอื่น ในขณะที่ไม่มีคุณสมบัติที่ตรงกับเกณฑ์การคัดออก รวมถึงมีอายุและเพศใกล้เคียงกับประชากรตัวอย่างผู้ป่วย (gender- and age-matched) อีกกลุ่ม คือ บุตรกลุ่มควบคุม การคัดเลือกประชากรควบคุมเข้าโครงการวิจัยนั้น ทั้งบิดามารดา (ผู้ปกครอง) และบุตร จำเป็นต้องยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยด้วยกัน โดยคณะผู้วิจัยมีแผนที่จะทำการออกชุมชนเพื่อให้ความรู้ และเชิญประชาชนที่สนใจให้เข้าร่วมโครงการโดยสมัครใจ

การคำนวณขนาดตัวอย่าง (sample size)

เนื่องจากงานวิจัยก่อนหน้านี้ พบอัตราการเกิดภาวะซีเตรทในปัสสาวะต่ำสูงถึงร้อยละ 93 ในผู้ป่วยโรคนี้ทางเดินปัสสาวะ (5) ในขณะที่ประชากรปกติภาคตะวันออกเฉียงเหนือมีความผิดปกติเพียงร้อยละ 50.6 (55) (อาศัยนิยามของภาวะซีเตรทในปัสสาวะต่ำ คือ น้อยกว่า 300 mg/g creatinine from 24 hour urine(56)) เนื่องจากภาวะซีเตรทในปัสสาวะต่ำเป็นปัจจัยเสี่ยงที่พบมากที่สุดในกลุ่มผู้ป่วยโรคนี้ชาวอีสาน คณะผู้วิจัยอาศัยโปรแกรม Power and Precision 4 Program (Biostat, New Jersey, USA, 2010, website: <http://www.power-analysis.com/home.htm>) เพื่อใช้ในการคำนวณขนาดตัวอย่าง พบว่าขนาดตัวอย่างผู้ป่วยโรคนี้ที่เหมาะสม คือ ประมาณ 18 ราย หรือ 24 ราย หากคำนวณว่ามีโอกาสที่จำนวนผู้เข้าร่วมโครงการจะหายไปร้อยละ 25 ด้วยเหตุนี้ คณะผู้วิจัยตัดสินใจที่จะใช้ขนาดตัวอย่างผู้เข้าร่วมโครงการจำนวน 25 ราย เพื่อพิจารณาอนุมานให้ผู้เข้าร่วมโครงการมีจำนวนบุตรครอบครัวละ 1-4 คน (เฉลี่ย 2-3 คน ต่อครอบครัว หรือ คิดที่ 3 คน ต่อครอบครัว) ดังนั้น จำนวนผู้เข้าร่วมโครงการในแต่ละกลุ่ม คือ ประมาณไม่เกิน 100 ราย (4 x 25) จากการดำเนินงานวิจัยจริง พบว่า มีผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย 4 กลุ่มดังนี้ กลุ่มที่ 1 จำนวน 28 ราย กลุ่มที่ 2 จำนวน 46 ราย กลุ่มที่ 3 จำนวน 40 ราย และกลุ่มที่ 4 จำนวน 34 ราย ซึ่งจำนวนดังกล่าวนี้ อยู่ในเกณฑ์ที่มีจำนวนมากเกินกว่าจำนวนผู้เข้าร่วมโครงการต่ำที่สุด ที่น่าจะแสดงให้เห็นความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

สถานที่ทำการวิจัยหลัก

การคัดเลือกประชากรตัวอย่าง กระทำที่ฝ่ายศัลยศาสตร์ทางเดินปัสสาวะ โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ จังหวัดอุบลราชธานี ซึ่งเป็นศูนย์การรวบรวมกลุ่มและคัดเลือกประชากรตัวอย่างเพียงแห่งเดียว (Single center)

การคัดเลือกประชากรกลุ่มควบคุม จะทำการลงพื้นที่เพื่อเสาะหาและเชิญชวนประชาชนที่ไม่มีภาวะโรคนี้ไว้ ซึ่งมีอายุและเพศใกล้เคียงกับประชากรกลุ่มตัวอย่าง เพื่อเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ

การเก็บตัวอย่างทางชีวภาพ ดำเนินการโดยทีมพยาบาลวิชาชีพ ตัวอย่างที่ได้จะถูกส่งไปยังภาควิชาวิทยาศาสตร์ชีวภาพ คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี จังหวัดอุบลราชธานี เพื่อทำการแยกส่วนต่างๆ แล้วส่งมายังคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยเพื่อดำเนินการวิเคราะห์

การวิเคราะห์สารตัวอย่างทางห้องปฏิบัติการ บันทึก วิเคราะห์และแปลผล ดำเนินการที่ภาคชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

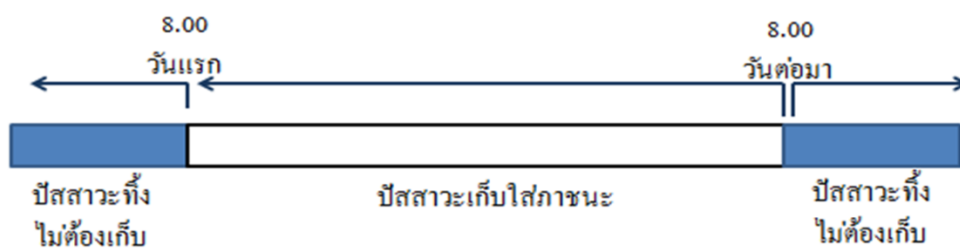
การเก็บสารตัวอย่างทางชีวภาพ

การเก็บตัวอย่างปัสสาวะ 24 ชั่วโมง ครั้งเดียว สำหรับกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยโรคนี้ไว้ จะเก็บปัสสาวะหลังจากได้รับการผ่าตัดเอาเนื้องอกออกไปแล้วเป็นเวลา 1 เดือน เพื่อให้กลไกการอักเสบที่เกิดขึ้นจากการผ่าตัดกลับเป็นปกติมากที่สุด อีกทั้งผู้ป่วยจะได้รับการคัดกรองด้วยการ x-ray เพื่อดูว่าไม่มีนิ่วไตเกิดซ้ำอีก เมื่ออาสาสมัครตอบรับที่จะเข้าร่วมโครงการ และลงลายมือชื่อในเอกสารยินยอมเข้าร่วมโครงการเป็นที่เรียบร้อยแล้ว อาสาสมัครจะได้รับอุปกรณ์การเก็บปัสสาวะ ประกอบด้วยกระบอกเพื่อเก็บปัสสาวะ และขวดพลาสติกเพื่อตวงปริมาตรปัสสาวะซึ่งมียาปฏิชีวนะเคลือบอยู่ การเก็บปัสสาวะกระทำที่บ้านของผู้เข้าร่วมโครงการ โดยทำการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมงโดยไม่ต้องแช่ตู้เย็นหรือน้ำแข็ง (แนะนำเริ่มเก็บตั้งแต่ 8.00 น. ของวันแรกไปจนถึง 8.00 น. ของวันที่สอง) จากนั้นให้วัดปริมาตรทั้งหมด ผสมปัสสาวะเข้าด้วยกันและเก็บตัวอย่างปัสสาวะประมาณ 500 มิลลิลิตรเพื่อนำส่งคณะผู้วิจัยและทีมแพทย์พยาบาลในวันถัดไป ปัสสาวะจะได้รับการปั่นเพื่อแยกเซลล์และน้ำปัสสาวะออกจากกัน จากนั้นคณะผู้วิจัยจะนำปัสสาวะเก็บไว้ในตู้แช่แข็ง -80 องศาเซลเซียส จนกว่าจะนำมาใช้ในการวิเคราะห์

สรุปขั้นตอนปฏิบัติในการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง ดังนี้

- เริ่มต้นเวลา 8.00 น. ท่าน/สมาชิกในครอบครัวปัสสาวะทิ้ง
- หลังจาก 8.00 น. ท่าน/สมาชิกในครอบครัวกรุณาเก็บปัสสาวะทุกครั้ง ทั้งหมดลงในภาชนะที่เตรียมไว้ให้ และตรงกับชื่อของท่าน/สมาชิกในครอบครัว
- ภาชนะเก็บปัสสาวะเก็บไว้ที่ใดก็ได้ ไม่ต้องเก็บไว้ในตู้เย็น ปิดฝาปิดชิดเพื่อป้องกันการหกหากภาชนะล้น

- เมื่อเวลา 8.00 น. ของวันรุ่งขึ้น ขอให้ท่าน/สมาชิกในครอบครัวปัสสาวะครั้งสุดท้ายและเก็บลงภาชนะ ปิดฝาภาชนะให้สนิท และนำไปส่งทีมผู้วิจัย หรือทีมแพทย์-พยาบาลตามที่ได้นัดหมายไว้



ภาพที่ 12 แสดงช่วงเวลาในการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมงอย่างง่าย

การเก็บตัวอย่างเลือด (Heparinized blood) สำหรับกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยโรคนิ่วไต จะเก็บเลือดหลังจากได้รับการผ่าตัดเอานิ่วออกไปแล้วเป็นเวลา 1 เดือน ในวันเดียวกับที่ทำการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง โดยเจาะเลือดจากเส้นเลือดดำบริเวณท้องแขนด้วยชุดอุปกรณ์เจาะเลือดปริมาณ 5 มิลลิลิตร ใช้ heparin เป็นสารกันเลือดแข็ง เก็บตัวอย่างพลาสมา (plasma) โดยการปั่นที่ 3000 rpm เป็นเวลา 10 นาที แยกส่วนของ plasma เก็บที่ -20 องศาเซลเซียส ก่อนการวิเคราะห์

การสังเกตและการวัด (observation and measurement)

ตัวอย่างปัสสาวะใช้ในการตรวจวินิจฉัย Urinalysis, creatinine, protein, calcium, oxalate, citrate, magnesium, potassium, sodium, total antioxidant status และ sGAG

ตัวอย่างพลาสมา ใช้ในการวิเคราะห์โปรตีนและโปรตีนคาร์บอนิล

3.3 เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

ตารางที่ 7 แสดง อุปกรณ์ เครื่องมือ และสารเคมีที่ใช้ในการวิจัย

เครื่องมือ (Equipments)	ผลิตภัณฑ์ของ (Product of)
1) High-performance capillary electrophoresis (CE) (Beckman Coulter รุ่น P/ACETM MDQ)	Beckman Coulter, Brea, California
2) Inductively Coupled Plasma Optical Emission Spectroscopy (ICP-OES)	Optimal 2100, Perkin Elmer, USA
3) COBAS INTEGRA 400 plus	Roche, Ohio, the United States
4) Spectrophotometer	Thermo Sciencitific, Ohio, USA

เครื่องมือ (Equipments)	ผลิตภัณฑ์ของ (Product of)
5) Urine strip test	Analyticon® Biotechnologies AG, Germany
6) Microtiter plates	Nunc, Roskilde, Denmark
7.) Microtiter plates reader	BioTek, Vermont, USA
8) Autopipette 20, 100, 200 , 1000 µl.	BIO-RAD, California, USA
และ tips	
9) Centrifuge และ centrifuge tubes	Centrifuge, Japan
10) Autoclave	HVE-25, Dublin, Ireland
11) Microtube 250 และ 1,500 µl.	Axygen, USA
12) Cuvettes (Plastic และ Quartz)	Perkin Elmer, USA
13) Refrigerators และ Freezer (-80°C)	Thermo Sciencitic, Ohio, USA
14) Vortex mixer	VORTEX-2 GENIE, Massachusetts, USA
15) pH meter	METTLER TOLEDO, Ohio, USA
16) Laminar flow class II	Esco, Selangor, Malaysia
17) Membrane filter nylon 47 mm. 0.22 µm.	Ageia Technologies, USA
18) Sonicator	-
19) Syringe size 5 ml.	SOL-CARE™, Shanghai, China
20) Water bath	GFL, Burgwedel, Germany
สารเคมี (Chemical substance)	ผลิตภัณฑ์ของ (Product of)
1) Coomassie Brilliant Bule G-250 dye	BIO-RAD, California, USA
2) Picric acid	Analytical reagent, Haryana, India
3) Sodium hydroxide (NaOH)	MERK, Darmstadt, Germany
4) Ethanol	MERK, Darmstadt, Germany
5) tetradecyltrimethyl ammonium bromide (TTAB)	Pioneer chemical, Anhui,China
6) Glycine	SIGMA, Steinheim, Germany
7) 1, 9-Dimethyl-Methylene Blue	SIGMA, Steinheim, Germany

สารเคมี (Chemical substance) (ต่อ)	ผลิตภัณฑ์ของ (Product of)
8) 2,2'-azino-bis(3-ethylbenzthiazoline-6-sulphonic acid) หรือ ABTS	MERK, Darmstadt, Germany
9) AAPH (2,2-azobis (2-aminopropane) dihydrochloride)	MERK, Darmstadt, Germany
10) Ascorbic acid	Chemikit LTD., Bangkok, Thailand
11) 2,4-dinitrophenylhydrazine (DNPH)	SIGMA, Steinheim, Germany
12) phosphate buffer saline (PBS)	MERK, Darmstadt, Germany
13) Hydrochloric acid (HCl)	MERK, Darmstadt, Germany
14) Trichloroacetic acid (TCA)	MERK, Darmstadt, Germany
15) Ethyl acetate	MERK, Darmstadt, Germany
16) Orthophosphoric acid	MERK, Darmstadt, Germany
17) Guanidine hydrochloride (GdmCl)	SIGMA, Steinheim, Germany
18) 2-amino-2methyl-propanol	BIO-RAD, California, USA
19) Citric acid	Millinckrodt, Hazeiwood, United state
20) Heparin	Thermo Sciencitific, Ohio, USA
21) Oxalic acid	SIGMA, Steinheim, Germany
22) Sodium chloride (NaCl)	MERK, Darmstadt, Germany
23) Phophotungstic acid	SIGMA, Steinheim, Germany
24) Sodium carbonate	MERK, Darmstadt, Germany
25) Succinic acid	MERK, Darmstadt, Germany
26) Sulfo salicylic acid	MERK, Darmstadt, Germany
27) Thymol	MERK, Darmstadt, Germany
28) Sodium tungstatic acid	Analytical reagent, Haryana, India
29) Chondroitin sulfate	SIGMA, Steinheim, Germany

3.4 การวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ

วิธีวิเคราะห์สารตัวอย่างปัสสาวะ

1. การวิเคราะห์ Urinalysis ด้วยแถบตรวจปัสสาวะ (Urine strip test) เรียกว่า semi-qualitative test (57)

หลักการคือ เป็นเครื่องมือมาตรฐานสำหรับการวินิจฉัยเบื้องต้นในการตรวจสอบการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิวิทยาในปัสสาวะของผู้ป่วย สามารถวัดได้ง่ายและรวดเร็ว โดยดูจากสีที่เปลี่ยนไปเทียบกับสีมาตรฐาน

วิธีทำคือ นำปัสสาวะที่เก็บใหม่ จุ่ม urine strip และทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 3-5 นาที ก่อนเปรียบเทียบกับสีที่เปลี่ยนไปกับสีมาตรฐานที่ติดอยู่ที่ฉลากของภาชนะบรรจุ สามารถวิเคราะห์ปริมาณโปรตีน, กลูโคส, คีโตน, และเลือดในปัสสาวะได้ โดยแสดงค่าเป็น negative, trace, 1+, 2+, 3+ และ 4+ ซึ่งมีค่าอ้างอิงแนบมาด้วย

2. การวิเคราะห์ค่าความเป็นกรด-ด่าง (pH) ในปัสสาวะ ด้วยเครื่อง pH meter

นำปัสสาวะจำนวน 50 มิลลิลิตร วัดค่า pH โดยเครื่อง pH meter (METTLER TOLEDO, Ohio, USA) ตามคู่มือแนะนำ ค่าที่ได้แสดงผลที่ทศนิยมสองตำแหน่ง

3. การวิเคราะห์โปรตีนในปัสสาวะ โดยวิธี dye binding method (16)

หลักการคือ สารละลาย Coomassie Brilliant Blue G-250 dye ใน acidic solution (CBB reagent) ซึ่งปกติจะมีค่าการดูดกลืนแสงสูงสุด อยู่ที่ 465 นาโนเมตร โดยเป็นสารสีแดง แต่เมื่อจับกับโปรตีนจะเปลี่ยนค่าการดูดกลืนแสงสูงสุดเป็น 595 นาโนเมตร ให้สารละลายสีฟ้า

วิธีทำคือ นำปัสสาวะ 50 ไมโครลิตร ผสมกับ CBB reagent ปริมาตร 2,500 ไมโครลิตร (โดยนำ Coomassie brilliant blue G-250 dye ที่ละลายใน absolute ethanol แล้วมา 3 ส่วน ผสมกับ Orthophosphoric acid solution 2 ส่วน แล้วนำไปกรองผ่านกระดาษกรองเบอร์ 1 จำนวน 2 ครั้ง ก่อน จึงนำไปใช้วัดโปรตีน) แล้วนำไป incubate ที่อุณหภูมิห้อง นาน 5 นาที ก่อนจะนำไปวัดค่าการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 595 นาโนเมตร

การคำนวณหาปริมาณโปรตีน

$$\text{Protein (mg/ml)} = \frac{[\text{concentration of standard} \times \text{OD}_{\text{sample}}]}{\text{OD}_{\text{standard}}}$$

4. การตรวจวิเคราะห์ปริมาณครีเอตินีนในปัสสาวะ

การตรวจวิเคราะห์ปริมาณครีเอตินีนสารตัวอย่างในปัสสาวะ เป็นการ modified picric acid method โดยใช้หลักการของ Jaffe (58)

วิธีทำคือ โดยใช้ตัวอย่างปัสสาวะที่เจือจางด้วยน้ำกลั่น 200 เท่า (ปัสสาวะ 10 ไมโครลิตร : น้ำกลั่น 1,990 ไมโครลิตร) ปริมาตร 1,500 ไมโครลิตร นำไปทำปฏิกิริยากับ 1.4 N โซเดียมไฮดรอกไซด์ (NaOH) ปริมาตร 250 ไมโครลิตร และ 0.04 M กรดพิคริก (Picric acid) ปริมาตร 500 ไมโครลิตร แล้ววัดค่าการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 520 นาโนเมตร โดยเปรียบเทียบกับครีเอตินีนมาตรฐานที่ทราบค่าความเข้มข้น

5. การวิเคราะห์ปริมาณของโซเดียมและโพแทสเซียมในปัสสาวะ

นำปัสสาวะที่แบ่งไว้ปริมาตร 1,000 ไมโครลิตร ส่งห้องปฏิบัติการ หน่วยโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เพื่อทำการตรวจวิเคราะห์หาปริมาณโซเดียมและโพแทสเซียมด้วยวิธี Ion Selective Electrode (ISE) ด้วยเครื่อง COBAS INTEGRA 400 plus โดยเครื่องจะทำการเจือจางปัสสาวะก่อนทำการวิเคราะห์ เรียกว่าวิธี ISE indirect โดยอาศัยคุณสมบัติของเยื่อกั้นและสารละลายอิเล็กโทรไลต์ในอิเล็กโทรด เป็นตัวช่วยในการตรวจวัดปริมาณของโซเดียมไอออนและโพแทสเซียมไอออนในปัสสาวะ

6. การวิเคราะห์ปริมาณ sulfated GAG ในปัสสาวะ

การวิเคราะห์ปริมาณ sulfated GAG ในสารตัวอย่างปัสสาวะ โดยวิธี Dye binding assay (26)

วิธีทำ คือ ใช้ตัวอย่างปัสสาวะที่เจือจางด้วยน้ำกลั่น 2 เท่า (ปัสสาวะ 100 ไมโครลิตร : น้ำกลั่น 100 ไมโครลิตร) ปริมาตร 50 ไมโครลิตร หยดลงใน microplate นำไปทำปฏิกิริยากับ DMMB solution (ประกอบด้วย Glycine, NaCl และ 1, 9-Dimethyl-Methylene Blue) ที่กรองเรียบร้อยแล้ว ปริมาตร 200 ไมโครลิตร เขย่า plate ประมาณ 1-2 นาที จึงนำวัดค่าการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 620 นาโนเมตร โดยเปรียบเทียบกับสารมาตรฐานที่ทราบค่าความเข้มข้น

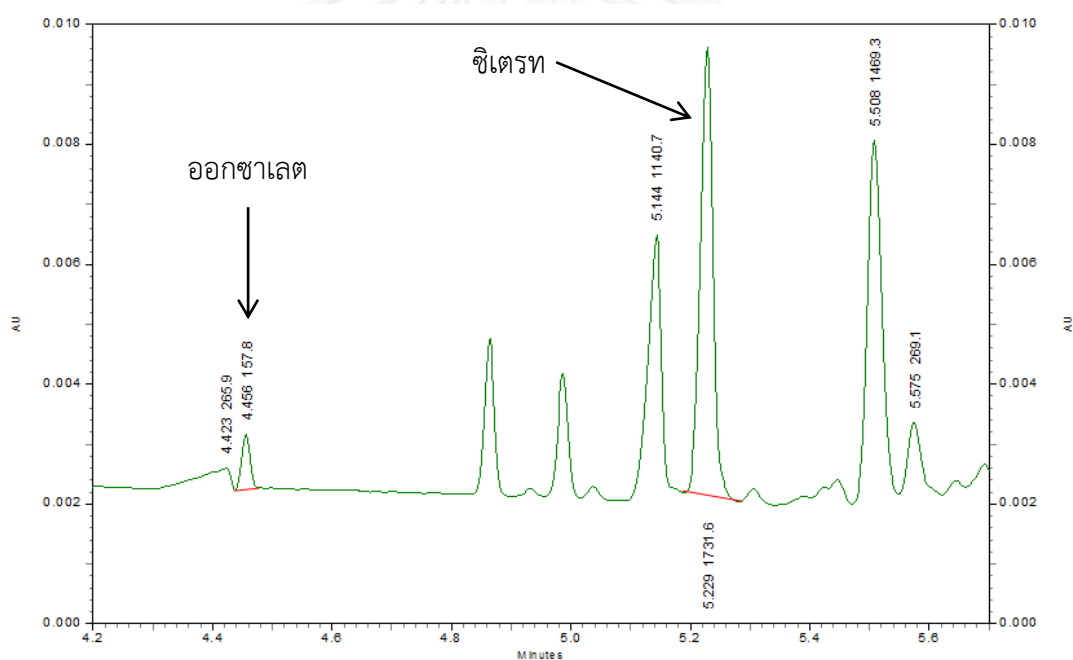
7. การวิเคราะห์ปริมาณออกซาเลตและซิเตรทในปัสสาวะ

การวิเคราะห์ปริมาณออกซาเลตและซิเตรทในปัสสาวะ ด้วย High-performance capillary electrophoresis (CE) โดยใช้เครื่อง Beckman Coulter รุ่น P/ACETM MDQ โดยทั้งออกซาเลตและซิเตรทมีสมบัติเป็นกรดอ่อน ดังนั้นเมื่ออยู่ในสารละลายบัฟเฟอร์ที่มี pH มากกว่าค่า pKa จะทำให้ทั้งสองตัวแตกตัวมีประจุเป็นลบ ซึ่งออกซาเลตจะมีประจุ 2- ส่วน ซิเตรทมีประจุ 3- ดังนั้นความสามารถในการเคลื่อนที่ทางไฟฟ้าของทั้งสองตัวจะแตกต่างกัน จึงทำให้สามารถแยกสองตัวนี้ออกจากกันได้โดยใช้ CE

วิธีการวิเคราะห์ออกซาเลตและซิเตรทในสารตัวอย่างปัสสาวะด้วย CE โดยใช้แคพิลลารีที่เป็นซิลิกาปราศจากการเคลือบภายในขนาด 75 μm i.d.x60.2 cm. (50 เซนติเมตร ถึงเครื่องตรวจวัด) เตรียมปัสสาวะตัวอย่างใสในขวด ปริมาตร 1 มิลลิลิตร แล้วหา condition ที่เหมาะสมสำหรับตรวจวัด คือ ภายใต้อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียส โดยใช้สารละลายบัฟเฟอร์

โทรไลท์ ที่ประกอบด้วย บอเรตบัฟเฟอร์ ความเข้มข้น 40 mM ปริมาตร 10 มิลลิลิตร ฟอสเฟตบัฟเฟอร์ ความเข้มข้น 100 mM ปริมาตร 5 มิลลิลิตร และเตตระเดซิลไตรเมทิลแอมโมเนียมโบรไมด์ ความเข้มข้น 0.5 mM ปริมาตร 2.5 มิลลิลิตร ผสมให้เข้ากัน ปรับ pH 3.0 แล้วปรับปริมาตรเป็น 25 มิลลิลิตรด้วย Deionized water นำไปวัดด้วยเครื่อง CE เพื่อตรวจวัดระดับออกซาเลตและซีเตรทด้วย UV visible ที่ความยาวคลื่น 195 นาโนเมตร พบว่าใช้เวลาในการวิเคราะห์ประมาณ 6 นาที

หลังจากได้ condition ของ CE ที่สามารถแยกออกซาเลตกับซีเตรทได้แล้ว ต้องหาปริมาณของออกซาเลตและซีเตรทในสารตัวอย่างปัสสาวะ จะต้องสร้าง calibration curve สำหรับออกซาเลตและซีเตรท โดยเตรียมสารละลายมาตรฐานออกซาเลตและซีเตรทที่ความเข้มข้นต่าง ๆ 5 ความเข้มข้น จากนั้นนำมา plot calibration curve ระหว่างความเข้มข้นสารกับ peak area จากนั้นวิเคราะห์สารตัวอย่าง โดยนำค่า peak area ของออกซาเลตและซีเตรทที่ได้จากการวิเคราะห์ในสารตัวอย่าง มาเทียบหาปริมาณจาก calibration curve



ภาพที่ 13 แสดงอิเล็กโทรโกราแกรมของการแยกสารตัวอย่างในปัสสาวะ ด้วย CE โดย BGE ที่ประกอบด้วย บัฟเฟอร์บอเรตความเข้มข้น 40 mM ฟอสเฟตความเข้มข้น 100 mM และ TTAB ความเข้มข้น 0.5 mM ที่ pH 3.0 ศักย์ไฟฟ้าที่ใช้ -15 kV พบว่าใช้เวลาในการวิเคราะห์ออกซาเลตประมาณ 4.50 นาที ขณะที่ซีเตรทใช้เวลาประมาณ 5.30 นาที

8. การวิเคราะห์ปริมาณของแคลเซียมและแมกนีเซียมในปัสสาวะ

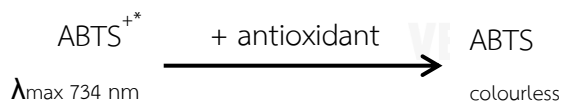
การวิเคราะห์ปริมาณของแคลเซียมและแมกนีเซียมในปัสสาวะด้วยเครื่อง Inductively Coupled Plasma Optical Emission Spectroscopy (ICP-OES) (59)

หลักการ ICP – OES เป็นเครื่องมือสำหรับวิเคราะห์ ทดสอบ เชิงปริมาณ และเชิงคุณภาพ ของธาตุต่าง ๆ เทคนิคนี้แยกเป็น 2 ส่วนหลักๆ คือ 1) Inductively Couple Plasma (ICP) เป็น เทคนิคที่ใช้ผลิตพลาสมาที่ให้อุณหภูมิสูง ด้วยการปล่อยแก๊สอาร์กอนผ่านเข้าไปในคอบ (torch) ที่ ปลายคอบจะมีท่อกลวงทำด้วยทองแดงล้อมรอบคอบซึ่งต่อกับเครื่องส่งความถี่วิทยุ เมื่อให้ความถี่วิทยุ (RF generator) ปล่อยเข้าไปจะทำให้เกิดสนามแม่เหล็กที่ปลายคอบแล้วชักนำให้มีกระแสไฟฟ้า จากนั้นทำให้เกิดการสปาร์คด้วยเทสลาเพื่อให้เกิดอิเล็กตรอนจากอาร์กอนที่มีพลังงานสูง และ อิเล็กตรอนที่มีพลังงานสูงนี้จะชนกับอิเล็กตรอนอื่นต่อไปอีกกลายเป็นปฏิกิริยาลูกโซ่ กลายเป็น พลาสมา 2) Optical Emission Spectrometer เป็นวิธีการวิเคราะห์โดยอาศัยหลักการทำให้สาร เปลี่ยนสถานะจากสถานะพื้นไปยังสถานะกระตุ้นเพื่อให้สารที่จะวิเคราะห์นั้นเปล่งแสงหรือสเปกตรัม ออกมา ซึ่งจะอยู่ในช่วงของยูวี-วิสิเบิล และมีลักษณะเฉพาะตัว และวัดความเข้มของแสงนั้น

วิธีทำ คือ ใช้ตัวอย่างปัสสาวะที่เจือจาง 5 เท่า (ปัสสาวะ 1 มิลลิลิตร : น้ำกลั่น 4 มิลลิลิตร) ปริมาตร 5 มิลลิลิตร ไปทำการวิเคราะห์ปริมาณของแคลเซียมและแมกนีเซียมในสารตัวอย่างปัสสาวะ ด้วยเครื่อง ICP-OES (Optimal 2100, Perkin Elmer, USA) ตามหลักการข้างต้น โดยเปรียบเทียบ หาปริมาณแคลเซียมและแมกนีเซียมกับสารละลายมาตรฐานที่ทราบค่าความเข้มข้นแน่นอน (Quality control standard 21, PerkinElmer[®] USA) เครื่องจะรายงานผลออกมาในหน่วยมิลลิกรัมต่อลิตร

9. การตรวจวิเคราะห์ระดับ Total Antioxidant Status (TAS) ในปัสสาวะ โดยวิธี ABTS (60)

หลักการ คือ การวัดปริมาณสารต้านอนุมูลอิสระโดยรวมโดยใช้สาร 2,2'-azino-bis(3-ethylbenzthiazoline-6-sulphonic acid) หรือ ABTS มีสูตรโมเลกุล คือ $C_{18}H_{18}N_4O_6S_4$ สาร ABTS ถูกทำให้เป็นอนุมูลอิสระโดยการออกซิไดซ์ด้วยโพแทสเซียมเปอร์ซัลเฟต หรือ AAPH (2,2'-azobis (2-aminopropane) dihydrochloride) ให้กลายเป็น $ABTS^{+*}$ ซึ่งเป็นสารอนุมูลอิสระที่มีสีฟ้าเขียว โดยปรับค่าการดูดกลืนแสงเริ่มต้น $ABTS^{+*}$ ให้เป็น 0.650 ± 0.020 เมื่อเติมสารตัวอย่างที่มี สารต้านออกซิเดชั่นหรือสารต้านอนุมูลอิสระ จะทำให้ $ABTS^{+*}$ ลดลง ทำให้สีจางลง



วิธีทำ คือ นำปัสสาวะตัวอย่าง 20 ไมโครลิตรผสมกับ 2,2'-azino-bis(3-ethylbenzthiazoline-6-sulphonic acid) หรือ ABTS ปริมาตร 980 ไมโครลิตร แล้วบ่มไว้ในที่มืด ที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 10 นาที แล้วนำไปวัดการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 734 นาโนเมตร โดยเปรียบเทียบกับสารละลายมาตรฐานวิตามินซี (Ascorbic acid) ที่ทราบค่าความเข้มข้น

การคำนวณหาปริมาณของ TAS

$$\text{Antioxidant activity (\%)} = \frac{OD_{\text{blank}} - OD_{\text{test}}}{OD_{\text{blank}}} \times 100$$

วิธีวิเคราะห์สารตัวอย่างพลาสมา

1. การวิเคราะห์ระดับโปรตีนคาร์บอนิล (protein carbonyl) ในสารตัวอย่างพลาสมาโดยวิธี spectrophotometric DNPH assay (61)

หลักการ คือ 2,4-dinitrophenylhydrazine (DNPH) ทำปฏิกิริยากับหมู่ carbonyl ($-C=O$) บนหมู่แขนงข้าง (side chain) ของโปรตีนที่ถูกออกซิไดซ์ แล้วได้ผลิตภัณฑ์ที่เสถียร คือ 2,4-dinitrophenyl (DNP) hydrazone จะเห็นเป็นตะกอนสีเหลืองหรือสีแดง ซึ่งสามารถตรวจสอบได้ที่ความยาวคลื่น 375 นาโนเมตร

วิธีทำ คือ เจือจางพลาสมาด้วย phosphate buffer saline (PBS) 10 เท่า (พลาสมา 10 ไมโครลิตร : PBS 990 ไมโครลิตร) โดยดูดพลาสมา 30 ไมโครลิตร ใส่หลอดขนาด 1.5 มิลลิลิตร ที่มี PBS อยู่ 570 ไมโครลิตร เขย่าให้เข้ากัน นำหลอดไปปั่นเหวี่ยงที่ 10,000 รอบต่อนาที เป็นเวลา 10 นาที แล้วดูดส่วนใสด้านบนปริมาตร 250 ไมโครลิตร ไปใส่ในหลอดใหม่ แล้วเติม DNPH ลงไป 1 มิลลิลิตร ส่วนหลอด blank ของแต่ละตัวอย่างพลาสมา เติม 2N HCl ลงไปแทนพลาสมา แล้วนำทุกหลอดไป incubate ที่อุณหภูมิห้อง ในที่มืด เป็นเวลา 45 นาที โดยเขย่าเป็นระยะๆ ทุกๆ 10 นาที เติม 20% TCA ที่แช่เย็นไว้ ปริมาตร 1.2 มิลลิลิตร ลงไปทุกหลอด วางหลอดไว้บนน้ำแข็ง เป็นเวลา 10 นาที แล้วนำไปปั่นเหวี่ยงที่ 3,000 รอบต่อนาที เป็นเวลา 15 นาที ดูดส่วนใสด้านบนทิ้ง แล้วล้างตะกอนด้วย ethanol : ethyl acetate จำนวน 3 ครั้ง ครั้งละ 2.5 มิลลิลิตร แล้วเติม guanidine hydrochloride (GdmCl) ปริมาตร 1 มิลลิลิตร และนำไป sonicate เป็นเวลา 10 นาที เพื่อละลายตะกอน ถ้าตะกอนละลายไม่หมด ให้นำไปปั่นเหวี่ยง เพื่อตกตะกอน แล้วนำส่วนใสด้านบนไปวัดค่าการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 375 นาโนเมตร (ODtest) โดยใช้ blank ปรับค่าการอ่านเริ่มต้นเป็นศูนย์ ปริมาณของ protein carbonyl ในพลาสมาจะรายงานในหน่วยนาโนโมลต่อมิลลิกรัมของโปรตีน (nmol/mg protein)

การคำนวณหาปริมาณ protein carbonyl

$$\text{Protein carbonyl (nmol/ml)} = \text{OD}_{\text{test}} \times 45.45$$

$$\text{Protein carbonyl (nmol/mg prot)} = \text{protein carbonyl (nmol/ml)} / \text{protein (mg/ml)}$$

2. การวิเคราะห์โปรตีนในพลาสมา โดยวิธี dye binding method (16)

หลักการ คือ สารละลาย Coomassie Brilliant Blue G-250 dye ใน acidic solution (CBB reagent) ซึ่งปกติจะมีค่าการดูดกลืนแสงสูงสุด อยู่ที่ 465 นาโนเมตร โดยเป็นสารสีแดง แต่เมื่อจับกับโปรตีนจะเปลี่ยนค่าการดูดกลืนแสงสูงสุดเป็น 595 นาโนเมตร ให้สารละลายสีฟ้า

วิธีทำ คือ นำพลาสมาไปเจือจางด้วย phosphate buffer saline (PBS) 50 เท่า (พลาสมา 20 ไมโครลิตร : PBS 980 ไมโครลิตร) จากนั้นนำพลาสมาที่เจือจางแล้วปริมาตร 50 ไมโครลิตร ผสมกับ CBB reagent ปริมาตร 2,500 ไมโครลิตร (โดยนำ Coomassie brilliant blue G-250 dye ที่ละลายใน absolute ethanol แล้วมา 3 ส่วน ผสมกับ Orthophosphoric acid solution 2 ส่วน

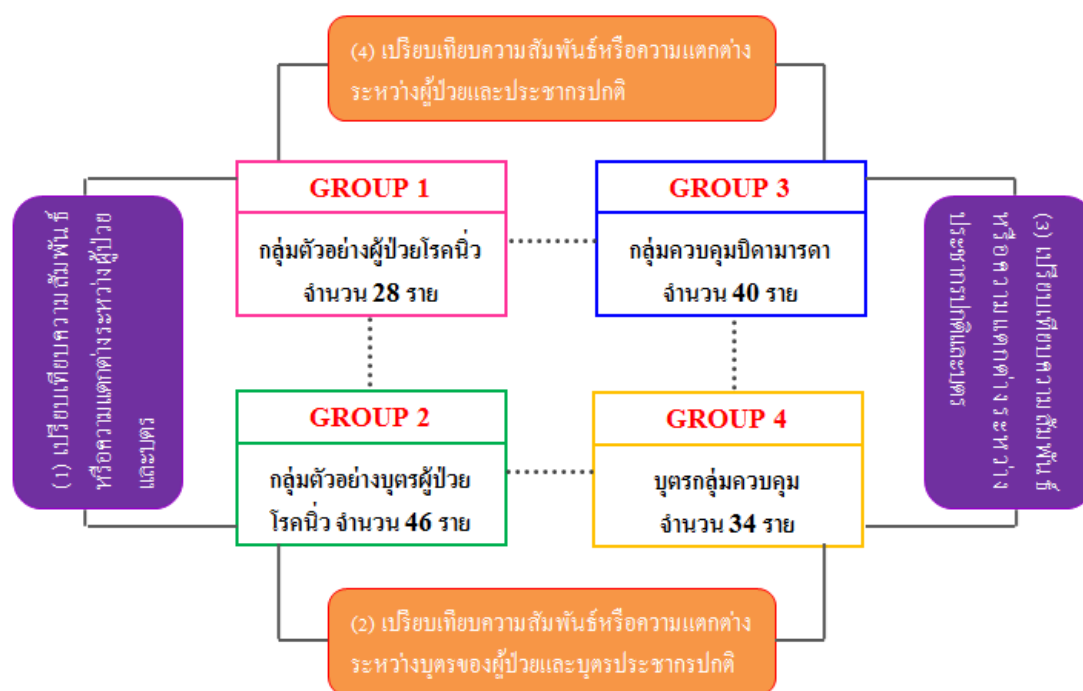
แล้วนำไปกรองผ่านกระดาษกรองเบอร์ 1 จำนวน 2 ครั้ง ก่อน จึงนำไปใช้วัดโปรตีน) แล้วนำไป incubate ที่อุณหภูมิห้อง นาน 5 นาที ก่อนจะนำไปวัดค่าการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 595 นาโนเมตร

การคำนวณหาปริมาณโปรตีน

$$\text{Protein (mg/ml)} = \frac{[\text{concentration of standard} \times \text{OD}_{\text{sample}}]}{\text{OD}_{\text{standard}}}$$

3.5 การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ (statistical analysis)

สถิติเชิงพรรณนาเปรียบเทียบความสัมพันธ์หรือความแตกต่างระหว่างผู้เข้าร่วมโครงการ 4 กลุ่ม (รูปที่ 14) จะสามารถเปรียบเทียบข้อมูลของกลุ่มเข้าร่วมโครงการได้ 4 รูปแบบ ดังนี้



ภาพที่ 14 แสดงกลุ่มผู้เข้าร่วมโครงการและการเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้เข้าร่วมโครงการ

- (1) การเปรียบเทียบความสัมพันธ์หรือความแตกต่างระหว่างผู้ป่วยและบุตร เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองที่ปรากฏในบุตร ซึ่งอาจเป็นผลมาจากการส่งทอดทางพันธุกรรม (Inherited) หรือการใช้ชีวิตในรูปแบบเดียวกัน (Acquired)
- (2) การเปรียบเทียบความสัมพันธ์หรือความแตกต่างระหว่างบุตรของผู้ป่วยและบุตรประชากรปกติ เพื่อเปรียบเทียบความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง ในสมาชิกครอบครัวที่ใกล้ชิด (first-degree relatives) ว่ามีความเสี่ยงแตกต่างกันหรือไม่ อย่างไร

- (3) การเปรียบเทียบความสัมพันธ์หรือความแตกต่างระหว่างประชากรปกติและบุตร เพื่อศึกษาปัจจัยเสี่ยงที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคนิวไทในครอบครัวผู้ป่วยโรคนิวไท
- (4) การเปรียบเทียบความสัมพันธ์หรือความแตกต่างระหว่างผู้ป่วยและประชากรปกติ เพื่อหาปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดโรคนิวไทโดยกระบวนการทางชีวเคมี

ข้อมูลดังกล่าวจะถูกนำเสนอในรูป mean \pm SEM การเปรียบเทียบความแตกต่างทางสถิติจะใช้วิธี unpaired t-test และ paired t-test, การเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างข้อมูลกลุ่มหรือมากกว่ากลุ่มที่แตกต่างกัน จะใช้ One way ANOVA, การเปรียบเทียบหรือหาความสัมพันธ์ระหว่างอายุและตัวแปรอื่น ๆ จะใช้ Pearson's chi-square และ Pearson's correlation ในการคำนวณทางสถิติทั้งหมด ดำเนินการโดยใช้โปรแกรม IBM[®] SPSS[®] Statistics version 16 (SPSS Inc., IBM, NY, USA) โดยพิจารณาให้ค่านัยสำคัญอยู่ที่ $p < 0.05$ และค่า 95% Confidential interval (95%CI) ไม่มีคร่อม 1.0

ปัญหาทางจริยธรรม (ethical consideration)

งานวิจัยนี้ จะขอรับการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน กรมพัฒนาการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก กระทรวงสาธารณสุข (ที่ RLC0029/55) ลงวันที่ 16 พฤษภาคม 2555 กำหนดระยะเวลาดำเนินการ 2 ปี และขอขยายเวลาอีก 1 ปี รวมทั้งสิ้น 3 ปี การดำเนินงานวิจัยปฏิบัติตามเกณฑ์การปฏิบัติการวิจัยที่ดี (Good Clinical Practice-GCP) สิทธิความปลอดภัย และความเป็นอยู่ที่ดีของอาสาสมัครจะได้รับความคุ้มครองตามหลักการแห่งคำประกาศเฮลซิงกิ (Declaration of Helsinki) โครงร่างการวิจัยต้องผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมก่อนเริ่มดำเนินการศึกษา และคณะผู้วิจัยจะปฏิบัติตามหลักจริยธรรมการวิจัยในคนทั้ง 3 ข้อ (1) หลักความเคารพในบุคคล (Respect for person) (2) หลักการให้ประโยชน์ไม่ก่อให้เกิดอันตราย (Beneficence/non-beneficence) และ (3) หลักความยุติธรรม (Justice) โดยจะขอความยินยอมจากอาสาสมัคร โดยอาสาสมัครทุกคนจะได้รับคำชี้แจงถึงประโยชน์ ความเสี่ยงที่อาจเกิดจากการวิจัยอย่างครบถ้วนเป็นที่พอใจและเข้าใจดี อาสาสมัคร มีเวลาเพียงพอในการตัดสินใจให้ความยินยอมเข้าร่วมการศึกษาด้วยความเต็มใจ โดยลงนามในหนังสือแสดงความยินยอมไว้เป็นหลักฐาน

ผู้วิจัยจะเก็บข้อมูลการวิจัยต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับอาสาสมัครไว้เป็นความลับ ในกรณีที่มีการรายงานผลการวิจัย ข้อมูลของอาสาสมัครจะแสดงในรูปของรหัสของการวิจัย โดยที่ไม่สามารถระบุถึงตัวบุคคลหรือสามารถสืบค้นย้อนกลับไปตัวอาสาสมัครได้โดยบุคคลผู้ที่ไม่มีส่วนร่วมในคณะผู้วิจัยชุดนี้

ทุนวิจัย

ผู้วิจัยได้รับทุนวิจัยเพื่อเป็นค่าตอบแทนผู้เข้าร่วมโครงการ และค่าเก็บสารตัวอย่างบางส่วน โครงการวิจัย “ภาวะเสี่ยงต่อการเกิดนิวไททางเดินปัสสาวะและปัจจัยยับยั้งนิวไทในผู้ป่วยภาค

ตะวันออกเฉียงเหนือและบุคคลในครอบครัว” ซึ่งมีหัวหน้าโครงการ คือ อ.ดร.นายแพทย์รัฐสิทธิ์ ดิษยบุตร โดยได้รับทุนวิจัยส่วนหนึ่งจากสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย (สกว.) และอีกส่วนหนึ่งจากกองทุน 90 ปี จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กองทุนรัชดาภิเษกสมโภช รุ่นที่ 21 ครั้งที่ 2/2556 ภาคการศึกษาปลาย ปีการศึกษา 2555 ปีงบประมาณ 2556 เพิ่มเติม เพื่อให้ครอบคลุมค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้นจริง

อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรการในการแก้ไข (obstacles and strategies to solve the problems)

ผู้เข้าร่วมโครงการเก็บปัสสาวะไม่ครบ 24 ชั่วโมง ตามที่กำหนด และในการวัดปริมาณสารต้านอนุมูลอิสระซึ่งมีการเปลี่ยนแปลงได้ง่าย จำเป็นต้องมีขั้นตอนในการเก็บสารตัวอย่างอย่างรวดเร็วและรัดกุม รวมถึงวิเคราะห์ผลภายในระยะเวลาจำกัดเพื่อลดความเปลี่ยนแปลงที่จะเกิดขึ้นให้ได้มากที่สุด

Conflict of interests

ผู้วิจัยและคณะวิจัยทุกคนในโครงการวิจัยนี้ ไม่มีส่วนได้ส่วนเสียในรูปของผลประโยชน์จากผลิตภัณฑ์ใดๆ จากการวิจัยนี้

บทที่ 4

ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

ในการศึกษาครั้งนี้มีประชากรเข้าร่วมโครงการวิจัยทั้งหมด 148 ราย แบ่งออกเป็น 4 กลุ่ม ประชากรดังนี้ กลุ่มที่ 1 คือ ผู้ป่วยโรคไต จำนวน 28 ราย ประกอบด้วยเพศชาย 18 ราย (64.29 %) กลุ่มที่ 2 คือ บุตรของผู้ป่วยโรคไตที่เข้าร่วมโครงการวิจัย จำนวน 46 ราย ประกอบด้วยเพศชาย 21 ราย (45.65 %) กลุ่มที่ 3 คือ กลุ่มควบคุมบิดามารดา จำนวน 40 ราย ประกอบด้วยเพศชาย 20 ราย (50%) และกลุ่มที่ 4 คือ บุตรกลุ่มควบคุม จำนวน 34 ราย ประกอบด้วยเพศชาย 16 ราย (47.06%) ซึ่งผ่านเกณฑ์การพิจารณาเพิ่มเติมว่าเก็บปัสสาวะครบ 24 ชั่วโมง โดยพิจารณาจากการที่มีปริมาณปัสสาวะมากพอ (ไม่น้อยกว่า 0.5 มิลลิลิตร/น้ำหนักตัวเป็นกิโลกรัม/ชั่วโมง หรือประมาณไม่น้อยกว่า 250 มิลลิลิตรในเด็ก และ 500 มิลลิลิตร ในผู้ใหญ่) และปริมาณ creatinine ที่ขับออกมาทางปัสสาวะทั้งวัน โดยเพศชาย ต้องมี urine creatinine ไม่น้อยกว่า 14 มิลลิกรัม/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม/วัน และเพศหญิง ต้องมี urine creatinine ไม่น้อยกว่า 10 มิลลิกรัม/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม/วัน (เพศหญิงมีการขับของครีเอตินินทางปัสสาวะน้อยกว่าเพราะมีสัดส่วนของกล้ามเนื้อน้อยกว่าเพศชาย) ผู้เข้าร่วมโครงการที่มีปริมาณปัสสาวะ และระดับ urine creatinine ต่ำกว่าที่กำหนดร่วมกันจะถูกคัดออกเพื่อลดทอนความผิดพลาดที่เกิดจากการเก็บปัสสาวะไม่ครบ 24 ชั่วโมง

การวินิจฉัยเบื้องต้นจากการวิเคราะห์ปัสสาวะด้วย Urine strip test พบว่า กลุ่มผู้ป่วยโรคไตส่วนหนึ่ง พบ microscopic hematuria คือ มีเลือดในปัสสาวะที่มองเห็นด้วยตาเปล่า จำนวน 6 ราย (21.43%) หรือตรวจด้วย urine strip พบ positive blood ตั้งแต่ 2+ ขึ้นไป จำนวน 10 ราย (35.71%) แต่ในกลุ่มบุตรของผู้ป่วย กลุ่มประชากรปกติและบุตร ไม่มีภาวะ microscopic hematuria

การวิเคราะห์ระดับครีเอตินินที่ขับออกในปัสสาวะ พบว่า ระดับครีเอตินินในกลุ่มผู้ป่วยโรคไตสูงกว่ากลุ่มควบคุมบิดามารดา อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (1678.55 ± 213.82 และ 873.96 ± 56.29 mg/day, $p < 0.001$) ระดับครีเอตินินในปัสสาวะของกลุ่มบุตรของผู้ป่วยโรคไต มีค่าเท่ากับ 928.98 ± 69.34 mg/day ซึ่งมีแนวโน้มสูงกว่าบุตรกลุ่มควบคุมที่มีค่าเท่ากับ 758.96 ± 58.53 mg/day แต่ไม่มีความแตกต่างทางสถิติ ในขณะที่ระดับครีเอตินินในกลุ่มผู้ป่วยโรคไตสูงกว่าบุตรผู้ป่วยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (1678.55 ± 213.82 และ 928.98 ± 69.34 mg/day, $p < 0.001$) แต่ระดับครีเอตินินในประชากรปกติและบุตรกลุ่มควบคุมไม่มีความแตกต่างทางสถิติ

กลุ่มผู้ป่วยโรคไต มีอายุเฉลี่ยเท่ากับ 46 ± 2 ปี (มีช่วงอายุตั้งแต่ 32-69 ปี) กลุ่มบุตรของผู้ป่วยโรคไต มีอายุเฉลี่ยเท่ากับ 19 ± 1 ปี (มีช่วงอายุตั้งแต่ 9-45 ปี) กลุ่มควบคุมบิดามารดา มีอายุเฉลี่ยเท่ากับ 45 ± 1 ปี (มีช่วงอายุตั้งแต่ 26-62 ปี) และบุตรกลุ่มควบคุม มีอายุเฉลี่ยเท่ากับ 20 ± 1 ปี (มีช่วงอายุตั้งแต่ 7-36 ปี) จากผลการทดสอบทางสถิติพบว่า อายุและเพศใกล้เคียงกันระหว่างกลุ่มที่ 1 และกลุ่มที่ 3 เช่นเดียวกับกลุ่มที่ 2 และกลุ่มที่ 4 (gender- and age-matched)

ตารางที่ 8 แสดงข้อมูลพื้นฐานและปัจจัยเสี่ยงทางเมแทบอลิคของกลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษาวิจัย

รายละเอียด	ครอบครัวผู้ป่วยโรคนี้วไต		ครอบครัวประชากรปกติ	
	กลุ่มที่ 1 ผู้ป่วยโรคนี้วไต	กลุ่มที่ 2 บุตรของผู้ป่วย	กลุ่มที่ 3 กลุ่มควบคุมบิดามารดา	กลุ่มที่ 4 บุตรกลุ่มควบคุม
จำนวนประชากร (คน)	28	46	40	34
อายุเฉลี่ย (mean±SEM)	46±2	19±1	45±1	20±1
% เพศชาย	64.29%	45.65%	50.00%	47.06%
Urine volume (L.)	1.78±0.21	0.80±0.06 [§]	1.06±0.08*	0.90±0.09
BMI (kg/m ²)	24.12±0.68	N/A	24.71±0.58	N/A
Urinary components				
Urine pH	6.60±0.17	6.79±0.13	6.05±0.13*	6.39±0.15
Creatinine (mg/day)	1678.55±213.82	928.98±69.34 [§]	873.96±56.29*	758.96±58.53
Protein (mg/day)	436.56±117.88	65.97±6.93 [§]	34.52±5.91*	25.87±3.52 [#]
Calcium (mg/day)	119.87±17.37	59.15±6.24 [§]	96.39±13.01	45.38±5.39 ^{&}
Oxalate (mg/day)	46.13±5.49	14.70±2.53 [§]	12.59±1.84*	22.02±9.87
Sodium (mg/day)	2363.31±256.77	2135.78±169.10	2239.88±170.90	1982.58±140.11
Citrate (mg/day)	74.35±14.69	112.08±11.19 [§]	178.68±25.36*	194.17±26.99 [#]
Magnesium (mg/day)	52.96±8.71	53.44±4.93	62.16±4.46	56.65±4.20
Potassium (mg/day)	987.87±84.93	771.05±50.33 [§]	1102.13±61.49	973.45±77.17 [#]
sGAG (mg/day)	6.27±1.11	24.35±1.53 [§]	46.17±6.33*	43.77±3.96 [#]

ตัวแปรต่างๆ แสดงค่าในรูป mean ± SEM, N/A คือ not available, ค่าทางสถิติแสดงด้วยสัญลักษณ์ ดังนี้ * $p < 0.05$ เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ 1 และกลุ่มที่ 3, [#] $p < 0.05$ เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ 2 และกลุ่มที่ 4, [§] $p < 0.05$ เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ 1 และกลุ่มที่ 2, [&] $p < 0.05$ เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ 3 และ กลุ่มที่ 4

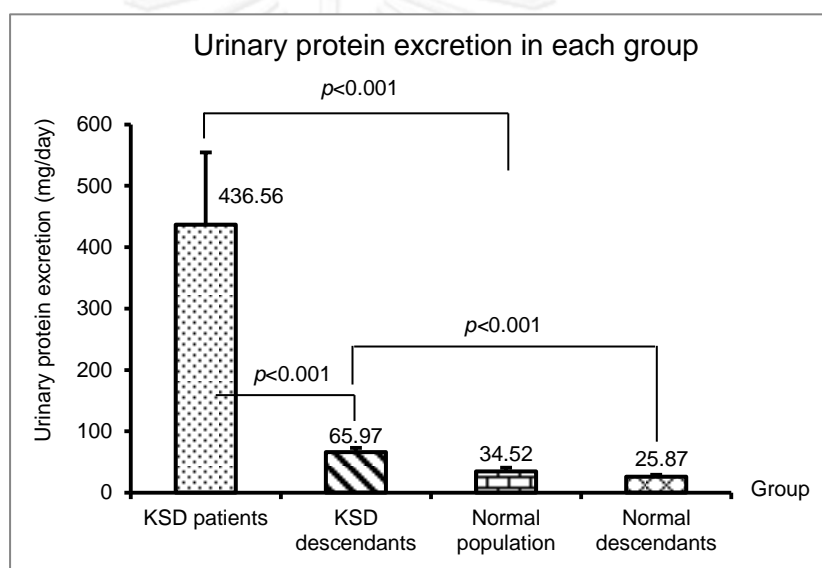
ปริมาณปัสสาวะ 24 ชั่วโมง พบว่า กลุ่มผู้ป่วยโรคนี้วไตมีปริมาณปัสสาวะสูงกว่าประชากรปกติ อย่างมีนัยสำคัญ (1.78±0.21 และ 1.06±0.08 ลิตร, $p = 0.022$) ปริมาณปัสสาวะในบุตรผู้ป่วยโรคนี้วไตและบุตรกลุ่มควบคุม ไม่มีความแตกต่างทางสถิติ (0.80±0.06 และ 0.90±0.09 ลิตร, $p = 0.223$)

นอกจากนี้ค่าดัชนีมวลกาย (BMI) ระหว่างกลุ่มที่ 1 และกลุ่มที่ 3 ไม่แตกต่างกันด้วย โดยกลุ่มผู้ป่วยโรคนี้วไตมีค่าดัชนีมวลกายเฉลี่ยเท่ากับ 24.12±0.68 kg/m² และกลุ่มประชากรปกติ 24.71±0.58 kg/m²

สำหรับค่า pH ของปัสสาวะ พบว่า กลุ่มผู้ป่วยโรคนี้วไตมีค่า pH สูงกว่าประชากรปกติ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (6.60±0.17 และ 6.05±0.13, $p = 0.011$) ค่า pH ของปัสสาวะในบุตรผู้ป่วยโรคนี้วไตและบุตรกลุ่มควบคุม ไม่มีความแตกต่างทางสถิติ (6.79±0.13 และ 6.39±0.15, $p = 0.050$)

กลุ่มผู้ป่วยโรคไตและบุตรมีค่า pH ของปัสสาวะ ไม่แตกต่างกัน เช่นเดียวกับประชากรปกติและบุตรกลุ่มควบคุม

ระดับโปรตีนที่ขับออกในปัสสาวะของผู้ป่วยโรคไตสูงกว่าประชากรปกติ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (436.56 ± 117.88 และ 34.52 ± 5.91 mg/day, $p < 0.001$) เช่นเดียวกับบุตรผู้ป่วยมีระดับโปรตีนที่ขับออกในปัสสาวะสูงกว่าบุตรกลุ่มควบคุม อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (65.97 ± 6.93 และ 25.87 ± 3.52 mg/day, $p < 0.001$) ในขณะที่ผู้ป่วยโรคไต มีระดับโปรตีนในปัสสาวะสูงกว่าบุตรผู้ป่วย อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (436.56 ± 117.88 และ 65.97 ± 6.93 mg/day, $p < 0.001$) แต่ระดับโปรตีนในประชากรปกติและบุตรกลุ่มควบคุม ไม่มีความแตกต่างทางสถิติ (34.52 ± 5.91 และ 25.87 ± 3.52 mg/day, $p = 0.378$) (ภาพที่ 15)



ภาพที่ 15 แสดงระดับโปรตีนที่ขับออกในปัสสาวะของกลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษาวิจัย (แสดงค่าในรูป mean \pm SEM)

ผลการศึกษาดัชนีที่เป็นปัจจัยเสี่ยงทางเมแทบอลิคที่สำคัญต่อการเกิดโรคไต

เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของสารก่อนิวและสารยับยั้งนิวซึ่งเป็นสารชีวโมเลกุลขนาดเล็กที่ขับออกในปัสสาวะ โดยสารก่อนิวที่สำคัญ ได้แก่ แคลเซียม และออกซาเลต ส่วนสารยับยั้งนิวในปัสสาวะ ได้แก่ ซิเตรท โฟแทสเซียม และแมกนีเซียม

การเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยโรคไตกับคนปกติ โดยสารชีวโมเลกุลขนาดเล็กที่ขับออกในปัสสาวะที่จัดเป็นสารก่อนิวที่สำคัญ พบว่ากลุ่มผู้ป่วยโรคไต มีระดับออกซาเลตสูงกว่าประชากรปกติ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (46.13 ± 5.49 และ 12.59 ± 1.84 mg/day, $p < 0.001$) ระดับแคลเซียมในปัสสาวะของผู้ป่วยโรคไตและประชากรปกติ ไม่มีความแตกต่างทางสถิติ

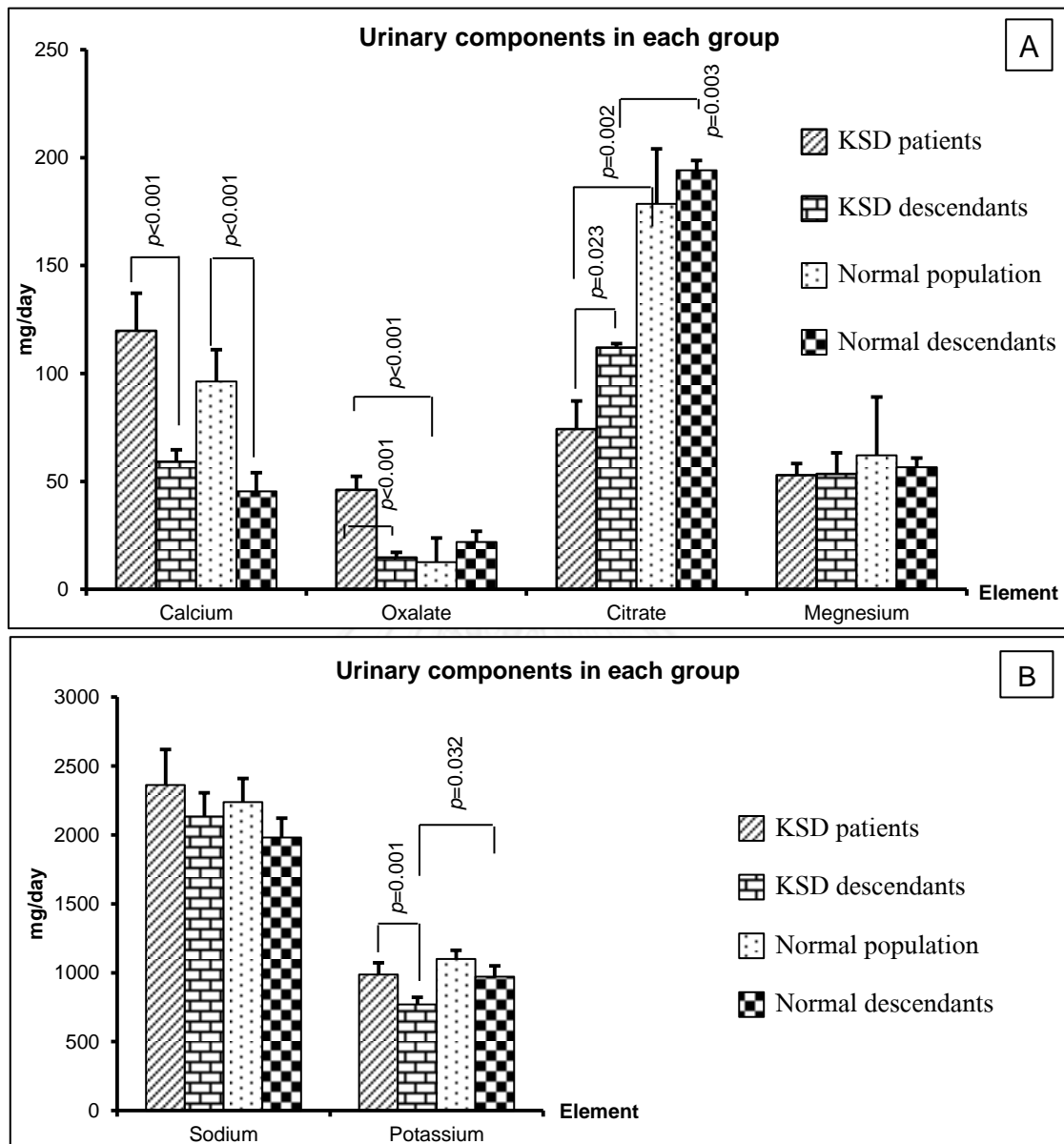
(119.87 ± 17.37 และ 96.39 ± 13.01 mg/day, $p = 0.274$) เช่นเดียวกับระดับโซเดียมในปัสสาวะของผู้ป่วยโรคนี้วไตและประชากรปกติ ไม่มีความแตกต่างทางสถิติ (2363.31 ± 256.77 และ 2239.88 ± 170.90 mg/day, $p = 0.678$)

สำหรับระดับของสารยับยั้งนัวที่สำคัญในปัสสาวะ พบว่ากลุ่มผู้ป่วยโรคนี้วไต มีระดับซีเตรทต่ำกว่าประชากรปกติ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (74.35 ± 14.69 และ 178.68 ± 25.36 mg/day, $p = 0.002$) ระดับโพแทสเซียมในปัสสาวะของผู้ป่วยโรคนี้วไตและประชากรปกติ ไม่มีความแตกต่างทางสถิติ (987.87 ± 84.93 และ 1102.13 ± 61.49 mg/day, $p = 0.268$) และระดับแมกนีเซียมในปัสสาวะของผู้ป่วยโรคนี้วไตและประชากรปกติ ไม่มีความแตกต่างทางสถิติเช่นกัน (52.96 ± 8.71 และ 62.16 ± 4.46 mg/day, $p = 0.312$)

การเปรียบเทียบระหว่างบุตรผู้ป่วยโรคนี้วไตกับบุตรกลุ่มควบคุม สำหรับกลุ่มบุตรผู้ป่วยโรคนี้วไต มีระดับสารก่อเนว ไตแก่ แคลเซียม ออกซาเลตและโซเดียมที่ขับออกในปัสสาวะไม่แตกต่างจากบุตรกลุ่มควบคุม ส่วนระดับสารยับยั้งนัวที่สำคัญในปัสสาวะ พบว่าบุตรผู้ป่วยโรคนี้วไต มีระดับซีเตรทต่ำกว่าบุตรกลุ่มควบคุม อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (112.08 ± 11.19 และ 194.17 ± 26.99 mg/day, $p = 0.003$) ระดับโพแทสเซียมในบุตรผู้ป่วยโรคนี้วไตต่ำกว่าบุตรกลุ่มควบคุม อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (771.05 ± 50.33 และ 973.45 ± 77.17 mg/day, $p < 0.05$) แต่ระดับแมกนีเซียมในบุตรผู้ป่วยโรคนี้วไตและบุตรกลุ่มควบคุม ไม่มีความแตกต่างทางสถิติ (53.44 ± 4.93 และ 56.65 ± 4.20 mg/day, $p = 0.638$)

การเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยโรคนี้วไตกับบุตร โดยกลุ่มผู้ป่วยโรคนี้วไต มีระดับสารก่อเนวที่สำคัญ คือ ระดับออกซาเลตสูงกว่าบุตรผู้ป่วย อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (46.13 ± 5.49 และ 14.70 ± 2.53 mg/day, $p < 0.001$) ระดับแคลเซียมสูงกว่าบุตรผู้ป่วย อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (119.87 ± 17.37 และ 59.15 ± 6.24 mg/day, $p < 0.001$) แต่ระดับโซเดียมในปัสสาวะของผู้ป่วยโรคนี้วไตและบุตร ไม่มีความแตกต่างทางสถิติ (2363.31 ± 256.77 และ 2135.78 ± 169.10 mg/day, $p = 0.133$) ส่วนระดับสารยับยั้งนัวที่สำคัญในปัสสาวะ พบว่าผู้ป่วยโรคนี้วไต มีระดับซีเตรทต่ำกว่าบุตรผู้ป่วย อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (74.35 ± 14.69 และ 112.08 ± 11.19 mg/day, $p = 0.023$) ระดับโพแทสเซียมในกลุ่มผู้ป่วยโรคนี้วไตต่ำกว่าบุตรผู้ป่วย อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (987.87 ± 84.93 และ 771.05 ± 50.33 mg/day, $p = 0.019$) ส่วนระดับแมกนีเซียมกลุ่มผู้ป่วยโรคนี้วไตและบุตร ไม่มีความแตกต่างทางสถิติ (52.96 ± 8.71 และ 53.44 ± 4.93 mg/day, $p = 0.647$)

การเปรียบเทียบระหว่างประชากรปกติกับบุตร พบว่า ประชากรปกติ มีระดับสารก่อเนวที่สำคัญ คือ ระดับแคลเซียมสูงกว่าบุตรควบคุม อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (96.39 ± 13.01 และ 45.38 ± 5.39 mg/day, $p < 0.001$) ระดับออกซาเลตในประชากรปกติและบุตรกลุ่มควบคุม ไม่มีความแตกต่างทางสถิติ (12.59 ± 1.84 และ 22.02 ± 9.87 mg/day, $p = 0.352$) ระดับโซเดียมในประชากรปกติและบุตรกลุ่มควบคุม ไม่มีความแตกต่างทางสถิติ (2239.88 ± 170.90 และ 1982.58 ± 140.11 mg/day, $p = 0.140$) ส่วนระดับสารยับยั้งนัวที่สำคัญในปัสสาวะ พบว่าประชากรปกติ มีระดับซีเตรท โพแทสเซียมและแมกนีเซียม ไม่แตกต่างจากบุตรกลุ่มควบคุม (ภาพที่ 16)



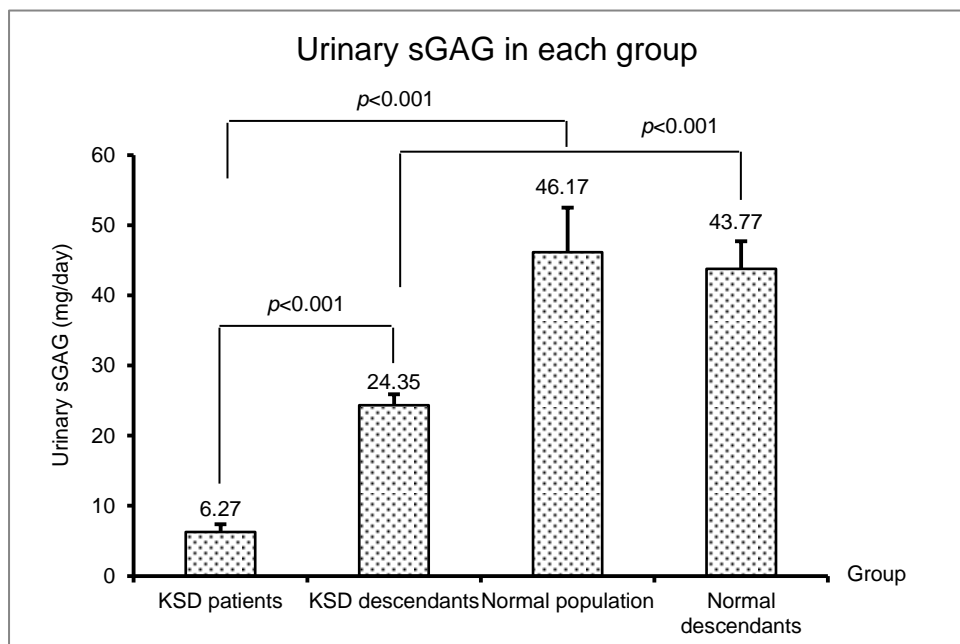
ภาพที่ 16 แสดงระดับของ Urinary components (A) แคลเซียม, ออกซาเลต, ซิเตรท, แมกนีเซียม (B) ระดับโซเดียมและโพแทสเซียม ที่ขับออกในปัสสาวะของกลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษาวิจัย

ผลการศึกษาระดับชีวโมเลกุลขนาดใหญ่ที่เป็นสารยับยั้งการเกิดนิ่วในปัสสาวะ

เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของสารยับยั้งนิ่วซึ่งเป็นสารชีวโมเลกุลขนาดใหญ่ที่ขับออกในปัสสาวะที่สำคัญ คือ sulfated glycosaminoglycans (sGAG)

สำหรับสารชีวโมเลกุลขนาดใหญ่ที่เป็นสารยับยั้งนิ่วที่สำคัญคือ sGAG ที่ขับออกในปัสสาวะของผู้ป่วยโรคนิ่วไตต่ำกว่าประชากรปกติ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (6.27 ± 1.11 และ 46.17 ± 6.33 mg/day, $p < 0.001$) เช่นเดียวกับบุตรของผู้ป่วยโรคนิ่วไตมีระดับ sGAG ต่ำกว่าบุตรกลุ่มควบคุม

อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (24.35 ± 1.53 และ 43.77 ± 3.96 mg/day, $p < 0.001$) ขณะที่ผู้ป่วยโรคนี้วไตมีระดับ sGAG ต่ำกว่าบุตรของผู้ป่วยเองด้วย อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (6.27 ± 1.11 และ 24.35 ± 1.53 mg/day, $p < 0.001$) ส่วนระดับ sGAG ในประชากรปกติและบุตรกลุ่มควบคุม ไม่มีความแตกต่างทางสถิติ (46.17 ± 6.33 และ 43.77 ± 3.96 mg/day, $p = 0.599$) (ภาพที่ 17)



ภาพที่ 17 แสดงระดับ sGAG ในกลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษาวิจัย

ผลการศึกษาระดับความเครียดจากออกซิเดชัน (Oxidative stress)

การศึกษาระดับความเครียดจากออกซิเดชัน (Oxidative stress) จากการวัดระดับ protein carbonyl ในพลาสมา ที่เป็นตัวบ่งชี้ระดับสารอนุมูลอิสระที่ทำปฏิกิริยากับโปรตีน และวัดระดับ Total Antioxidant Status (TAS) ในปัสสาวะ ซึ่งบ่งบอกระดับของสารต้านออกซิเดชันหรือต้านอนุมูลอิสระโดยรวม

ตารางที่ 9 แสดงระดับสารต้านอนุมูลอิสระโดยรวมในปัสสาวะ และระดับโปรตีนคาร์บอนิลเฉลี่ยในพลาสมาของกลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษาวิจัย

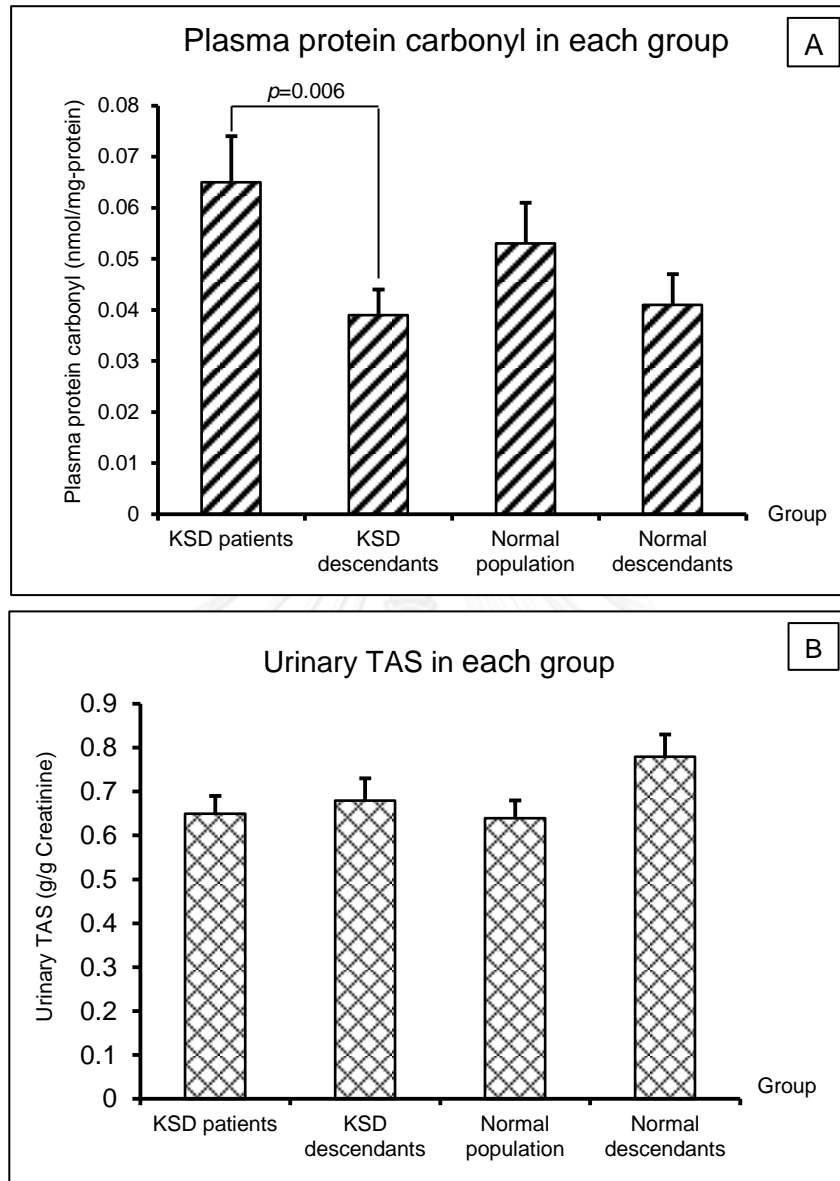
รายละเอียด	ครอบครัวผู้ป่วยโรคหัวใจ		ครอบครัวประชากรปกติ	
	กลุ่มที่ 1 ผู้ป่วยโรคหัวใจ	กลุ่มที่ 2 บุตรของผู้ป่วย	กลุ่มที่ 3 กลุ่มควบคุมบิตามารดา	กลุ่มที่ 4 บุตรกลุ่มควบคุม
Plasma protein carbonyl (nmol/mg-P)	0.065±0.009	0.039±0.005 ^s	0.053±0.008	0.041±0.006
Urinary TAS (g/g creatinine)	0.65±0.04	0.68±0.05	0.64±0.04	0.78±0.05

ตัวแปรต่างๆ แสดงค่าในรูป mean ± SEM, ค่าทางสถิติแสดงด้วยสัญลักษณ์ ดังนี้ ^s $p < 0.05$ เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ 1 และกลุ่มที่ 2
หมายเหตุ หน่วยของสารต้านอนุมูลอิสระโดยรวม (TAS) ในปัสสาวะ คือ กรัม ต่อ กรัมของ creatinine (g/g Creatinine)

หน่วยของ Plasma protein carbonyl คือ นาโนโมลต่อมิลลิกรัมของโปรตีนในพลาสมา (nmol/mg-P)

จากการวิเคราะห์ระดับพลาสมา protein carbonyl พบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยโรคหัวใจ มีแนวโน้มสูงกว่ากลุ่มควบคุมบิตามารดา แต่ไม่มีความแตกต่างทางสถิติ (0.065 ± 0.009 และ 0.053 ± 0.008 nmol/mg-Protein, $p = 0.491$) ในกลุ่มบุตรของผู้ป่วยโรคหัวใจและบุตรกลุ่มควบคุม ไม่มีความแตกต่างทางสถิติ (0.039 ± 0.005 และ 0.041 ± 0.005 nmol/mg-Protein, $p = 0.848$) ในกลุ่มผู้ป่วยโรคหัวใจสูงกว่าบุตร อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (0.065 ± 0.009 และ 0.039 ± 0.005 nmol/mg-Protein, $p = 0.006$) แต่ระดับ protein carbonyl ในประชากรปกติและบุตรกลุ่มควบคุม ไม่มีความแตกต่างทางสถิติ

การวิเคราะห์ระดับ TAS ในปัสสาวะ พบว่า ผู้ป่วยโรคหัวใจและกลุ่มควบคุมบิตามารดา ไม่มีความแตกต่างทางสถิติ (0.65 ± 0.04 และ 0.64 ± 0.05 g/g Creatinine, $p = 0.965$) กลุ่มบุตรของผู้ป่วยโรคหัวใจมีระดับ TAS ที่มีแนวโน้มต่ำกว่าบุตรกลุ่มควบคุม แต่ไม่มีความแตกต่างทางสถิติ เช่นกัน (0.68 ± 0.05 และ 0.78 ± 0.05 g/g Creatinine, $p = 0.667$) และระดับ TAS ของผู้ป่วยโรคหัวใจและบุตรไม่มีความแตกต่างทางสถิติ เช่นเดียวกับประชากรปกติและบุตรกลุ่มควบคุม (ตารางที่ 9, ภาพที่ 18)



ภาพที่ 18 แสดง (A) ระดับโปรตีนคาร์บอนิลเฉลี่ยในพลาสมา (B) ระดับสารต้านอนุมูลอิสระโดยรวมในปัสสาวะ ของกลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษาวิจัย

ผลการศึกษาความชุกของภาวะความผิดปกติทางเมแทบอลิก

การวิเคราะห์ความชุกของภาวะความผิดปกติทางเมแทบอลิกที่สำคัญ ได้แก่ ภาวะซีเตรทในปัสสาวะต่ำ (hypocitraturia) , ภาวะแคลเซียมในปัสสาวะสูง (hypercalciuria) และภาวะออกซาเลตในปัสสาวะสูง (hyperoxaluria) ในแต่ละกลุ่ม โดยมีเกณฑ์ในการพิจารณา ดังนี้ ภาวะซีเตรทในปัสสาวะต่ำ มีการขับซีเตรทออกมาในปัสสาวะของประชากรไทยทั้งเด็กและผู้ใหญ่ต่ำกว่า 200 มิลลิกรัมต่อวัน ภาวะแคลเซียมในปัสสาวะสูง มีการขับแคลเซียมออกมาในปัสสาวะของผู้ใหญ่มากกว่า 200 มิลลิกรัมต่อวัน ส่วนในเด็กมากกว่า 4 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน และภาวะออกซาเลตในปัสสาวะสูง มีการขับออกซาเลตออกมาในปัสสาวะของผู้ใหญ่มากกว่า 40 มิลลิกรัมต่อวัน และในเด็กมากกว่า 50 มิลลิกรัมต่อ 1.73 m² ต่อวัน พบว่าความผิดปกติเหล่านี้เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยโรคนี้ไต

ตารางที่ 10 แสดงความชุกของภาวะความผิดปกติทางเมแทบอลิกที่พบในประชากรศึกษาแต่ละกลุ่ม

รายละเอียด	ครอบครัวผู้ป่วยโรคนี้ไต		ครอบครัวประชากรปกติ	
	กลุ่มที่ 1 ผู้ป่วยโรคนี้ไต	กลุ่มที่ 2 บุตรของผู้ป่วย	กลุ่มที่ 3 กลุ่มควบคุมบิดามารดา	กลุ่มที่ 4 บุตรกลุ่มควบคุม
Hypocitraturia (%)	92.9%	89.1%	70.0%*	64.7%#
Hypercalciuria (%)	21.4%	0.0% [§]	10.0%*	0.0% [§]
Hyperoxaluria (%)	53.6%	10.9% [§]	2.5%*	2.9%#

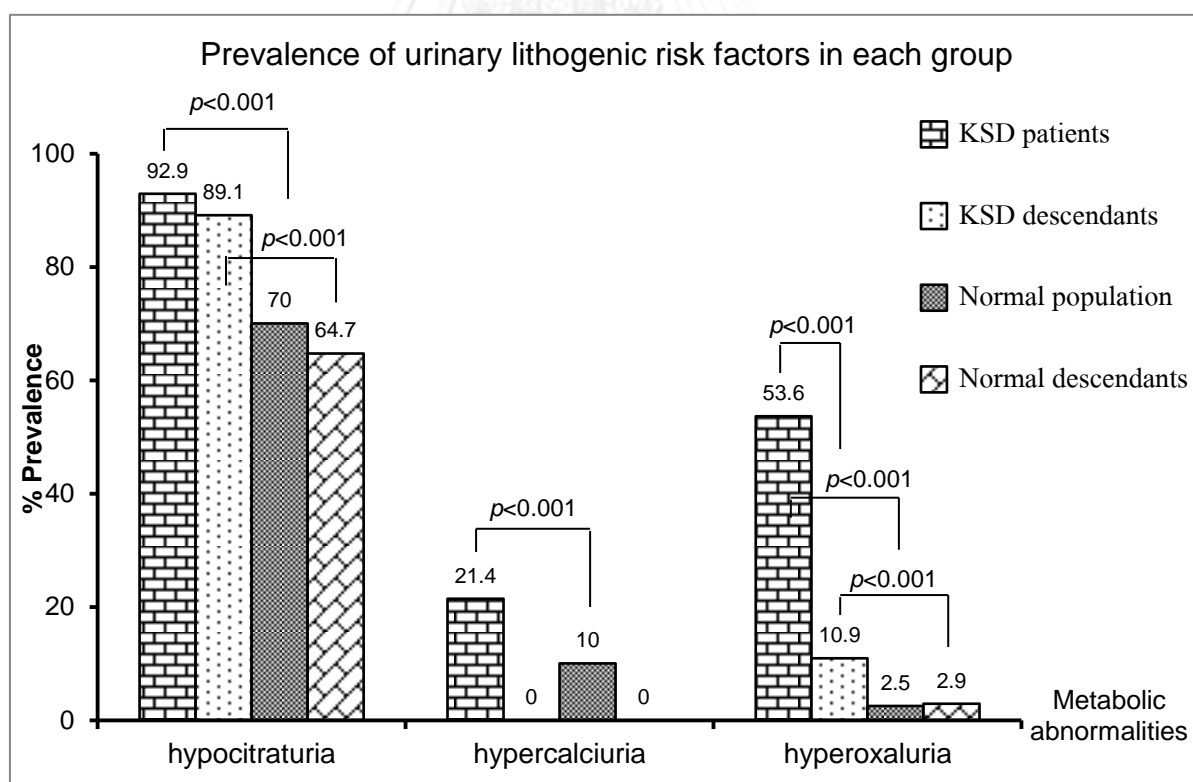
ค่าทางสถิติแทนด้วยสัญลักษณ์ ดังนี้ * $p < 0.05$ เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ 1 และกลุ่มที่ 3, # $p < 0.05$ เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ 2 และกลุ่มที่ 4, [§] $p < 0.05$ เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ 1 และกลุ่มที่ 2, [§] $p < 0.05$ เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ 3 และกลุ่มที่ 4

ความชุกของภาวะซีเตรทในปัสสาวะต่ำ ในกลุ่มผู้ป่วยโรคนี้ไตสูงกว่าประชากรปกติ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (92.9% และ 70.0%, $p < 0.001$) เช่นเดียวกัน บุตรของผู้ป่วยพบภาวะซีเตรทในปัสสาวะต่ำสูงกว่าบุตรกลุ่มควบคุม อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (89.1% และ 64.7%, $p < 0.001$) ขณะที่ภาวะนี้ไม่มีความแตกต่างระหว่างกลุ่มผู้ป่วยและบุตรของผู้ป่วย เช่นเดียวกับประชากรปกติและบุตรกลุ่มควบคุม

นอกจากนี้ ความชุกของภาวะแคลเซียมในปัสสาวะสูง พบว่า กลุ่มผู้ป่วยโรคนี้ไตสูงกว่าประชากรปกติ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (21.4% และ 10.0%, $p < 0.001$) แต่ไม่พบภาวะนี้ในกลุ่มบุตรทั้งสองกลุ่ม สามารถอธิบายได้ว่า พบแคลเซียมในปัสสาวะสูงในกลุ่มผู้ใหญ่ที่เป็นนี้วและผู้ที่มีสุขภาพดี

ตารางที่ 11 แสดงการจำแนกอาสาสมัครตามระดับซีเทรตในปัสสาวะ

ระดับซีเทรต (มิลลิกรัมต่อวัน)	ระดับซีเทรตต่ำกว่า 200 มิลลิกรัมต่อวัน			
	กลุ่มที่ 1 ผู้ป่วยโรคนิ่วไต ความถี่ (%)	กลุ่มที่ 2 บุตรของผู้ป่วย ความถี่ (%)	กลุ่มที่ 3 กลุ่มควบคุมบิดามารดา ความถี่ (%)	กลุ่มที่ 4 บุตรกลุ่มควบคุม ความถี่ (%)
>200	2 (7.14)	5 (10.87)	12 (30.00)	12 (35.30)
160-199	0	7 (15.22)	3 (7.50)	2 (5.88)
130-159	1 (3.57)	5 (10.87)	2 (5.00)	6 (17.65)
100-129	2 (7.14)	7 (15.22)	9 (22.50)	2 (5.88)
70-99	5 (17.86)	5 (10.87)	6 (15.00)	3 (8.82)
40-69	6 (21.43)	8 (17.39)	6 (15.00)	6 (17.65)
10-39	12 (42.86)	9 (19.56)	2 (5.00)	3 (8.82)
รวม	28 (100.00)	46 (100.00)	28 (100.00)	22 (100.00)



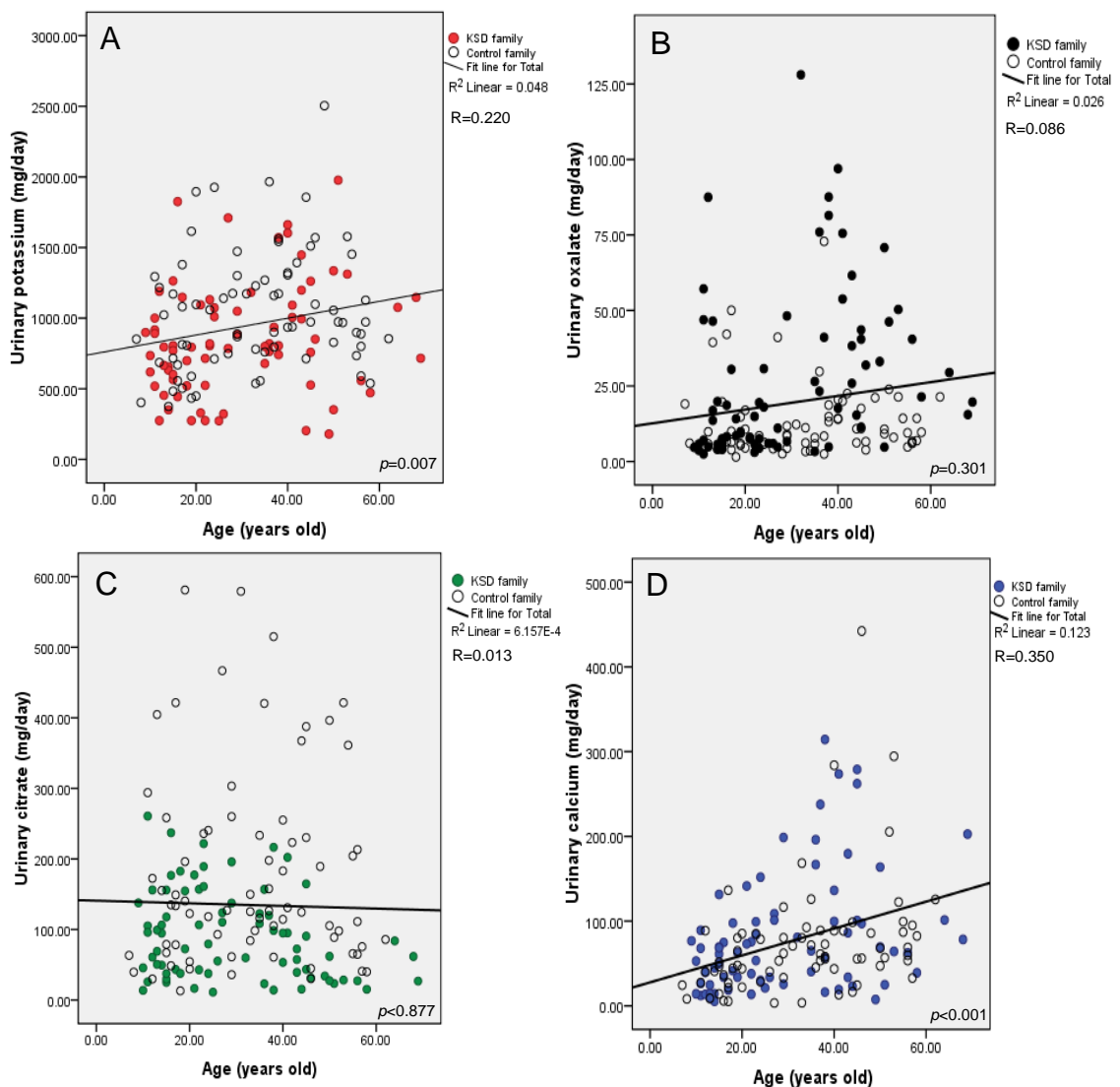
ภาพที่ 19 แสดงความชุกของภาวะซีเทรตในปัสสาวะต่ำ, แคลเซียมในปัสสาวะสูง และออกซาเลตในปัสสาวะสูงของประชากรศึกษาแต่ละกลุ่ม

ความชุกของภาวะออกซาลेटในปัสสาวะสูง พบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยโรคนี้ไตสูงกว่าประชากรปกติ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (53.6% และ 2.5%, $p < 0.001$) เช่นเดียวกัน บุตรของผู้ป่วยพบภาวะออกซาลेटในปัสสาวะสูงมากกว่าบุตรกลุ่มควบคุม อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (10.9% และ 2.9%, $p < 0.001$) ในขณะที่ผู้ป่วยโรคนี้ไตพบภาวะนี้สูงกว่าบุตรผู้ป่วย อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (53.6% และ 10.9%, $p < 0.001$) แต่ภาวะนี้ไม่มีความแตกต่างระหว่างประชากรปกติและบุตรกลุ่มควบคุม (ตารางที่ 10, ภาพที่ 19)



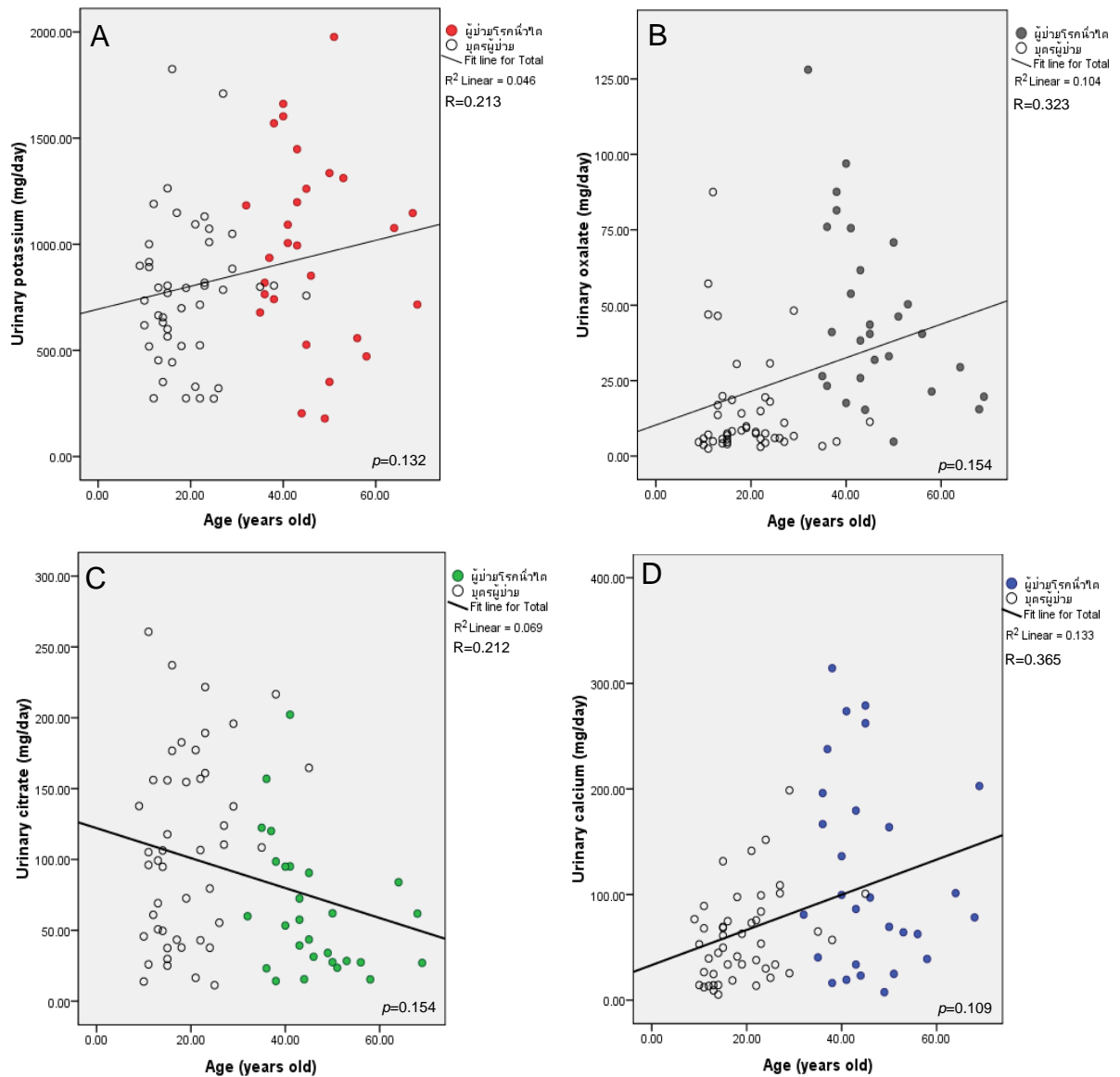
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

จากสมมติฐานของคณะผู้วิจัย ที่คิดว่าโรคนิวไตอาจเป็นโรคที่เกิดจากความเสื่อมของร่างกาย จึงทำการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างอายุและตัวแปรต่างๆ ของแร่ธาตุในปัสสาวะในประชากร ตัวอย่าง โดยใช้ Pearson's correlation พบว่าอายุมีความสัมพันธ์ต่อการขับสารยับยั้งนี้ว คือ โพแทสเซียม ออกมาในปัสสาวะอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.007$) และอายุมีความสัมพันธ์ต่อการขับสารก่อนี้ว คือ แคลเซียมออกมาในปัสสาวะอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน ($p < 0.001$) แต่ไม่มีความสัมพันธ์ต่อการขับออกซาเลต ($p = 0.301$) และซีเตรท ($p = 0.877$) ภาพที่ 20



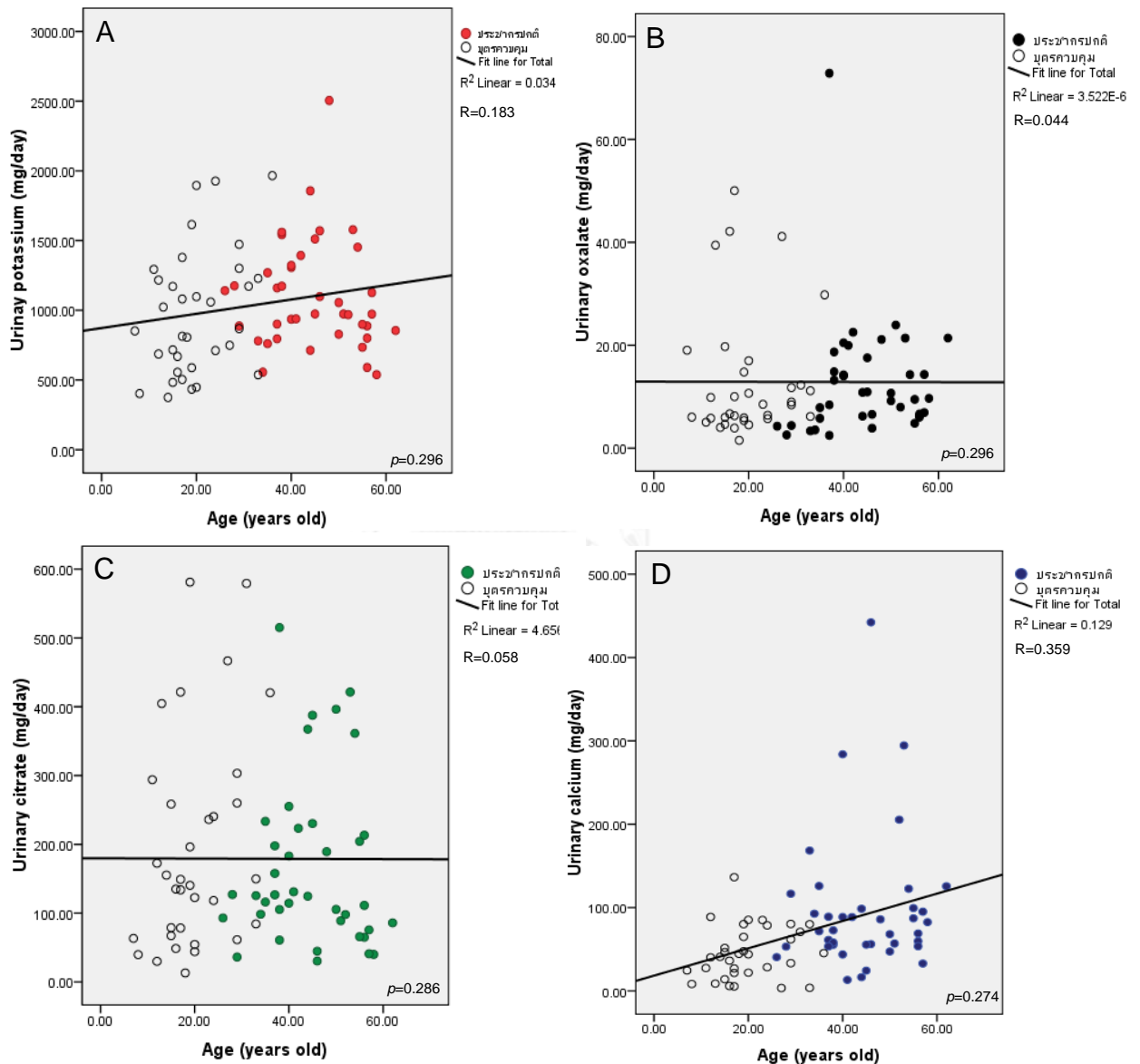
ภาพที่ 20 แสดงการกระจายของอายุและไอออนในปัสสาวะ โดย (A) แสดงความสัมพันธ์ระหว่างอายุกับโพแทสเซียม (B) ออกซาเลต (C) ซีเตรท และ (D) แคลเซียม โดยอายุมีความสัมพันธ์ต่อการการขับโพแทสเซียมและแคลเซียมออกมาในปัสสาวะ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.007$ และ $p < 0.001$ ตามลำดับ) แต่ไม่พบความสัมพันธ์ต่อการขับออกซาเลต ($p = 0.301$) และซีเตรท ($p = 0.877$)

เมื่อพิจารณาความสัมพันธ์ระหว่างอายุกับการขับแร่ธาตุต่างๆ ในปัสสาวะในแต่ละกลุ่ม (subgroup-analysis) พบว่าระหว่างผู้ป่วยโรคนี้ไตและบุตร ไม่มีความสัมพันธ์ระหว่างอายุและการขับโพแทสเซียม ($p = 0.132$), ออกซาเลต ($p = 0.154$), ซิเตรท ($p = 0.154$), หรือแคลเซียม ($p = 0.109$) ในปัสสาวะ คาดว่าการขับของแร่ธาตุต่างๆ ในปัสสาวะเหล่านี้ ไม่ได้ขึ้นอยู่กับอายุ ภาพที่ 21



ภาพที่ 21 แสดงการกระจายของอายุและไอออนในปัสสาวะระหว่างผู้ป่วยโรคนี้ไตและบุตร โดย (A) แสดงความสัมพันธ์ระหว่างอายุกับโพแทสเซียม (B) ออกซาเลต (C) ซิเตรท และ (D) แคลเซียม พบว่าอายุไม่มีความสัมพันธ์ทางสถิติกับระดับของโพแทสเซียม ออกซาเลต ซิเตรทและแคลเซียมในปัสสาวะ ($p = 0.132$, 0.154 , 0.154 และ 0.109 ตามลำดับ)

การวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างอายุและตัวแปรต่างๆ ของแร่ธาตุในปัสสาวะระหว่างประชากรปกติและบุตรกลุ่มควบคุม พบว่าไม่มีความสัมพันธ์ระหว่างอายุและการขับโพแทสเซียม ($p = 0.296$), ออกซาเลต ($p = 0.296$), ซิเตรท ($p = 0.286$), หรือแคลเซียม ($p = 0.274$) ในปัสสาวะ คาดว่าการขับของแร่ธาตุต่างๆ ในปัสสาวะเหล่านี้ ไม่ได้ขึ้นอยู่กับอายุ (ภาพที่ 22)



ภาพที่ 22 แสดงการกระจายของอายุและไอออนในปัสสาวะระหว่างประชากรปกติและบุตรกลุ่มควบคุม โดย (A) แสดงความสัมพันธ์ระหว่างอายุกับโพแทสเซียม (B) ออกซาเลต (C) ซิเตรท และ (D) แคลเซียม พบว่าอายุไม่มีความสัมพันธ์ทางสถิติกับระดับของโพแทสเซียม ออกซาเลต ซิเตรทและแคลเซียมในปัสสาวะ ($p = 0.296, 0.296, 0.286$ และ 0.274 ตามลำดับ)

บทที่ 5

สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

สรุปผลการวิจัย

การศึกษาครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อการเปรียบเทียบปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคไตระหว่างบุตรของผู้ป่วยโรคไต บุตรของคนปกติ และบิดามารดา ซึ่งมีผลการศึกษาดังนี้

การเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยโรคไตและคนปกติ

ผู้ป่วยโรคไต มีค่า pH ของปัสสาวะ ระดับโปรตีน และระดับออกซาเลตในปัสสาวะสูงกว่าประชากรปกติ แต่มีระดับสารยั้งนี้ว คือ ซิเตรทและ sGAG ในปัสสาวะ ต่ำกว่าประชากรปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การเปรียบเทียบระหว่างบุตรของผู้ป่วยโรคไตและบุตรปกติ

บุตรของผู้ป่วยมีระดับโปรตีนในปัสสาวะสูง และมีระดับซิเตรท โฟสเฟตเซียม และ sGAG ต่ำกว่าบุตรปกติ

การเปรียบเทียบระหว่างบุตรของผู้ป่วยและผู้ป่วยโรคไต

บุตรของผู้ป่วยมีภาวะ proteinuria, hypocitraturia ที่มีความรุนแรงของความผิดปกติน้อยกว่าบิดามารดา มีความชุกของภาวะ hypercalciuria และ hyperoxaluria น้อยกว่ากลุ่มผู้ป่วย แต่พบระดับโฟสเฟตเซียมในปัสสาวะต่ำกว่าผู้ป่วย นอกจากนี้ ยังพบระดับ plasma protein carbonyl ต่ำกว่าผู้ป่วยเช่นกัน และยังพบว่าบุตรของผู้ป่วยมีระดับ sGAG ในปัสสาวะสูงกว่าผู้ป่วยโรคไต

การเปรียบเทียบระหว่างประชากรและบุตรปกติ

ประชากรปกติ มีระดับแคลเซียมในปัสสาวะสูงกว่าบุตรอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การอภิปรายผล

ก้อนนี้ว ประกอบด้วย โปรตีน 65%, น้ำตาลที่ไม่มีหมู่อะมิโน (non-amino sugars) 9%, กลูโคซามีน (glucosamine) 5%, น้ำ 10% และสารประกอบอินทรีย์ต่างๆ (organic) 12% (Boyce, 1989) โปรตีนที่เป็นองค์ประกอบของเนื้อเยื่อฐาน (matrix substance) คือ โปรตีนแทมฮอสฟอล (Tamm-Horsfall protein), เนฟโฟคัลซิน (nephrocalcin), γ -carboxyglutamic acid, อัลบลูมิน, ไกลโคสะมิโนไกลัยแคน, คาร์โบไฮเดรต และมิวโคโปรตีน (Hess et al, 1996) โดยโปรตีนเหล่านี้มีคุณสมบัติในการเป็นทั้งตัวส่งเสริมและยับยั้งการเกิดนี้ว แต่ยังไม่ทราบกลไกที่แน่ชัด

จากผลของงานวิจัย Akcay และคณะ ในเด็กพบว่าการขับ GAGs ในปัสสาวะมากกว่าผู้ใหญ่ปกติ (23) สำหรับงานวิจัยนี้พบว่า sGAG ในผู้ป่วยโรคไตมีระดับต่ำกว่าปกติ สำหรับ sGAG ในบุตรผู้ป่วยต่ำกว่าบุตรกลุ่มควบคุม แต่ยังคงสูงกว่าผู้ป่วยโรคไต (ตารางที่ 8) สำหรับงานวิจัยนี้ที่พบว่าระดับ GAGs ลดลงในผู้ป่วยโรคไตนี้วคล้ายกับการศึกษาของ Seema และคณะ (2556) (62)

พบว่า ในคนที่เป็นนีวมีความเข้มข้นของ GAGs ในปัสสาวะต่ำกว่าคนปกติ ขณะที่ระดับแคลเซียม ออกซาเลต กรดยูริก มีปริมาณสูงในคนที่เป็นนีว และการศึกษาของ Gianotti และคณะพบว่า ความเข้มข้นของ GAGs ในปัสสาวะ 2 ชั่วโมงและ 24 ชั่วโมง ในแง่ของความเข้มข้น คนที่เป็นนีวจะมีความเข้มข้นของ GAGs น้อยกว่าคนปกติอย่างมีนัยสำคัญ(63) แต่ยังไม่มียางานค่าของระดับ sGAG ในปัสสาวะในบุตรของผู้ป่วยโรคนีวที่ยังไม่เป็นนีว หรือไม่มีการเปรียบเทียบกับบุตรปกติมาก่อน

เป็นที่ทราบดีว่าปัสสาวะประกอบด้วย ไอออน โกลโคโปรตีน และ GAGs ที่สามารถยับยั้งกระบวนการก่อผลึกนีว และสามารถป้องกันไตจากความเสียหายทางเมแทบอลิกได้ โดย GAGs จะมีการขับออกมามากที่สุดในตอนเช้า และขับออกมาน้อยในตอนกลางคืน(62) และระดับของ GAGs ในเพศชายและเพศหญิงไม่แตกต่างกัน อีกทั้ง GAGs ยังเป็นองค์ประกอบสำคัญที่พบอยู่ด้านนอกของเซลล์ทุกชนิดอีกด้วย โดยเฉพาะ GAGs ที่อยู่ตามผิวด้านนอกของเซลล์บุท่อไต คาดว่ามีคุณสมบัติในการป้องกันไม่ให้สิ่งต่างๆ มายึดเกาะ เช่น หลอดฝอยไตหรือท่อทางเดินปัสสาวะจะป้องกันแบคทีเรีย หรือผลึกนีวมาเกาะ ทำให้ไม่ติดเชื้อ หรือเกิดนีวได้ง่าย

ชนิดของ GAGs ที่พบมากที่สุดในการศึกษา คือ Chondroitin Sulfate (CS) ส่งผลให้เด็กมีโอกาสเป็นนีวได้น้อยกว่าผู้ใหญ่ และระดับ GAGs จะลดลงตามช่วงอายุที่เพิ่มขึ้นด้วย (24) GAGs ในปัสสาวะมีประจุลบจำนวนมาก จากหมู่ซัลเฟต (HSO_4^-) และหมู่คาร์บอกซิล (COO^-) จะไปปกคลุมพื้นผิวของผลึกไว้ โดย GAGs ที่มีประจุลบไปจับกับผลึก CaOx ทำให้พื้นผิวของผลึกที่ sGAG ไปจับมีประจุเป็นลบ ส่งผลให้ผลึกไปจับกับเซลล์บุผิวท่อไตไม่ได้ เพราะมีประจุเหมือนกัน จึงผลักกัน แล้วขับออกทางปัสสาวะ เป็นการลดระดับแคลเซียมอิสระในระบบ จึงสามารถยับยั้งการเกิดผลึกแคลเซียมออกซาเลต (CaOx) และแคลเซียมฟอสเฟต (CaP) ได้ หลายการศึกษาสนับสนุนว่า GAGs สามารถยับยั้งการโตและการเกาะกลุ่มกันของผลึกแคลเซียมออกซาเลตในหลอดทดลองได้ (64)

ผลการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยโรคนีวไต (กลุ่มที่ 1) และประชากรปกติ (กลุ่มที่ 3) พบว่า ผู้ป่วยโรคนีวไต มีค่า pH ในปัสสาวะ ระดับโปรตีน และระดับออกซาเลตในปัสสาวะสูงกว่าประชากรปกติ แต่มีระดับสารยับยั้งนีว คือ ซิเตรทและ sGAG ในปัสสาวะต่ำกว่าประชากรปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สิ่งที่พบนี้คล้ายกับการศึกษาของคณะผู้วิจัยและนักวิทยาศาสตร์ท่านอื่นก่อนหน้า (62, 65) ยกเว้นเพียง ในการศึกษาที่ ไม่พบภาวะแคลเซียมในปัสสาวะสูง และ urinary TAS ในปัสสาวะต่ำในกลุ่มผู้ป่วยโรคนีวไตเหมือนเช่นในการศึกษาอื่น การไม่พบความแตกต่างของระดับแคลเซียมในปัสสาวะระหว่างผู้ป่วยและประชากรปกติ คณะผู้วิจัยเชื่อว่าระดับแคลเซียมในปัสสาวะของผู้ป่วยโรคนีวชาวไทยน่าจะแตกต่างไปจากคนปกติจริง โดยจะเห็นได้จากภาวะ hypercalciuria เป็นภาวะที่ไม่พบบ่อยนักในผู้ป่วยโรคนีวชาวไทย (พบได้ไม่ถึงร้อยละ 10 ในผู้ป่วยโรคนีว จากการศึกษาของคณะผู้วิจัยทั้งก่อนหน้าและในฉบับนี้) (19) แตกต่างจากการศึกษาในประเทศยุโรปและอเมริกาที่พบภาวะ hypercalciuria สูงถึงร้อยละ 45-50 ของผู้ป่วย(66-68) เป็นหลักฐานที่บ่งชี้ว่า สาเหตุของการเกิดโรคนีวในผู้ป่วยชาวไทยมีความแตกต่างไปจากชาวตะวันตกบางประการ

เช่นกัน คาดว่าเป็นผลมาจาก GAGs ซึ่งจัดเป็นองค์ประกอบในก้อนนีว เมื่อผู้ป่วยผ่าตัดเอาเนื้องอกออกไปแล้วจึงทำให้ระดับ GAGs ในปัสสาวะของกลุ่มผู้ป่วยโรคนีวไตมีระดับที่ต่ำกว่ากลุ่มอื่นๆ ได้ (17) ซึ่งคล้ายคลึงกับของ Suzuki และคณะ เมื่อชักนำให้เกิดแคลเซียมออกซาเลตในปัสสาวะ จะมีเพียง

GAGs บางชนิดเท่านั้นที่สามารถเข้าไปในโครงสร้างของผลึกได้(52) และผลจากการศึกษาในหลอดทดลอง พบว่าที่ pH เท่ากับ 7.0 GAGs มีประจุลบจากหมู่ซัลเฟต (HSO_4^{2-}) และหมู่คาร์บอกซิล (COO^-) สามารถไปจับกับแคลเซียมด้วยอิเล็กโทรสแตติก อธิบายได้ 2 กลไก ดังนี้ 1) แคลเซียมจับกับ GAG ที่ ตำแหน่ง CO_3^{2-} 2) แคลเซียมไปจับกับ GAGs ที่ตำแหน่งหมู่คาร์บอกซิลิก (COO^-) และหมู่ซัลเฟต (HSO_4^{2-})(17) จึงทำให้แคลเซียมอิสระในระบบลดลง ดังนั้น GAGs จึงมีคุณสมบัติทั้งเป็นองค์ประกอบของผลึกนิวและทำให้แคลเซียมอิสระลดลง โดยขึ้นอยู่กับ GAGs ในระบบ ยกตัวอย่างการทำงานของ Chondroitin Sulfate (CS) ซึ่งเป็น sGAG ชนิดหนึ่ง พบว่า ถ้ามี CS ในระบบน้อย แคลเซียมอิสระจะไปจับกับ CS ที่ตำแหน่งหมู่คาร์บอกซิลิก(COO^-) หรือหมู่ซัลเฟต (HSO_4^{2-}) ส่งผลให้ความเข้มข้นของแคลเซียมในระบบเพิ่มขึ้น จึงไปจับกับ CO_3^{2-} เกิดเป็นผลึกแคลเซียมคาร์บอเนต (CaCO_3) หรือถ้าแคลเซียมอิสระไปรวมตัวกับออกซาเลตไอออน (Ox^{2-}) กลายเป็นผลึกแคลเซียมออกซาเลต (CaOx) ได้ แสดงให้เห็นว่า GAGs มีบทบาทสำคัญต่อการโตของผลึกแคลเซียมคาร์บอเนต

นอกจากนี้การให้หนูทดลองกิน cartilage proteoglycan ส่งผลให้ความเข้มข้นของซัลเฟตในซีรัมเพิ่มขึ้น จึงมีการสังเคราะห์ GAGs เพิ่มขึ้นด้วย และคนที่รับประทานอาหาร high protein ที่มีกรดอะมิโนเมไธโอนีน (Methionine) และซิสเตอีน (cysteine) ซึ่งมีซัลเฟอร์ (S) เป็นองค์ประกอบ ทำให้มีการขับซัลเฟตในปัสสาวะมากกว่าคนที่รับประทาน low protein ดังนั้นในคนที่ปัสสาวะมีระดับ sGAG ต่ำ เพราะ อาจจะมีสาเหตุมาจากการรับประทานอาหารโปรตีนต่ำ ทำให้มีระดับซัลเฟตน้อย ส่งผลให้มีการสังเคราะห์ GAGs ลดลง จึงมีระดับ GAGs ในปัสสาวะน้อยด้วย นอกจากนี้ในคนที่ปัสสาวะมีระดับของ GAGs ในเนื้อเยื่อเซลล์หลอดฝอยไตหรือเนื้อไต (tubular basement membrane และ globular basement membrane) ที่มีปริมาณลดลง อาจเป็นเพราะเอนไซม์ในเซลล์เม็ดเลือดขาวจะไปย่อยสลาย GAGs ที่ต่ออยู่กับโปรตีนโกลบูลิน แคน ส่งผลให้โครงสร้างและประจุของโปรตีนโกลบูลินนั้นเสียไป หรือสัดส่วนของ GAGs ชนิดต่างๆ เปลี่ยนแปลงไป ปริมาณ GAGs จึงลดลงในผู้ป่วยได้ จึงควรแนะนำให้ผู้ป่วยและบุตรควรเพิ่มการบริโภคอาหารที่อุดมไปด้วย sGAG เช่น อาหารที่ทำมาจากเอ็นหรือกระดูกอ่อนของสัตว์ หรืออาหารกลุ่มโปรตีนที่มีกรดอะมิโนเมไธโอนีนและซิสเตอีนในระดับที่เหมาะสม พบว่าทั้งเมไธโอนีนและซิสเตอีนเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันได้ซัลเฟต และซัลเฟตจะนำไปใช้สร้าง 3'-Phosphoadenosine 5'-phosphosulfate หรือ PAPS เมื่อมีการเติมหมู่ซัลเฟต (sulfation) ก็จะมีการสังเคราะห์ GAGs ออกมา

ภาวะซีเตรทในปัสสาวะต่ำและออกซาเลตในปัสสาวะสูงเป็นความผิดปกติทางเมแทบอลิกที่พบบ่อยในผู้ป่วยโรคนิ่วชาวไทย เช่นเดียวกับที่พบในรายงานของชาวเอเชียชาติอื่นๆ เช่น ชาวดิอาร์เบีย มาเลเซีย(69) และญี่ปุ่น(70) ดังที่ได้บรรยายไปก่อนหน้านี้แล้ว โดยภาวะซีเตรทในปัสสาวะต่ำ อาจเกิดจากความทำงานเพิ่มขึ้นของยีนที่ควบคุมการขนส่งซีเตรท คือ sodium-dicarboxylate cotransporter type 1 (NaDC-1) ภาวะที่ทำให้ NaDC-1 ทำงานมากขึ้น มีสาเหตุมาจากการได้รับซีเตรทจากอาหารไม่เพียงพอ สภาวะที่เป็นกรดในเซลล์ ภาวะพร่องโพแทสเซียม (55, 71, 72) ภาวะอดอาหาร ท้องร่วงเรื้อรัง หรือได้รับยาขับปัสสาวะและอาจเป็นผลมาจากความเสี่ยงทางพันธุกรรม โดยอัลลีล B จาก polymorphism ของยีน *NaDC-1* สัมพันธ์กับการลดลงของการขับซีเตรทออกทางปัสสาวะ และนำไปสู่การเกิดเป็นนิ่วซ้ำได้ (73, 74) ทำให้การขนส่งซีเตรทเข้าเซลล์ร่วมกับ Na^+ ในรูป citrate²⁻ มากขึ้น จึงมีการขับซีเตรทออกมากในปัสสาวะน้อยลง (41, 75)

นอกจากนี้ยังพบว่าความหลากหลายของยีน Vitamin D receptor (VDR) โดยเฉพาะ subtypes ที่เป็น bb และ TT ในผู้ป่วยโรคไตมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะซีเตรทในปัสสาวะต่ำ เมื่อเปรียบเทียบกับคนปกติ (76) การที่ประชากรปกติพบความชุกของภาวะ hypocitraturia สูงถึง 70% แต่ไม่เป็นนัย อาจเป็นเพราะในประชากรกลุ่มนี้ ยังมีระดับซีเตรทในปัสสาวะสูงมากพอที่จะยับยั้งการเกิดนิ่วได้ (ตารางที่ 11) หรือมีระดับของสารยับยั้งการเกิดนิ่วอื่นๆ อาทิเช่น sGAG สูง และระดับของโพแทสเซียมและแมกนีเซียมมีแนวโน้มสูงกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยโรคไต จึงสามารถป้องกันการเกิดนิ่วในประชากรปกติได้ และจากรายงานการวิจัยของ ศ. ปิยะรัตน์ และคณะ พบว่าผู้ป่วยโรคไตส่วนใหญ่ที่มีภาวะซีเตรทในปัสสาวะต่ำมีพฤติกรรมไม่ชอบรับประทานผลไม้กลุ่ม citrus fruits (71) จึงควรแนะนำให้ผู้ป่วยและบุตรควรเพิ่มการบริโภคอาหารที่อุดมไปซีเตรท พวกผลไม้ที่มีรสเปรี้ยว เช่น มะนาว ส้ม ฝรั่ง แอปเปิ้ล เพื่อป้องกันการเกิดนิ่ว (77-79) และปรับเปลี่ยนโดยลดการบริโภคอาหารที่มีออกซาเลตสูง เช่น ผักโขม ผักแพรว ผักต้ว ผักชะมวง ซ็อกโกแลต ชา และงาต่างๆ

สำหรับภาวะ hypercalciuria เป็นภาวะที่พบได้ในผู้ป่วยและกลุ่มควบคุม การศึกษานี้แสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์เชิงบวกระหว่างอายุและปริมาณแคลเซียมที่ขับออกทางปัสสาวะ สามารถอธิบายได้ว่าในผู้ใหญ่ เมแทบอลิซึมของกระดูกจะเป็นไปในเชิงลบ(80-83) คือมีการสูญเสียแร่ธาตุที่เป็นองค์ประกอบของกระดูก หรือ แคลเซียม ออกมา ทำให้แคลเซียมถูกขับออกทางปัสสาวะสูงกว่าในวัยเด็ก มีหลักฐานการศึกษาหลายฉบับที่ยืนยันความสัมพันธ์ของการสลายกระดูกกับการเกิดโรคไตในประชากรสูงวัย ดังนั้น ผู้วิจัยเชื่อว่า ภาวะ hypercalciuria เป็นภาวะเสี่ยงต่อการเกิดโรคไตที่หลีกเลี่ยงได้ยาก เมื่อประกอบกับการที่พบภาวะ hypercalciuria ในผู้ป่วยโรคไตชาวไทยเพียงส่วนน้อย มีคำแนะนำให้บริโภคอาหารที่มีแคลเซียมและวิตามินดี ตามค่าเกณฑ์ของ RDA อย่างไรก็ตามทำให้คณะผู้วิจัยมีความเห็นว่าการป้องกันการเกิดนิ่วทางเดินปัสสาวะโดยการแก้ไขภาวะ hypercalciuria อาจได้ผลในการป้องกันเพียงเล็กน้อยเท่านั้น แตกต่างจากการป้องกันภาวะ hyperoxaluria, hypocitraturia และการพร่องของระดับ sGAG ในปัสสาวะ น่าจะมีประสิทธิภาพในการป้องกันและรักษาสูงกว่า

มีรายงานการศึกษาในผู้ป่วยโรคไตหลายฉบับ รวมถึงผลการศึกษาของคณะผู้วิจัยที่ผ่านมาพบภาวะโปรตีนในปัสสาวะสูง (proteinuria) ในผู้ป่วย (84, 85) เชื่อว่าภาวะโปรตีนสูงในปัสสาวะมักพบเมื่อเกิดการบาดเจ็บของไต ในตำแหน่งเนฟรอน (โกลเมอรูลัส หลอดไต หรือทั้งสองส่วน) จากออกซาเลต ผลึกนิ่ว และปฏิกิริยาการอักเสบที่เป็นผลตามมาจากการสะสมของผลึกนิ่วในเนื้อเยื่อไต ดังนั้น ภาวะ proteinuria จึงเป็นตัวบ่งชี้การบาดเจ็บของไต (inflammatory marker) ที่ดีตัวหนึ่ง แม้จะมีความไวและความจำเพาะไม่มากนัก อย่างไรก็ตาม การศึกษาของผู้วิจัยพบระดับโปรตีนในปัสสาวะของผู้ป่วยโรคไตสูงกว่าคนปกติเป็นอย่างมาก แม้ว่าปัสสาวะที่นำมาตรวจจะเป็นปัสสาวะที่เก็บมาจากผู้ป่วยซึ่งได้รับการผ่าตัดนิ่วออกไปแล้วนาน 1 เดือน และตรวจไม่พบก้อนนิ่วหลงเหลืออย่างชัดเจนแล้วก็ตาม (ไม่มีนิ่วขนาดใหญ่กว่า 0.4 เซนติเมตรเหลืออยู่) แสดงว่าผู้ป่วยโรคไตแม้ได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดแล้ว ก็ยังคงมีความบาดเจ็บของไตอยู่ เป็นที่น่าเสียดายที่ผู้วิจัยไม่สามารถตรวจหา tubular proteinuria biomarker คือ เอนไซม์ N-acetylglucosaminidase หรือ NAG ได้ เนื่องจากเอนไซม์ NAG ไม่เสถียร และปัสสาวะที่นำมาใช้วิเคราะห์เป็นปัสสาวะที่เก็บรักษาไว้ในตู้เย็น

เป็นระยะเวลาหนึ่ง อย่างไรก็ตาม ผู้วิจัยมีความตั้งใจที่จะวิเคราะห์ว่าความผิดปกติดังกล่าวเป็นภาวะ glomerular proteinuria หรือไม่โดยจะวิเคราะห์หาระดับ microalbuminuria ต่อไป

และในการศึกษาก่อนหน้านี้ คณะผู้วิจัยพบว่าภาวะโพแทสเซียมในปัสสาวะต่ำเป็นปัจจัยเสี่ยงที่พบบ่อยในปัสสาวะผู้ป่วยโรคไตเช่นกัน(5, 38) แต่ในการศึกษานี้ ไม่พบความแตกต่างดังกล่าว คณะผู้วิจัยเชื่อว่าสิ่งนี้เป็นผลมาจากการที่ผู้ป่วยโรคนี้ได้รับการแก้ไขภาวะพร่องโพแทสเซียมในร่างกาย (potassium deficiency) ซึ่งเป็นปัจจัยหลักที่ก่อให้เกิดภาวะ hypokaliuria แล้ว ผู้ป่วยโรคนี้ไตที่อาศัยอยู่ในเขตภาคตะวันออกเฉียงเหนือมีหลายปัจจัยที่ทำให้เสี่ยงต่อการเกิดภาวะพร่องโพแทสเซียม ได้แก่ การรับประทานโพแทสเซียมน้อย (เช่น การบริโภคข้าวเหนียวหรือข้าวแช่น้ำ เป็นต้น) โพแทสเซียมเคลื่อนย้ายเข้าเซลล์มาก (เช่น การบริโภคคาร์โบไฮเดรตเป็นสัดส่วนที่สูง ทำให้อินซูลินหลั่งมาก) การสูญเสียโพแทสเซียมมากกว่าปกติ (เช่น สูญเสียทางเหงื่อ) แต่เมื่อผู้ป่วยได้รับการรักษา ทีมพยาบาลจะแนะนำให้ผู้ป่วยเปลี่ยนแปลงพฤติกรรมรับประทาน โดยให้รับประทานผักผลไม้ซึ่งมีโพแทสเซียมสูงมากขึ้น ประกอบกับผู้ป่วยหลังผ่าตัดไม่สามารถทำงานหนัก กลางแจ้งได้นาน การสูญเสียโพแทสเซียมจึงลดลง ซึ่งสมมุติฐานนี้ได้รับการยืนยันเมื่อวิเคราะห์ระดับโพแทสเซียมในปัสสาวะของผู้ป่วยโรคนี้ไตก่อนและหลังผ่าตัด พบว่ามีระดับโพแทสเซียมในเลือดสูงขึ้นจริง (งานวิจัยทางคลินิกขั้นที่สอง ผลของการให้มะนาวผงในการป้องกันการเกิดนิ่วกลับเป็นซ้ำ ยังไม่ได้เผยแพร่) และจากการศึกษาของคณะผู้วิจัยก่อนหน้านี้ แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยโรคนี้ไตมีระดับความเครียดทางออกซิเดชันสูงกว่าคนปกติทั้งในพลาสมาและในปัสสาวะ ทว่า ในการศึกษานี้กลับไม่พบความแตกต่างระหว่างผู้ป่วยโรคนี้ไตและคนปกติ คณะผู้วิจัยตั้งสมมุติฐานว่า อาจเกิดจากการเปลี่ยนแปลงพฤติกรรมของผู้ป่วยภายหลังได้รับคำแนะนำจากทีมพยาบาล โดยเฉพาะอย่างยิ่งการงดดื่มสุรา งดสูบบุหรี่ และเพิ่มการบริโภคผักผลไม้ เห็นได้จากผลการสัมภาษณ์อาสาสมัครกลุ่มผู้ป่วยพบว่าผู้ป่วยบริโภคผักและผลไม้เพิ่มขึ้นกว่าก่อนผ่าตัดอย่างมีนัยสำคัญ (งานวิจัยทางคลินิกขั้นที่สอง ผลของการให้มะนาวผงในการป้องกันการเกิดนิ่วกลับเป็นซ้ำ ยังไม่ได้เผยแพร่) คล้ายคลึงกับสมมุติฐานที่อธิบายระดับโพแทสเซียมในปัสสาวะ

เมื่อพิจารณา โดยเปรียบเทียบระหว่างบุตรของผู้ป่วยและบุตรของคนปกติแล้ว พบว่า บุตรของผู้ป่วยยังคงมีระดับโปรตีนในปัสสาวะสูง ซิเตรท และ sGAG ต่ำกว่าบุตรของคนปกติเช่นเดียวกัน ในขณะที่ระดับออกซาเลตในปัสสาวะไม่แตกต่างกัน แต่พบว่าบุตรของผู้ป่วยมีระดับโพแทสเซียมในปัสสาวะต่ำกว่าบุตรปกติอย่างมีนัยสำคัญ สิ่งที่น่าสนใจอีกประการหนึ่ง คือ การที่บุตรของผู้ป่วยโรคนี้ไต มีภาวะโปรตีนในปัสสาวะซึ่งเป็นตัวบ่งชี้ความบาดเจ็บของหน่วยไต สูงกว่าเด็กปกติทั้งที่ไม่มีก้อนนิ่ว เนื่องจากไม่มีการศึกษาใดก่อนหน้านี้แสดงให้เห็นถึงการบาดเจ็บของไตในญาติผู้ป่วยนี้ไตที่ยังไม่มีโรค แม้จากการศึกษานี้ผู้วิจัยจะไม่สามารถชี้ชัดได้ว่าโปรตีนดังกล่าวเป็น glomerular หรือ tubular protein แต่เนื่องจากบุตรเหล่านี้มีความเสี่ยงต่อการเกิดนิ่วสูงกว่าบุตรปกติ ผู้วิจัยจึงตั้งสมมุติฐานว่าโปรตีนที่สูงขึ้นนี้น่าจะมาจากเซลล์หลุดไตมากกว่าไกลเมอรูลัส ซึ่งถ้าเป็นเช่นนั้นจริง จะเกิดคำถามที่สำคัญตามมาว่า อะไรเป็นสาเหตุให้เกิดภาวะ proteinuria หรือการบาดเจ็บของหน่วยไตในบุตรเหล่านี้ และภาวะแทรกซ้อนในระยะยาวของภาวะ proteinuria ในบุตรเหล่านี้

สำหรับผลการศึกษาของงานนี้เมื่อเปรียบเทียบระหว่างบุตรกับผู้ป่วยโรคนี้แล้ว จะพบว่าภาวะโปรตีนในปัสสาวะสูง ซิเตรทต่ำ และ sGAG ต่ำ ในบุตรจะมีความรุนแรงน้อยกว่าผู้ป่วย (มีค่าผิดปกติน้อยกว่าผู้ป่วยซึ่งเป็นบิดาหรือมารดาตนเอง) การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกที่รายงานภาวะ proteinuria, hypocitraturia และการลดลงของ sGAG ในปัสสาวะ ในบุตรของผู้ป่วยซึ่งปกติดี แม้ก่อนหน้านี้จะมีรายงานภาวะ hyperoxaluria, hypercalciuria ในสมาชิกครอบครัวผู้ป่วยโรคนี้อยู่ประมาณ (80, 86) แต่ส่วนใหญ่จะพบในครอบครัวผู้ป่วยที่มีโรคทางพันธุกรรม เช่น idiopathic hyperoxaluria เป็นต้น นอกจากนี้ภาวะโพแทสเซียมในปัสสาวะต่ำของบุตรผู้ป่วย อาจจะเป็นผลจากอาหารและการดำเนินชีวิต ซึ่งกลุ่มบุตรของผู้ป่วยไม่ถูกแก้ไขเช่นเดียวกับผู้ป่วย จึงยังคงเห็นความผิดปกติได้ในปัสสาวะ สิ่งที่จะอาจจะเป็นหลักฐานสนับสนุนคำอธิบายนี้ คือ ภาวะ hyperoxaluria ในกลุ่มบุตรของผู้ป่วยสูงกว่าบุตรปกติเช่นกัน และภาวะ hyperoxaluria มักเป็นผลมาจากการบริโภคอาหารเป็นสำคัญ จึงเชื่อได้ว่ารูปแบบอาหารที่บุตรทั้งสองกลุ่มรับประทานเป็นประจำจะแตกต่างกัน คณะผู้วิจัยเชื่อว่า การเกิดโรคนี้ในผู้ใหญ่ เป็นผลมาจากการเสื่อมลงของปัจจัยยับยั้งการเกิดนี้ว คือ ระดับซิเตรท และ sGAG ในปัสสาวะ นอกจากนี้ อีกปัจจัยที่สำคัญ คือ การมีสารก่อนี้วสูงในปัสสาวะ โดยเมื่อพิจารณาจากผลการทดลองแล้ว พบว่า ระดับออกซาเลตในปัสสาวะมีความสำคัญต่อการเกิดนี้วมากกว่าระดับแคลเซียม โดยพิจารณาจากการที่ระดับแคลเซียมของผู้ป่วยไม่แตกต่างจากกลุ่มผู้ใหญ่ปกติ แต่กลุ่มผู้ป่วยมีความรุนแรงของภาวะซิเตรทต่ำ sGAG ต่ำ และออกซาเลตสูงมากกว่ากลุ่มอื่น ภาวะออกซาเลตสูง เป็นผลมาจากการรับประทานอาหารที่มีออกซาเลตเป็นองค์ประกอบสูง ชนิดแบคทีเรีย *Oxalobacter spp* ในลำไส้ที่ทำหน้าที่ย่อยสลายออกซาเลตก่อนการดูดซึม หรือมีการสร้างออกซาเลตในร่างกายสูงขึ้น แม้ผู้ป่วยจะได้รับการแนะนำให้หลีกเลี่ยงอาหารที่มีออกซาเลตสูง ภายหลังจากผ่าตัดก็ตาม แต่คงไม่เพียงพอที่จะแก้ไขภาวะ hyperoxaluria ของผู้ป่วยเหล่านี้ จึงยังสามารถตรวจพบได้ในการศึกษานี้

การศึกษานี้เป็นหลักฐานที่ชัดเจนว่า บุตรของผู้ป่วย แม้จะมีอายุน้อยและไม่มีอาการของโรค แต่มีภาวะเสี่ยงต่อการเกิดนี้วในทางเดินปัสสาวะแล้ว ความผิดปกติเหล่านี้อาจเป็นผลมาจากพันธุกรรม สิ่งแวดล้อม หรือทั้งสองอย่างร่วมกัน คณะผู้วิจัยเชื่อว่า แม้บุตรเหล่านี้จะมีความเสี่ยงต่อการเกิดนี้ว แต่ยังไม่เกิดโรคเนื่องจากระดับสารยับยั้งการเกิดนี้ว ได้แก่ ซิเตรท และ sGAG ยังสูงพอที่จะป้องกันการเกิดก่อนนี้วได้ หากแต่เมื่อเด็กเหล่านี้เติบโตขึ้นไป กลไกยับยั้งเหล่านี้อาจจะเสื่อมลงด้วยสาเหตุที่ยังไม่ทราบแน่ชัด ทำให้ระดับซิเตรทและ sGAG ลดลงจนไม่สามารถยับยั้งการเกิดนี้วได้ และเกิดเป็นโรคในที่สุด เหตุที่ต้องสงสัยว่าอาจมีส่วนในการทำลายกลไกป้องกันโรคนี้วเหล่านี้ ได้แก่ อายุที่มากขึ้น การเปลี่ยนแปลงเนื้อพันธุกรรมที่มีผลต่อการทำงานของโปรตีนขนส่งหรือสลายซิเตรท หรือการสร้างหรือการทำลาย sGAG เป็นต้น ซึ่งคณะผู้วิจัยมีความสนใจอย่างยิ่งที่จะดำเนินการศึกษาต่อไป เพื่อให้เข้าใจกลไกการเสื่อมลงของปัจจัยยับยั้งนี้ว และสามารถพัฒนาแนวทางการชะลอหรือหยุดความเสื่อมเหล่านี้ ซึ่งจะเป็นการป้องกันโรคนี้วทางเดินปัสสาวะได้อย่างมีประสิทธิภาพที่สุด

กล่าวโดยสรุป การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกที่ชี้ให้เห็นความผิดปกติทางเมแทบอลิกในปัสสาวะของทายาทผู้ป่วยโรคนี้ว อันประกอบด้วย ภาวะ hypocitraturia, hypokaliuria และภาวะ sGAG ในปัสสาวะต่ำ รวมไปถึงยังพบภาวะโปรตีนในปัสสาวะสูงซึ่งเป็นตัวบ่งชี้การบาดเจ็บของหน่วย

ไต การศึกษาธรรมชาติและความเสื่อมของปัจจัยยับยั้งการเกิดนิ้ว จะเป็นแนวทางที่สำคัญมากจะทำให้เข้าใจพยาธิกำเนิดของโรคนิ้วโตอย่างแท้จริง รวมไปถึงสามารถหาทางป้องกันการเกิดโรคนิ้วที่มีประสิทธิภาพได้

ข้อเสนอแนะ

จากการศึกษาในครั้งนี้พบว่า ระดับของ sulfated GAGs (GAGs ทุกชนิดยกเว้น hyaluronic acid) ในกลุ่มผู้ป่วยโรคนิ้วโตมีระดับต่ำกว่าคนปกติมาก อีกทั้งทายาทของผู้ป่วยก็มีระดับ sGAG ต่ำกว่าคนปกติเช่นกัน จึงน่าจะมีการศึกษาต่อถึงผลของ hyaluronic acid ว่าสัมพันธ์ต่อการเกิดนิ้วด้วยหรือไม่ และเพื่อให้ทราบถึงกลไกของสารยับยั้งนิ้วชนิดนี้ได้ดียิ่งขึ้น จำเป็นต้องมีการศึกษาต่อถึงชนิดของ sGAG ได้แก่ Dermatan sulfate (DS), Keratan sulfate (KS), Chondroitin sulfate (CS) และ Heparan sulfate (HS) ว่ามีความสัมพันธ์ต่อการเกิดนิ้วอย่างไรด้วย ก็จะทำให้เข้าใจถึงกลไกการทำงานของสารเหล่านี้ได้ดียิ่งขึ้น

รายการอ้างอิง

1. Cameron M, Sakhaee K, Moe O. Nephrolithiasis in children. *Pediatr Nephrol.* 2005;20(11):1587-92.
2. Stapleton FB. Childhood stones. *Endocrinology and metabolism clinics of North America.* 2002;31(4):1001-15, ix.
3. Biocic M, Saraga M, Kuzmic AC, Bahtijarevic Z, Budimir D, Todoric J, et al. Pediatric urolithiasis in Croatia. *Collegium antropologicum.* 2003;27(2):745-52.
4. Sequoia Ecosystem and Recreation Preserve Act of 1999, U.S. House of Representatives, 106th Congress Sess. (1999).
5. Tunganga K, Sriboonlue P, Borwornpadungkitti S, Tosukhowong P, Sitprijia V. Urinary acidification in renal stone patients from northeastern Thailand. *The Journal of urology.* 1992;147(2):325-8.
6. Worcester EM, Nakagawa Y, Wabner CL, Kumar S, Coe FL. Crystal adsorption and growth slowing by nephrocalcin, albumin, and Tamm-Horsfall protein. *Am J Physiol.* 1988;255(6 Pt 2):F1197-205.
7. Shiraga H, Min W, VanDusen WJ, Clayman MD, Miner D, Terrell CH, et al. Inhibition of calcium oxalate crystal growth in vitro by uropontin: another member of the aspartic acid-rich protein superfamily. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1992;89(1):426-30.
8. Worcester EM. Inhibitors of stone formation. *Semin Nephrol.* 1996;16(5):474-86.
9. Edvardsson VO, Palsson R, Indridason OS, Thorvaldsson S, Stefansson K. Familiarity of kidney stone disease in Iceland. *Scand J Urol Nephrol.* 2009;43(5):420-4.
10. Ertan P, Tekin G, Oger N, Alkan S, Horasan GD. Metabolic and demographic characteristics of children with urolithiasis in Western Turkey. *Urol Res.* 2011;39(2):105-10.
11. Sritippayawan S, Borwornpadungkitti S, Paemanee A, Predanon C, Susaengrat W, Chuawattana D, et al. Evidence suggesting a genetic contribution to kidney stone in northeastern Thai population. *Urol Res.* 2009;37(3):141-6.

12. Sriboonlue P, Prasongwatana V, Chata K, Tungsanga K. Prevalence of upper urinary tract stone disease in a rural community of north-eastern Thailand. *Br J Urol.* 1992;69(3):240-4.
13. Michelacci YM, Glashan RQ, Schor N. Urinary excretion of glycosaminoglycans in normal and stone forming subjects. *Kidney Int.* 1989;36(6):1022-8.
14. Glauser A, Hochreiter W, Jaeger P, Hess B. Determinants of urinary excretion of Tamm-Horsfall protein in non-selected kidney stone formers and healthy subjects. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15(10):1580-7.
15. Kennedy JF. Chemical and Biochemical Aspects of the Glycosaminoglycans and Proteoglycans in Health and Disease. In: Oscar B, Latner AL, editors. *Advan Clin Chem.* Volume 18: Elsevier; 1976. p. 1-101.
16. Fukuoka S, Kobayashi K. Analysis of the C-terminal structure of urinary Tamm-Horsfall protein reveals that the release of the glycosyl phosphatidylinositol-anchored counterpart from the kidney occurs by phenylalanine-specific proteolysis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001;289(5):1044-8.
17. Manjusha KP, Saleena, Mathew. Isolation and characterization of glycosaminoglycans and a study of its bioactive potential in two commercially important species of cephalopods, *Loligo duvauceli* and *Sepia pharaonis*. 2011.
18. Whalley NA, Moraes MF, Shar TG, Pretorius SS, Meyers AM. Lithogenic risk factors in the urine of black and white subjects. *Br J Urol.* 1998;82(6):785-90.
19. Youngjermchan P, Pumpaisanchai S, Ratchanon S, Pansin P, Tosukhowong P, Tungsanga K, et al. Hypocitraturia and hypokaliuria: major metabolic risk factor for kidney stone disease *Chulalongkorn Medical Journal.* 2006;50(9):605-21.
20. Chow K, Dixon J, Gilpin S, Kavanagh JP, Rao PN. Citrate inhibits growth of residual fragments in an in vitro model of calcium oxalate renal stones. *Kidney Int.* 2004;65(5):1724-30.
21. Abdel-Halim RE. Urolithiasis in adults. Clinical and biochemical aspects. *Saudi Med J.* 2005;26(5):705-13.
22. Gillespie RS, Stapleton FB. Nephrolithiasis in children. *Pediatr Rev.* 2004;25(4):131-9.

23. Akcay T, Konukoglu D, Dincer Y. Urinary glycosaminoglycan excretion in urolithiasis. Arch Dis Child. 1999;80(3):271-2.
24. Michelacci YM, Glashan RQ, Schor N. Urinary excretion of glycosaminoglycans in normal and stone forming subjects. kidney international. 1989;36(6):1022-8.
25. Esko JD, Kimata K, Lindahl U. Proteoglycans and Sulfated Glycosaminoglycans. 2009.
26. Farndale RW, Buttle DJ, Barrett AJ. Improved quantitation and discrimination of sulphated glycosaminoglycans by use of dimethylmethylene blue. Biochim Biophys Acta. 1986;883(2):173-7.
27. Goetze T. Urinary calculus in the Indian and African in Natal. South African Medical Journal. 1963;37:1092-5.
28. Schey HM, Corbett WT, Resnick MI. Prevalence rate of renal stone disease in Forsyth County, North Carolina during 1977. J Urol. 1979;122(3):288-91.
29. Scales CD, Jr., Curtis LH, Norris RD, Springhart WP, Sur RL, Schulman KA, et al. Changing gender prevalence of stone disease. J Urol. 2007;177(3):979-82.
30. Miyake O, Yoshimura K, Tsujihata M, Yoshioka T, Koide T, Takahara S, et al. Possible causes for the low prevalence of pediatric urolithiasis. Urology. 1999;53(6):1229-34.
31. Rivers K, Shetty S, Menon M. When and how to evaluate a patient with nephrolithiasis. Urol Clin North Am. 2000;27(2):203-13.
32. Robinson MR, Norris RD, Sur RL, Preminger GM. Urolithiasis: Not Just a 2-Legged Animal Disease. J Urol. 2008;179(1):46-52.
33. Preminger GM, Pak CY. The practical evaluation and selective medical management of nephrolithiasis. Semin Urol. 1985;3(3):170-84.
34. พจน์ ศรีบุญลือ, เกรียง ตั้งสง่า, ปิยะรัตน์ โตสุขวงศ์, วิฑูรย์ ประสงค์วัฒนา. โรคนิ่วไต : ความรู้พื้นฐาน สาเหตุ การวินิจฉัย การป้องกันรักษา โรงพิมพ์มหาวิทยาลัยขอนแก่น, ขอนแก่น. 2543(พิมพ์ครั้งที่ 1).
35. Khan SR. Renal tubular damage/dysfunction: key to the formation of kidney stones. Urol Res. 2006;34(2):86-91.
36. Gillespie RS, Stapleton FB. Nephrolithiasis in Children. Pediatr Rev. 2004;25(4):131-9.

37. Tosukhowong P, Borvonpadungkitti S, Prasongwatana V, Tungsanga K, Jutuporn S, Dissayabutr T, et al. Urinary citrate excretion in patients with renal stone: roles of leucocyte ATP citrate lyase activity and potassium salts therapy. *Clin Chim Acta*. 2002;325(1-2):71-8.
38. Tosukhowong P, Chotigasatit C, Tungsanga K, Sriboonlue P, Pansin P, Sitprijia V. Hypokalemia, high erythrocyte Na⁺ and low erythrocyte Na,K-ATPase in relatives of patients dying from sudden unexplained death syndrome in north-east Thailand and in survivors from near-fatal attacks. *American journal of nephrology*. 1996;16(5):369-74.
39. Simpson DP. Citrate excretion: a window on renal metabolism. *Am J Physiol*. 1983;244(3):F223-34.
40. Sakhaee K, Alpern R, Poindexter J, Pak CY. Citraturic response to oral citric acid load. *J Urol*. 1992;147(4):975-6.
41. Zuckerman JM, Assimos DG. Hypocitraturia: pathophysiology and medical management. *Rev Urol*. 2009;11(3):134-44.
42. Spivacow FR, Negri AL, del Valle EE, Calvino I, Zanchetta JR. Clinical and metabolic risk factor evaluation in young adults with kidney stones. *Int Urol Nephrol*. 2010;42(2):471-5.
43. Dursun I, Poyrazoglu HM, Dusunsel R, Gunduz Z, Gurgoze MK, Demirci D, et al. Pediatric urolithiasis: an 8-year experience of single centre. *Int Urol Nephrol*. 2008;40(1):3-9.
44. Goldwasser B, Weinerth JL, Carson CC, 3rd. Calcium stone disease: an overview. *J Urol*. 1986;135(1):1-9.
45. Heller HJ. The role of calcium in the prevention of kidney stones. *J Am Coll Nutr*. 1999;18(5 Suppl):373S-8S.
46. Robertson WG, Peacock M. Pathogenesis of Urolithiasis. In: Schneider H-J, editor. *Urolithiasis: Etiology · Diagnosis. Handbook of Urology*. 17/1: Springer Berlin Heidelberg; 1985. p. 185-334.
47. Hesse A, Wuzel H, Vahlensieck W. Significance of glycosaminoglycans for the formation of calcium oxalate stones. *Am J Kidney Dis*. 1991;17(4):414-9.

48. Poon NW, Gohel MD. Urinary glycosaminoglycans and glycoproteins in a calcium oxalate crystallization system. *Carbohydr Res.* 2012;347(1):64-8.
49. Fellström B, Lindsjö M, Danielson BG, Karlsson FA, Ljunghall S. Binding of glycosaminoglycan inhibitors to calcium oxalate crystals in relation to ionic strength. *Clinica Chimica Acta.* 1989;180(3):213-20.
50. Hobert Oliver BHE. The molecular diversity of glycosaminoglycans shapes animal development. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2006;22(1):375-407.
51. Piraud M, Boyer S, Mathieu M, Maire I. Diagnosis of mucopolysaccharidoses in a clinically selected population by urinary glycosaminoglycan analysis: a study of 2,000 urine samples. *Clin Chim Acta.* 1993;221(1-2):171-81.
52. Suzuki K, Mayne K, Doyle IR, Ryall RL. Urinary glycosaminoglycans are selectively included into calcium oxalate crystals precipitated from whole human urine. *Scanning Microsc.* 1994;8(3):523-30.
53. Rodgers AL, Ball D, Harper W. Effect of urinary macromolecules and chondroitin sulphate on calcium oxalate crystallization in urine. *Scanning Microsc.* 1994;8(1):71-7.
54. Lonsdale K. Epitaxy as a Growth Factor in Urinary Calculi and Gallstones. *Nature.* 1968;217(5123):56-8.
55. Domrongkitchaiporn S, Stitchantrakul W, Kochakarn W. Causes of hypocitraturia in recurrent calcium stone formers: focusing on urinary potassium excretion. *Am J Kidney Dis.* 2006;48(4):546-54.
56. Porowski T, Zoch-Zwierz W, Konstantynowicz J, Taranta-Janusz K. A new approach to the diagnosis of children's urolithiasis based on the Bonn Risk Index. *Pediatr Nephrol.* 2008;23(7):1123-8.
57. Ali Kemal Yetisen, Muhammad Safwan Akram, Lowea CR. Paper-based microfluidic point-of-care diagnostic devices. *Lab on a Chip.* 2013;13:2210-51.
58. M.Jaffe. Über den Niederchlag welchen. Pikrinsaure in normalen Harn erzeugt und unber eine neue reaction des kreatinine. *Physiol Chem.* 1986;10(5):391-400.
59. Soltanpour PNJ, G. W.; Workman, S. M.; Jones, J. B., Jr.; Miller, R. O. . Inductively coupled plasma emission spectrometry and inductively coupled plasma-mass spectrometry. *Soil Science Society of America Inc.* 1996:91-139.

60. Ozgen M, Reese RN, Tulio AZ, Jr., Scheerens JC, Miller AR. Modified 2,2-azino-bis-3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid (abts) method to measure antioxidant capacity of Selected small fruits and comparison to ferric reducing antioxidant power (FRAP) and 2,2'-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) methods. *J Agric Food Chem.* 2006;54(4):1151-7.
61. Levine RL, Williams JA, Stadtman ER, Shacter E. Carbonyl assays for determination of oxidatively modified proteins. *Methods Enzymol.* 1994;233:346-57.
62. Jawalekar S, Surve V, Bhutey A. Urinary Excretion of Glycosaminoglycans in Patients with Urolithiasis. *International Journal of Biochemistry Research & Review* 2013;3(1):74-81.
63. Gianotti M, Genestar C, Palou A, Pons A, Conte A, Grases F. Investigation of GAGS on 24-hour and 2-hour urines from calcium oxalate stone formers and healthy subjects. *International urology and nephrology.* 1989;21(3):281-8.
64. Robertson WG, Peacock M, Nordin BEC. Inhibitors of the growth and aggregation of calcium oxalate crystals in vitro. *Clinica Chimica Acta.* 1973;43(1):31-7.
65. Michelacci YM, Glashan RQ, Schor N. Urinary excretion of glycosaminoglycans in normal and stone forming subjects. *Kidney international.* 1989;36(6):1022-8.
66. Cioppi F, Taddei L, Brandi ML, Croppi E. Idiopathic hypercalciuria and calcium renal stone disease: our cases. *Clinical cases in mineral and bone metabolism : the official journal of the Italian Society of Osteoporosis, Mineral Metabolism, and Skeletal Diseases.* 2009;6(3):251-3.
67. Arrabal-Polo MA, Arias-Santiago S, Giron-Prieto MS, Abad-Menor F, Lopez-Carmona Pintado F, Zuluaga-Gomez A, et al. Hypercalciuria, hyperoxaluria, and hypocitraturia screening from random urine samples in patients with calcium lithiasis. *Urological research.* 2012;40(5):511-5.
68. McPhail EF, Gettman MT, Patterson DE, Rangel LJ, Krambeck AE. Nephrolithiasis in medullary sponge kidney: evaluation of clinical and metabolic features. *Urology.* 2012;79(2):277-81.
69. Hussein NS, Sadiq SM, Kamaliah MD, Norakmal AW, Gohar MN. Twenty-four-hour urine constituents in stone formers: a study from the northeast part of Peninsular Malaysia. *Saudi journal of kidney diseases and transplantation : an official*

- publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia. 2013;24(3):630-7.
70. Kohjimoto Y, Sasaki Y, Iguchi M, Matsumura N, Inagaki T, Hara I. Association of metabolic syndrome traits and severity of kidney stones: results from a nationwide survey on urolithiasis in Japan. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2013;61(6):923-9.
71. Tosukhowonga P, Boonlaa C, Ratchanonb S, Tanthanuchc M, Poonpiromea K, Supataravanicha P, et al. Crystalline composition and etiologic factors of kidney stone in Thailand : update 2007. *Asian Biomedicine*. 2007;1 87-95.
72. Siener R, Schade N, Nicolay C, von Unruh GE, Hesse A. The efficacy of dietary intervention on urinary risk factors for stone formation in recurrent calcium oxalate stone patients. *J Urol*. 2005;173(5):1601-5.
73. Okamoto N, Aruga S, Matsuzaki S, Takahashi S, Matsushita K, Kitamura T. Associations between renal sodium-citrate cotransporter (hNaDC-1) gene polymorphism and urinary citrate excretion in recurrent renal calcium stone formers and normal controls. *Int J Urol*. 2007;14(4):344-9.
74. Shah O, Assimos DG, Holmes RP. Genetic and dietary factors in urinary citrate excretion. *J Endourol*. 2005;19(2):177-82.
75. Chuaypen N, Boonla C, Dissayabutra T, Predanon C, Ruangvejvorachai P, Waiwijit U, et al. Increased intrarenal expression of sodium-dicarboxylate cotransporter-1 in nephrolithiasis patients with acidic urine pH. *Asian Biomedicine*. 2013;7:571-7.
76. Mossetti G, Vuotto P, Rendina D, Numis FG, Viceconti R, Giordano F, et al. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and tubular citrate handling in calcium nephrolithiasis. *J Intern Med*. 2003;253(2):194-200.
77. Meschi T, Maggiore U, Fiaccadori E, Schianchi T, Bosi S, Adorni G, et al. The effect of fruits and vegetables on urinary stone risk factors. *Kidney Int*. 2004;66(6):2402-10.
78. Seltzer MA, Low RK, McDonald M, Shami GS, Stoller ML. Dietary manipulation with lemonade to treat hypocitraturic calcium nephrolithiasis. *J Urol*. 1996;156(3):907-9.

79. Tosukhowong P, Yachantha C, Sasivongsbhakdi T, Ratchanon S, Chaisawasdi S, Boonla C, et al. Citraturic, alkalinizing and antioxidative effects of limeade-based regimen in nephrolithiasis patients. *Urol Res.* 2008;36(3-4):149-55.
80. Bergsland KJ, Coe FL, White MD, Erhard MJ, DeFoor WR, Mahan JD, et al. Urine risk factors in children with calcium kidney stones and their siblings. *Kidney international.* 2012;81(11):1140-8.
81. Sakhaee K, N M, R K, A P, W. M. Nephrolithiasis-associated bone disease: pathogenesis and treatment options. *Kidney international.* 2011;79(4):393-403.
82. Parfitt AM, Higgins BA, Nassim JR, Collins JA, Hilb A. METABOLIC STUDIES IN PATIENTS WITH HYPERCALCIURIA. *Clinical science.* 1964;27:463-82.
83. Sommer E. [Hypercalciuria as a cause of renal calculi]. *Zeitschrift fur Urologie.* 1953;46(6):345-60.
84. Schwille PO, Manoharan M, Schmiedl A. Is idiopathic recurrent calcium urolithiasis in males a cellular disease? Laboratory findings in plasma, urine and erythrocytes, emphasizing the absence and presence of stones, oxidative and mineral metabolism: an observational study. *Clin Chem Lab Med.* 2005;43(6):590-600.
85. Schwille PO, Schmiedl A, Wipplinger J. Idiopathic recurrent calcium urolithiasis (IRCU): variation of fasting urinary protein is a window to pathophysiology or simple consequence of renal stones in situ? A tripartite study in male patients providing insight into oxidative metabolism as possible driving force towards alteration of urine composition, calcium salt crystallization and stone formation. *Eur J Med Res.* 2009;14(9):378-92.
86. Akl K, Ghawanmeh R. The clinical spectrum of idiopathic hyperuricosuria in children: isolated and associated with hypercalciuria/hyperoxaluria. *Saudi journal of kidney diseases and transplantation : an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia.* 2012;23(5):979-84.



ภาคผนวก

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ภาคผนวก ก
การเตรียมสารเคมี

1. การเตรียมสารเคมีสำหรับวิเคราะห์ครีเอตินีนในปัสสาวะ

1.1 เตรียม 0.04 M Picric acid

โดยชั่ง picric acid (MW = 229.10 g/mol) มา 9.164 กรัม

จากนั้นค่อยๆ เติมน้ำกลั่นแล้วปรับปริมาตรให้ได้ 1,000 มิลลิลิตร ดูว่าสารละลายจนหมดแล้วนำไปเก็บไว้ที่อุณหภูมิห้อง

1.2 เตรียม 1.4 N Sodium hydroxide (NaOH)

โดยชั่ง NaOH (MW = 40.0 g/mol) มา 5.59 กรัม

ละลายในน้ำกลั่น จากนั้นปรับปริมาตรเป็น 100 มิลลิลิตร ดูว่าสารละลายจนหมดแล้วนำไปเก็บไว้ที่อุณหภูมิห้อง

2. การเตรียมสารเคมีสำหรับวิเคราะห์โปรตีนในปัสสาวะและพลาสมา

2.1 เตรียม CBB solution

โดยชั่ง Coomassie brilliant blue G-250 dye 0.10 กรัม

ละลายใน absolute ethanol 50 มิลลิลิตร ให้เป็นเนื้อเดียวกัน แล้วปรับปริมาตรให้ได้ 600 มิลลิลิตร

2.2 เตรียม Orthophosphoric acid solution

โดยตวง Orthophosphoric acid ปริมาตร 510.00 มิลลิลิตร

ตวง hydrogen phosphate ปริมาตร 70.00 มิลลิลิตร

น้ำกลั่น ปริมาตร 420.00 มิลลิลิตร

ผสมให้เข้ากัน

2.3 เตรียม CBB reagent เพื่อนำไปใช้

ผสม CBB solution และ acid reagent ในอัตราส่วน 3 : 2 ให้เข้ากัน แล้วนำไปกรองผ่านกระดาษกรองเบอร์ 1 จำนวน 2 ครั้ง ก่อนจึงนำไปใช้วัดโปรตีน

3. การเตรียมสารเคมีสำหรับวิเคราะห์ออกซาเลตและซิเตรทในปัสสาวะ

3.1 เตรียมบอเรตบัฟเฟอร์ ความเข้มข้น 100 mM

โดยชั่ง Borate (MW = 381.37 g/mol) 3.8137 กรัม

ละลายด้วย Deionized water คูให้สารละลายจนหมดแล้วปรับปริมาตร 100 มิลลิลิตร

3.2 เตรียมฟอสเฟตบัฟเฟอร์ ความเข้มข้น 500 mM

โดยชั่ง Sodium phosphate (MW = 137.99 g/mol) 6.8995 กรัม

ละลายด้วย Deionized water คูให้สารละลายจนหมดแล้วปรับปริมาตร 100 มิลลิลิตร

3.3 เตรียมเตตระเดซิลไทรเมทิลแอมโมเนียมโบรไมด์ หรือ TTAB ความเข้มข้น 5 mM

โดยชั่ง TTAB (MW = 336.4 g/mol) 0.1682 กรัม

ละลายด้วย Deionized water คูให้สารละลายจนหมดแล้วปรับปริมาตร 100 มิลลิลิตร

นำสารทั้งสามชนิดที่เตรียมไว้มาผสมกันดังนี้ บอเรตบัฟเฟอร์ ปริมาตร 10 มิลลิลิตร, ฟอสเฟตบัฟเฟอร์ ปริมาตร 5 มิลลิลิตร และ TTAB ปริมาตร 2.5 มิลลิลิตร นำไปปรับ pH 3.0 แล้วปรับปริมาตรเป็น 25 มิลลิลิตรด้วย Deionized water จะได้ 40 mM Borate, 100 mM Phosphate และ 0.5 mM TTAB

3.4 การเตรียมสารมาตรฐาน Oxalic acid

ชั่ง Oxalic acid (MW = 90.035 g/mol) มา 0.025 กรัม ละลายด้วย Deionized water แล้วปรับปริมาตรเป็น 25 มิลลิลิตร

3.5 การเตรียมสารมาตรฐาน Citric acid

ชั่ง Citric acid (MW = 192.124 g/mol) มา 0.025 กรัม ละลายด้วย Deionized water แล้วปรับปริมาตรเป็น 25 มิลลิลิตร

4. การเตรียมสารเคมีสำหรับวิเคราะห์ sGAG ในปัสสาวะ

4.1 เตรียม DMMB solution (ประกอบด้วย Glycine, NaCl และ 1, 9-Dimethyl-Methylene Blue)

โดยชั่ง Glycine (MW = 75.07 g/mol) 1.52 กรัม

ชั่ง NaCl (MW = 58.44 g/mol) 1.1850 กรัม

ชั่ง 1, 9-Dimethyl-Methylene Blue (MW = 319.85 g/mol) 0.0080 กรัม

ผสมสารทั้งสามแล้วค่อยๆ ละลายด้วย Deionized water สังเกตว่าสารละลายเป็นเนื้อเดียวกันแล้วปรับ pH 3.0 ด้วย HCl จากนั้นนำไปปรับปริมาตรเป็น 500 มิลลิลิตร เก็บที่อุณหภูมิห้อง ก่อนนำไปใช้ต้องกรองด้วยกระดาษกรองเบอร์ 1 จำนวน 1 ครั้ง เพื่อเอาตะกอนออก

4.2 การเตรียม Standard Chondroitin Sulfate C (CS-C)

โดยเตรียมสารมาตรฐาน CS-C ทั้งหมด 5 ความเข้มข้น ดังนี้ 0, 10, 20 30 และ 40 µg/ml. ละลายด้วย PBS

5. การเตรียมสารเคมีสำหรับวิเคราะห์ระดับ TAS ในปัสสาวะ ด้วยวิธี ABTS

5.1 เตรียม Phosphate buffer saline (1xPBS)

ชั่ง sodium phosphate dibasic(MW = 141.98 g/mol)	1.42	กรัม
ชั่ง Sodium chloride	8.18	กรัม
ละลายในน้ำกลั่น ปริมาตร	800	มิลลิลิตร
ปรับ pH ให้ได้ 7.4 แล้วเติมน้ำกลั่นจนได้ 1,000 มิลลิลิตร		

5.2 เตรียม 5 mM ABTS หรือ 2,2'-azino-bis(3-ethylbenzthiazoline-6-sulphonic acid)

ชั่ง ABTS (MW = 584.62 g/mol)	0.1372	กรัม
ละลายด้วย 1xPBS	50.00	มิลลิลิตร
(ควรเก็บไว้ในขวดสีชา หรือหลีกเลี่ยงการโดนแสง)		

5.3 เตรียม 2 mM AAPH หรือ (2,2'-azobis (2-aminopropane) dihydrochloride)

ชั่ง AAPH (MW = 271.2 g/mol)	0.0542	กรัม
ละลายด้วย 1xPBS	100.00	มิลลิลิตร
(ควรใส่ถุงมือ เนื่องจาก AAPH มีความเป็นพิษต่อผิวหนัง)		

ผสม ABTS และ AAPH เข้าด้วยกัน แล้วนำไปต้มที่ 68 °C เป็นเวลา 40 นาที (สารเปลี่ยนเป็นสีเขียวมะกอกเข้ม) รอให้สารละลายเย็นลง นำไปกรองผ่านกระดาษกรองเบอร์ ขนาด 0.2 µm. ปรับค่าการดูดกลืนแสงเริ่มต้น ABTS⁺ ให้เป็น 0.650±0.020 ก่อนนำไปใช้

6. การเตรียมสารเคมีสำหรับวิเคราะห์ระดับโปรตีนคาร์บอนิล (protein carbonyl) ในสารตัวอย่าง พลาสมา

6.1 เตรียม Trichloroacetic acid (20% w/v TCA)

ชั่ง TCA (MW = 163.40 g/mol)	20.00	กรัม
ละลายด้วยน้ำกลั่น ปริมาตร	100.00	มิลลิลิตร

6.2 เตรียม DNPH (2,4-dinitrophenylhydrazine)

โดยตวง HCl (37%) ปริมาตร 98.50 มิลลิลิตร เติมน้ำกลั่น ปริมาตร 500.00 มิลลิลิตร		
ชั่ง DNPH (MW = 198.14 g/mol) มา 0.991 กรัม ละลายใน HCl ที่เตรียมไว้		

6.3 เตรียม Ethanol : Ethyl acetate ในอัตราส่วน 1 : 1

โดยตวง 95% ethanol ปริมาตร	500.00	มิลลิลิตร
ตวง Ethyl acetate ปริมาตร	500.00	มิลลิลิตร

ผสมสารทั้งสองชนิดให้เข้ากัน

6.4 เตรียม Guanidine hydrochloride (GdmCl) solution

โดยชั่ง KH_2PO_4 (MW = 136.092 g/mol) 34.023 กรัม

ชั่ง GdmCl (MW = 95.53 g/mol) 286.60 กรัม

นำสารทั้งสองไปละลายด้วยน้ำกลั่นปริมาตร 300 มิลลิลิตร นำไปปรับ pH ให้ได้ 2.5 แล้ว
เติมน้ำกลั่นจนได้ปริมาตร 500 มิลลิลิตร



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ภาคผนวก ข

เอกสารชี้แจงข้อมูล/คำแนะนำแก่ผู้เข้าร่วมโครงการ (Information sheet for research volunteer)

ชื่อโครงการวิจัย ภาวะเสี่ยงต่อการเกิดนิ่ว กลุ่มอาการเมแทบอลิก กับโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคนี้ทางเดินปัสสาวะและบุคคลในครอบครัว

ผู้สนับสนุนการวิจัย สำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย (สกว.)

ชื่อผู้วิจัย

ชื่อ นายแพทย์ ดร.ฐิติณัฐ ดิษยบุตร (ผู้วิจัยหลัก)

ที่อยู่ ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เบอร์โทรศัพท์ 0-2256-4482 มือถือ 08-1870-6400

23/16 หมู่ 11 แขวงบางมด เขตจอมทอง กรุงเทพฯ 10150

เบอร์โทรศัพท์ 0-2428-2654

ชื่อ นายแพทย์วัฒนชัย อึ้งเจริญวัฒนา (ผู้วิจัยหลักร่วม)

ที่อยู่ กลุ่มงานศัลยกรรม โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ จังหวัดอุบลราชธานี

เบอร์โทรศัพท์ 045-244973 มือถือ 081-8153570

ผู้ร่วมงานวิจัย

ชื่อ ศาสตราจารย์ปิยะรัตน์ โตสุขวงศ์

ที่อยู่ ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เบอร์โทรศัพท์ 02-2564482, 081-5187618

ชื่อ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ชาญชัย บุญหล้า (ผู้วิจัยหลักร่วม)

ที่อยู่ ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เบอร์โทรศัพท์ 02-2564482 มือถือ 081-7338700

สถานที่ปฏิบัติงาน

กลุ่มงานศัลยกรรม โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ จังหวัดอุบลราชธานี เบอร์โทรศัพท์ 045-244973

ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เบอร์โทรศัพท์ 02-2564482

เรียน ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกท่าน

ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้เนื่องจากท่านเป็นผู้ป่วยโรคนี้ทางเดินปัสสาวะ ก่อนที่ท่านจะตัดสินใจเข้าร่วมในการศึกษาวิจัยดังกล่าว ขอให้ท่านอ่านเอกสารฉบับนี้อย่างถี่ถ้วน เพื่อให้ท่านได้ทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เพิ่มเติม กรุณาซักถามจากทีมงานของแพทย์ผู้ทำวิจัย หรือแพทย์ผู้ร่วมทำวิจัยซึ่งจะเป็นผู้สามารถตอบคำถามและให้ความกระจ่างแก่ท่าน

ท่านสามารถขอคำแนะนำในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จากครอบครัว เพื่อน หรือแพทย์ประจำตัวของท่านได้ ท่านมีเวลาอย่างเพียงพอในการตัดสินใจโดยอิสระ ถ้าท่านสนใจแล้วว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ขอให้ท่านลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมของโครงการวิจัยนี้

เหตุผลความเป็นมา

โรคนี้ในระบบทางเดินปัสสาวะ เป็นปัญหาสาธารณสุขของไทยมายาวนาน และนำมาซึ่งความทุกข์ทรมานแก่ผู้ที่เป็น ทั้งอาการปวดอย่างรุนแรง ปัสสาวะมีเลือดหรือก้อนนิ่วปน ความเสี่ยงต่อการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะซ้ำซ้อน รวมถึงหากเป็นมากอาจก่อให้เกิดความพิการของไตได้ โรคนี้ทางเดินปัสสาวะในไทยพบได้บ่อยในผู้ที่อาศัยในเขตภาคตะวันออกเฉียงเหนือและภาคเหนือ สูงกว่าผู้ที่อาศัยในเขตภาคกลางและภาคใต้มาก เชื่อว่าเป็นผลมาจากภาวะทางกรรมพันธุ์และและปัจจัยภายนอกที่ไม่เหมาะสม ถึงแม้ในปัจจุบันจะยังไม่พบความผิดปกติทางพันธุกรรมที่เป็นสาเหตุให้เกิดนิ่วทางเดินปัสสาวะโดยตรง แต่พบว่าหากมีสมาชิกในครอบครัวป่วยเป็นโรคนี้ทางเดินปัสสาวะแล้ว สมาชิกที่เหลือจะมีความเสี่ยงต่อการเกิดนิ่วสูงกว่าปกติ จากการศึกษาของประชากรที่อาศัยอยู่ในเขตภาคตะวันออกเฉียงเหนือของไทยโดยอาจารย์สมชาย ศรีทิพย์วรรณ แพทย์จากโรงพยาบาลศิริราช พบว่าญาติของผู้ที่ป่วยเป็นนิ่วจะมีโอกาสเกิดนิ่วสูงกว่าบุคคลปกติถึง 3.18 เท่า

ในส่วนของปัจจัยภายนอกที่ส่งเสริมต่อการเกิดนิ่วทางเดินปัสสาวะนั้น ประกอบด้วย อาหารและวิถีการดำเนินชีวิต พบว่า อาหารพื้นบ้านของชาวอีสานมีส่วนประกอบที่เป็นข้าว โปรตีนและผักสูง ในขณะที่มีผลไม้เป็นส่วนประกอบน้อย รูปแบบของอาหารนี้จะส่งผลกระตุ้นให้ร่างกายมีการสร้างกรดซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์สุดท้ายของการสลายอาหารให้เป็นพลังงานเพิ่มขึ้น มีผลทำให้ปัสสาวะมีความเป็นกรดสูงและเกิดการตกตะกอนได้ง่าย นอกจากนี้ การรับประทานผลไม้ โดยเฉพาะผลไม้ที่มีรสเปรี้ยวไม่เพียงพอ ทำให้ร่างกายได้รับ ซิเตรท ซึ่งเป็นสารป้องกันการเกิดนิ่วต่ำ ไม่เพียงพอที่จะยับยั้งกระบวนการการเกิดนิ่ว นอกจากนี้ พฤติกรรมการบริโภคน้ำน้อยในช่วงเวลาทำงานกลางวัน อากาศที่ร้อน และงานที่ใช้แรงงานหนัก เป็นผลให้ร่างกายมีการเสียน้ำไปในรูปของเหงื่อเพิ่มขึ้น ทำให้ปริมาณน้ำในร่างกายไม่เพียงพอ ปัสสาวะจึงมีปริมาณน้อยและมีความเข้มข้นสูง ยิ่งกระตุ้นให้นิ่วตกตะกอนได้ง่ายขึ้น

จะเห็นได้ว่า ประชากรที่อาศัยอยู่ในเขตภาคตะวันออกเฉียงเหนือมีความเสี่ยงต่อการเกิดนิ่วหลายประการ และปัจจัยเหล่านี้ไม่ได้จำกัดอยู่แต่เฉพาะผู้ป่วยเท่านั้น สมาชิกในครอบครัว โดยเฉพาะสามี ภรรยา และบุตร ย่อมประสบภาวะเสี่ยงเหล่านี้เช่นกัน

สิ่งที่น่าประหลาดใจ คือ ผู้ที่ป่วยด้วยโรคนี้ทางเดินปัสสาวะ มักจะเป็นผู้ที่มีอายุเข้าวัยกลางคน หรือวัยชรา แสดงว่าโรคนี้ทางเดินปัสสาวะจัดเป็นหนึ่งในกลุ่มโรคที่เกิดจากความเสื่อมของร่างกาย เช่นเดียวกับโรคหลอดเลือดหัวใจ โรคไตเสื่อม หรือโรคสมองเสื่อม ที่สำคัญ ปัจจุบันแพทย์ได้พบว่าโรคนี้ทางเดินปัสสาวะมีความสัมพันธ์ใกล้ชิดกับโรคความดันโลหิตสูง ไชมันในเลือดสูง และโรคหลอดเลือดหัวใจ ดังนั้น ท่านและลูกของท่านซึ่งเชื่อได้ว่ามีความเสี่ยงต่อการเกิดนิ่วสูงกว่าคนปกติ น่าจะมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจและความดันโลหิตสูงเพิ่มขึ้นเช่นกัน การทราบถึงความเสี่ยงเหล่านี้แต่เนิ่นๆ จะช่วยให้สามารถวางแผนการป้องกันเพื่อมิให้เกิดโรคและความทุกข์ทรมานแก่ท่านและลูกหลานของท่านในอนาคต

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

งานวิจัยนี้มีขึ้นเพื่อศึกษาหาภาวะเสี่ยงของการเกิดโรคนี้ทางเดินปัสสาวะในประชากรที่อาศัยอยู่ในเขตภาคตะวันออกเฉียงเหนือของไทย เปรียบเทียบระหว่างผู้ที่ เป็นโรคนี้ ทยายทของผู้ป่วย และกลุ่มบุคคลปกติ รวมถึง ความเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด นอกจากนี้ ยังสืบค้นการเปลี่ยนแปลงของสารที่กระตุ้นให้เกิดนี้ว และสารป้องกันการเกิดนี้วทั้งในเลือดและในปัสสาวะในช่วงอายุที่ต่างกัน รวมถึงการค้นหาสาเหตุและกลไกของการเปลี่ยนแปลงนี้วทั้งในระดับชีวโมเลกุลและสรีรวิทยา

วิธีการที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

หากท่านมีคุณสมบัติที่เหมาะสม และสมัครใจที่จะเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้พร้อมกับสมาชิกในครอบครัว อันประกอบด้วย บุตรและธิดา (ลูก) และได้ลงลายมือชื่อยินยอมเข้าร่วมโครงการเพื่อเป็นหลักฐานแล้ว แพทย์และ ผู้ทำการวิจัยจะทำการเก็บสารตัวอย่างสำหรับวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ สารตัวอย่างปัสสาวะ 24 ชั่วโมง และสารตัวอย่างเลือด โดยแพทย์หรือพยาบาลจะทำการเก็บสารตัวอย่างเลือดจากหลอดเลือดดำบริเวณท้องแขน ปริมาตรประมาณ 10 มิลลิลิตร (2 ซ้อนชา) ครั้งเดียว

ปัสสาวะ 24 ชั่วโมงจะถูกนำไปทดสอบหาปริมาณสารที่ทำให้เกิดนี้ว และสารยับยั้งการเกิดนี้ว รวมถึง ภาวะการอักเสบที่อาจเป็นผลมาจากนี้ว สารเหล่านี้ ได้แก่ ค่าความเป็นกรด-ด่าง ครีเอตินิน โซเดียม โพแทสเซียม แคลเซียม ฟอสเฟต กรดยูริก ซิเตรท ออกซาเลต และโปรตีนอัลบูมิน

เลือดจะถูกนำไปวิเคราะห์หาระดับน้ำตาล ไขมัน ครีเอตินิน สารนำอิเลกโทรลิตส์ แคลเซียม ฟอสเฟต กรดยูริก ซิเตรท และตัวบ่งชี้โรคหัวใจ homocysteine กับ hsCRP

ท่านจะได้รับการสัมภาษณ์และตอบแบบสอบถาม ใช้เวลาในการตอบแบบสอบถามไม่เกิน 15 นาที โดย แบบสอบถามจะขอข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับความเสี่ยงของการเกิดโรคนี้วทางเดินปัสสาวะ กลุ่มอาการเมแทบอลิกและ โรคหัวใจและหลอดเลือด

ความรับผิดชอบของอาสาสมัครผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

เพื่อให้งานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จ ผู้ทำวิจัยใครขอความร่วมมือจากท่าน โดยจะขอให้ท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัยอย่างเคร่งครัด รวมทั้งแจ้งอาการผิดปกติต่างๆ ที่เกิดขึ้นกับท่านระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัยให้ผู้ทำวิจัยได้รับทราบ

ความเสี่ยงที่อาจได้รับ

เนื่องจากงานวิจัยนี้ไม่มีการได้รับการสารใดๆ หรือการรักษาใดเพิ่มเติม จึงไม่มีความเสี่ยงต่อสุขภาพ ผู้เข้าร่วมโครงการ ผู้ถูกเจาะเลือดควรดื่มน้ำมาให้เพียงพอ นั่งในท่าที่สบาย ภายหลังเจาะเลือดให้นั่งพักสักระยะก่อนลุกขึ้น รวมถึงมีอุปกรณ์กู้ชีพฉุกเฉินไว้ในบริเวณใกล้เคียง

ความเสี่ยงที่ไม่ทราบแน่นอน

ท่านอาจเกิดอาการข้างเคียง หรือความไม่สบาย นอกเหนือจากที่ได้แสดงในเอกสารฉบับนี้ ซึ่งอาการข้างเคียงเหล่านี้เป็นอาการที่ไม่เคยพบมาก่อน เพื่อความปลอดภัยของท่าน ควรแจ้งผู้ทำวิจัยให้ทราบทันทีเมื่อเกิด ความผิดปกติใดๆ เกิดขึ้น

หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เกี่ยวกับความเสี่ยงที่อาจได้รับจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านสามารถ สอบถามจากผู้ทำวิจัยได้ตลอดเวลา ที่ นพ.ฐิติณัฐ ดิษยบุตร โทรศัพท์ 02-2564482 มือถือ 081-8706400 หรือ นพ. วัฒนชัย อึ้งเจริญวัฒนา โทรศัพท์ 045-244-973 มือถือ 081-8153570

ประโยชน์ที่อาจได้รับ

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้จะช่วยให้คุณและครอบครัวได้ทราบถึงภาวะเสี่ยงต่อการเกิดโรคนี้ทางเดินปัสสาวะ เพื่อที่จะสามารถป้องกันได้แต่เนิ่นๆ อีกทั้งยังเป็นวิทยุคุณแก่คณะผู้วิจัยและบุคคลอื่นที่จะได้ประโยชน์จากผลของการศึกษานี้ในอนาคต

วิธีการและรูปแบบการรักษาอื่นๆ ที่มีอยู่สำหรับอาสาสมัคร

ท่านไม่จำเป็นต้องเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เพื่อประโยชน์ในการรักษาโรคที่ท่านเป็นอยู่ และการปฏิเสธการเข้าร่วมโครงการจะไม่มีผลต่อการตัดสินใจให้การรักษาโดยแพทย์แต่ประการใด

ข้อปฏิบัติของท่านขณะที่ร่วมในโครงการวิจัย

ขอให้ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยปฏิบัติตามดังนี้

- ขอให้ท่านและสมาชิกในครอบครัวของท่าน เข้าร่วมโครงการวิจัยด้วยความสมัครใจ
- ขอให้ท่านให้ข้อมูลทางการแพทย์ของท่านทั้งในอดีต และปัจจุบัน แก่ผู้ทำวิจัยที่ตรงกับความเป็นจริง
- เมื่อท่านยินยอมที่จะเข้าร่วมโครงการวิจัย ท่านจะได้รับภาวะบรรจูปัสสาวะ 24 ชั่วโมง เพื่อเก็บปัสสาวะ กรูณาเก็บปัสสาวะและนำกลับมาให้แพทย์หรือคณะผู้วิจัยในวันที่กำหนด
- ในช่วงวันที่ต้องเก็บปัสสาวะ ท่านและสมาชิกในครอบครัวของท่านสามารถรับประทานอาหารและเครื่องดื่มได้ตามปกติ
- ท่านไม่ต้องอดอาหารหรือน้ำดื่มในวันที่พบทีมแพทย์พยาบาลเพื่อทำการเก็บตัวอย่างเลือด (วันก่อนและหลังเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง)

ขั้นตอนปฏิบัติในการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง

- เริ่มต้นเวลา 8.00 น. ท่าน/สมาชิกในครอบครัวปัสสาวะทั้ง
- หลังจาก 8.00 น. ท่าน/สมาชิกในครอบครัวกรูณาเก็บปัสสาวะทุกครั้ง **ทั้งหมด**ลงในภาชนะที่เตรียมไว้ให้ และตรงกับชื่อของท่าน/สมาชิกในครอบครัว
- ภาชนะเก็บปัสสาวะเก็บไว้ที่ใดก็ได้ ไม่ต้องเก็บไว้ในตู้เย็น ปิดฝาปิดชิดเพื่อป้องกันการหกหากภาชนะล้น
- เมื่อเวลา 8.00 น. ของวันรุ่งขึ้น ขอให้ท่าน/สมาชิกในครอบครัวปัสสาวะครั้งสุดท้ายและ **เก็บ**ลงภาชนะ ปิดฝาภาชนะให้สนิท และนำไปส่งทีมผู้วิจัย หรือทีมแพทย์-พยาบาลตามที่ได้นัดหมายไว้

อันตรายที่อาจเกิดขึ้นจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัยและความรับผิดชอบของผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัย

หากพบอันตรายที่เกิดขึ้นจากการวิจัย ท่านจะได้รับการรักษาอย่างเหมาะสม ผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัยยินดีจะรับผิดชอบค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลของท่าน และการลงนามในเอกสารให้ความยินยอม ไม่ได้หมายความว่าท่านได้สละสิทธิ์ทางกฎหมายตามปกติที่ท่านพึงมี

ในกรณีที่ท่านได้รับอันตรายใด ๆ หรือต้องการข้อมูลเพิ่มเติมที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ท่านสามารถติดต่อกับผู้ทำวิจัย คือ นพ.วิวัฒน์ชัย อึ้งเจริญวัฒนา มือถือ 081-8153570 หรือ นพ.ฐสฤษดิ์ ดิษยบุตร ที่หมายเลข 081-8706400 ได้ตลอด 24 ชั่วโมง

ค่าใช้จ่ายของท่านในการเข้าร่วมการวิจัย

ท่านจะไม่เสียค่าใช้จ่ายในการเข้าร่วมโครงการวิจัยของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

คำตอบแทนสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัย

อาสาสมัครที่เข้าร่วมโครงการวิจัยจะได้รับคำตอบแทนเพื่อเป็นค่าเดินทางและค่าเสียเวลาในการเข้าร่วมโครงการวิจัยจำนวน 500 บาทต่อคน เป็นจำนวนหนึ่งครั้ง

การเข้าร่วมและการสิ้นสุดการเข้าร่วมโครงการวิจัย

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ หากท่านไม่สมัครใจจะเข้าร่วมการศึกษาแล้ว ท่านสามารถถอนตัวได้ตลอดเวลา การขอถอนตัวออกจากโครงการวิจัยจะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาโรคของท่านแต่อย่างใด

การปกป้องรักษาข้อมูลความลับของอาสาสมัคร

ข้อมูลที่ท่านนำไปสู่การเปิดเผยตัวท่าน จะได้รับการปกปิดและจะไม่เปิดเผยแก่สาธารณชน ในกรณีที่ผลการวิจัยได้รับการตีพิมพ์ ชื่อและที่อยู่ของท่านจะต้องได้รับการปกปิดอยู่เสมอ โดยจะใช้เฉพาะรหัสประจำโครงการวิจัยของท่าน

จากการลงนามยินยอมของท่านผู้ทำวิจัย และผู้สนับสนุนการวิจัยสามารถเข้าไปตรวจสอบบันทึกข้อมูลทางการแพทย์ของท่านได้แม้จะสิ้นสุดโครงการวิจัยแล้วก็ตาม หากท่านต้องการยกเลิกการให้สิทธิ์ดังกล่าว ท่านสามารถแจ้งขอยกเลิกการให้คำยินยอมได้ที่ นพ. วัฒนชัย อึ้งเจริญวัฒนา หรือ นพ.ฐสิณีส ดิษยบุตร ดังเลขหมายที่แจ้งไว้ข้างต้น

หากท่านขอยกเลิกการให้คำยินยอมหลังจากที่ท่านได้เข้าร่วมโครงการวิจัยแล้ว ข้อมูลส่วนตัวของท่านจะไม่ถูกบันทึกเพิ่มเติม อย่างไรก็ตามข้อมูลอื่นๆ ของท่านอาจถูกนำมาใช้เพื่อประเมินผลการวิจัย และท่านจะไม่สามารถกลับมาเข้าร่วมในโครงการนี้ได้อีก ทั้งนี้เนื่องจากข้อมูลของท่านที่จำเป็นสำหรับใช้เพื่อการวิจัยไม่ได้ถูกบันทึก

จากการลงนามยินยอมของท่านแพทย์ผู้ทำวิจัยสามารถบอกรายละเอียดของท่านที่เกี่ยวข้องกับการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ให้แก่แพทย์ผู้รักษาท่านได้

สิทธิ์ของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยมีสิทธิ์ดังต่อไปนี้

1. ท่านจะได้รับทราบถึงลักษณะและวัตถุประสงค์ของการวิจัยในครั้งนี้
2. ท่านจะได้รับการอธิบายเกี่ยวกับระเบียบวิธีการของการวิจัย รวมถึงขั้นตอนการปฏิบัติ
3. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากกระบวนการเก็บสารตัวอย่าง
4. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงประโยชน์ที่ท่านอาจจะได้รับจากการวิจัย
5. ท่านจะได้รับทราบแนวทางในการป้องกันโรคนี้ทางเดินปัสสาวะ โดยเฉพาะอย่างยิ่งหากท่านถูกตรวจพบว่ามีความเสี่ยง
6. ท่านจะได้รับทราบว่ากรยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านสามารถขอถอนตัวจากโครงการเมื่อไรก็ได้ โดยผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยสามารถขอถอนตัวจากโครงการโดยไม่ได้รับผลกระทบใดๆ
7. ท่านจะได้รับสำเนาเอกสารใบยินยอมที่มีทั้งลายเซ็นและวันที่

หากท่านไม่ได้รับการชดเชยอันควรต่อการบาดเจ็บหรือเจ็บป่วยที่เกิดขึ้นจากการวิจัย หรือท่านไม่ได้รับการปฏิบัติตามที่ปรากฏในเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในการวิจัย ท่านสามารถร้องเรียนได้ที่ คณะกรรมการจริยธรรมการศึกษาวิจัยในคนด้านการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก กรมพัฒนา

การแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก ถนนติวานนท์ ต.ตลาดขวัญ อ.เมือง จ.นนทบุรี 11000
โทรศัพท์ 02-9510319 โทรสาร 02-5917809 ในเวลาราชการ

ขอขอบคุณในการร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

เอกสารแนะนำสำหรับอาสาสมัครสมาชิกครอบครัวกลุ่มตัวอย่าง

ชื่อโครงการวิจัย ภาวะเสี่ยงต่อการเกิดนิว กลุ่มอาการเมแทบอลิก กับโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคนี้ทางเดินปัสสาวะและบุคคลในครอบครัว

ผู้สนับสนุนการวิจัย สำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย (สกว.)

ชื่อผู้วิจัย

ชื่อ นายแพทย์ ดร.ฐสินัส ดิษยบุตร (ผู้วิจัยหลัก)

ที่อยู่ ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เบอร์โทรศัพท์ 0-2256-4482 มือถือ 08-1870-6400

23/16 หมู่ 11 แขวงบางมด เขตจอมทอง กรุงเทพฯ 10150

เบอร์โทรศัพท์ 0-2428-2654

ชื่อ นายแพทย์วัฒนชัย อึ้งเจริญวัฒนา (ผู้วิจัยหลักร่วม)

ที่อยู่ กลุ่มงานศัลยกรรม โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ จังหวัดอุบลราชธานี

เบอร์โทรศัพท์ 045-244973 มือถือ 08-1815-3570

ผู้ร่วมงานวิจัย

ชื่อ ศาสตราจารย์ปิยะรัตน์ โตสุโขวงศ์

ที่อยู่ ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เบอร์โทรศัพท์ 02-2564482, 08-1518-7618

ชื่อ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ชาญชัย บุญหล้า (ผู้วิจัยหลักร่วม)

ที่อยู่ ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เบอร์โทรศัพท์ 02-2564482 มือถือ 08-1733-8700

สถานที่ปฏิบัติงาน

กลุ่มงานศัลยกรรม โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ จังหวัดอุบลราชธานี เบอร์โทรศัพท์ 045-244973

ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เบอร์โทรศัพท์ 02-2564482

เรียน ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกท่าน

ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ เนื่องจากบิดาหรือมารดาของท่านได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคนี้ทางเดินปัสสาวะ ก่อนที่ท่านจะตัดสินใจเข้าร่วมในการศึกษาวิจัยดังกล่าว ขอให้ท่านอ่านเอกสารฉบับนี้อย่างถี่ถ้วน เพื่อให้ท่านได้ทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เพิ่มเติม กรุณาซักถามจากทีมงานของแพทย์ผู้ทำวิจัย หรือแพทย์ผู้ร่วมทำวิจัยซึ่งจะเป็นผู้สามารถตอบคำถามและให้ความกระจ่างแก่ท่านได้

ท่านสามารถขอคำแนะนำในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จากครอบครัว เพื่อน หรือแพทย์ประจำตัวของท่านได้ ท่านมีเวลาอย่างเพียงพอในการตัดสินใจโดยอิสระ ถ้าท่านสนใจแล้วว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ขอให้ท่านลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมของโครงการวิจัยนี้

เหตุผลความเป็นมา

โรคนี้ในระบบทางเดินปัสสาวะ เป็นโรคที่พบบ่อยในคนไทย และนำมาซึ่งความทุกข์ทรมานแก่ผู้ที่เป็น โดยมีอาการปวดอย่างรุนแรง ปัสสาวะมีเลือดหรือก้อนนิ่วปน ความเสี่ยงต่อการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะซ้ำซ้อน รวมถึงหากเป็นมากอาจก่อให้เกิดไตวายได้ โรคนี้ทางเดินปัสสาวะพบได้บ่อยในผู้ที่อาศัยในเขตภาคตะวันออกเฉียงเหนือและภาคเหนือ เชื่อว่าเป็นผลมาจากภาวะทางกรรมพันธุ์และปัจจัยภายนอกที่ไม่เหมาะสมนี้เกิดจากการตกตะกอนของสารที่เป็นส่วนประกอบของนิ่วที่ร่างกายขับออกทางปัสสาวะ ซึ่งในคนปกติสารเหล่านี้จะละลายในน้ำปัสสาวะและไม่ตกตะกอน การตกตะกอนเกิดจากมีปริมาณสารเหล่านี้มากเกินไป หรือไม่มีสารที่จะห้ามการตกตะกอนเหล่านี้มากพอในปัสสาวะ ในเวลานี้เรายังไม่รู้ถึงกลไกการเกิดความผิดปกติอย่างแท้จริง แต่เชื่อว่าเกิดจากหลายๆ สาเหตุรวมกัน ที่สำคัญ คือ เราพบว่า ผู้ที่เป็นญาติใกล้ชิดกับผู้ที่เป็นโรคจะมีโอกาสเกิดโรคได้สูงกว่าคนทั่วถึง 3 เท่า

คนไทยภาคตะวันออกเฉียงเหนือมีความเสี่ยงต่อการเกิดนิ่วได้หลายอย่าง เช่น อาหารที่รับประทานประจำจะมีสารที่ทำให้นิ่วสูง เช่น ข้าวเหนียว ผักขม ผักต้ว การกินเนื้อสัตว์หรือข้าวมากๆ แต่กินผักและผลไม้ น้อย นอกจากนี้ อากาศที่ร้อนทำให้เสียเหงื่อมาก ร่างกายขาดน้ำ หากไม่ดื่มน้ำตลอดทั้งวันจะทำให้ปัสสาวะเข้มข้นและเกิดเป็นนิ่วได้

สิ่งที่น่ากังวล คือ คนที่เป็นนิ่วส่วนหนึ่งจะเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือด เช่น หลอดเลือดแข็ง กล้ามเนื้อหัวใจโต หัวใจขาดเลือด และกลุ่มอาการเมแทบอลิก เช่น โรคอ้วน ความดันโลหิตสูง ไขมันในเลือดสูง และเบาหวาน ซึ่งโรคเหล่านี้เป็นโรคเรื้อรัง และเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตก่อนวัยอันควร เนื่องจากสมาชิกครอบครัวของผู้ป่วยด้วยโรคนี้มีโอกาสเกิดโรคนี้สูงกว่าคนปกติ จึงมีความเป็นไปได้มากกว่าท่านจะมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคนี้ โรคหัวใจและหลอดเลือด และกลุ่มอาการเมแทบอลิกในอนาคต ดังนั้น การรู้ถึงความเสี่ยงของโรคเหล่านี้แต่เนิ่นๆ จะทำให้ท่านสามารถเตรียมตัวที่จะปฏิบัติตนเพื่อป้องกันหรือยับยั้งมิให้เกิดโรคเหล่านี้ในวันข้างหน้า

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

งานวิจัยนี้มีขึ้นเพื่อศึกษาหาภาวะเสี่ยงของการเกิดโรคนี้ทางเดินปัสสาวะในประชากรที่อาศัยอยู่ในเขตภาคตะวันออกเฉียงเหนือของไทย เปรียบเทียบระหว่างผู้ที่เป็นโรคนี้ ทายาทของผู้ป่วย และกลุ่มบุคคลปกติ รวมถึงความเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด นอกจากนี้ ยังสืบค้นการเปลี่ยนแปลงของสารที่กระตุ้นให้เกิดนิ่ว และสารป้องกันการเกิดนิ่วทั้งในเลือดและในปัสสาวะในช่วงอายุที่ต่างกัน รวมถึงการค้นหาสาเหตุและกลไกของการเปลี่ยนแปลงนี้ทั้งในระดับชีวโมเลกุลและสรีรวิทยา

วิธีการที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

หากท่านมีคุณสมบัติที่เหมาะสม และสนใจที่จะเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ในฐานะของสมาชิกในครอบครัว และได้ลงลายมือชื่อยินยอมเข้าร่วมโครงการเพื่อเป็นหลักฐานแล้ว แพทย์และผู้ทำการวิจัยจะทำการเก็บเลือด

ปริมาณ 10 มิลลิลิตร และปัสสาวะ โดยแพทย์หรือพยาบาลจะทำการเก็บสารตัวอย่างเลือดจากหลอดเลือดดำ บริเวณท้องแขน ปริมาตรประมาณ 10 มิลลิลิตร (2 ซ้อนชา) ครั้งเดียว

ปัสสาวะ 24 ชั่วโมงจะถูกนำไปทดสอบหาปริมาณสารที่ทำให้เกิดนิ่ว และสารยับยั้งการเกิดนิ่ว รวมถึงภาวะการอักเสบที่อาจเป็นผลมาจากนิ่ว สารเหล่านี้ ได้แก่ ค่าความเป็นกรด-ด่าง ครีเอตินิน โซเดียม โพแทสเซียม แคลเซียม ฟอสเฟต กรดยูริก ซิเตรท ออกซาเลต และโปรตีนอัลบูมิน

เลือดจะถูกนำไปวิเคราะห์หาระดับน้ำตาล ไขมัน ครีเอตินิน สารน้ำอิเล็กโทรไลต์ แคลเซียม ฟอสเฟต กรดยูริก ซิเตรท และตัวบ่งชี้โรคหัวใจ homocysteine กับ hsCRP

ท่านจะได้รับการสัมภาษณ์และตอบแบบสอบถาม ใช้เวลาในการตอบแบบสอบถามไม่เกิน 15 นาที โดยแบบสอบถามจะขอข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับความเสี่ยงของการเกิดโรคนิ่วทางเดินปัสสาวะ กลุ่มอาการเมแทบอลิกและโรคหัวใจและหลอดเลือด

ความรับผิดชอบของอาสาสมัครผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

เพื่อให้งานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จ ผู้ทำวิจัยใครขอความร่วมมือจากท่าน โดยจะขอให้ท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัยอย่างเคร่งครัด รวมทั้งแจ้งอาการผิดปกติต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นกับท่านระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัยให้ผู้ทำวิจัยได้รับทราบ

ความเสี่ยงที่อาจได้รับ

เนื่องจากงานวิจัยนี้ไม่มีการได้รับการสารใดๆ หรือการรักษาใดเพิ่มเติม จึงไม่มีผลเสียต่อสุขภาพผู้เข้าร่วมโครงการ ผู้ถูกเจาะเลือดควรดื่มน้ำมาให้เพียงพอ นั่งในท่าที่สบาย ภายหลังจากเจาะเลือดให้นั่งพักสักกระยะก่อนลุกขึ้น รวมถึงมีอุปกรณ์กู้ชีพฉุกเฉินไว้ในบริเวณใกล้เคียง

ความเสี่ยงที่ไม่ทราบแน่นอน

ท่านอาจเกิดอาการข้างเคียง หรือความไม่สบาย นอกเหนือจากที่ได้แสดงในเอกสารฉบับนี้ ซึ่งอาการข้างเคียงเหล่านี้เป็นอาการที่ไม่เคยพบมาก่อน เพื่อความปลอดภัยของท่าน ควรแจ้งผู้ทำวิจัยให้ทราบทันทีเมื่อเกิดความผิดปกติใดๆ เกิดขึ้น

หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เกี่ยวกับความเสี่ยงที่อาจได้รับจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านสามารถสอบถามจากผู้ทำวิจัยได้ตลอดเวลา ที่ นพ.จตุลีนัส ดิษยบุตร โทรศัพท์ 02-2564482 มือถือ 081-8706400 หรือ นพ.วิวัฒน์ชัย อึ้งเจริญวัฒนา โทรศัพท์ 045-244-973 มือถือ 081-8153570

ประโยชน์ที่อาจได้รับ

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้จะช่วยให้ท่านและครอบครัวได้ทราบถึงภาวะเสี่ยงต่อการเกิดโรคนิ่วทางเดินปัสสาวะ เพื่อที่จะสามารถป้องกันได้แต่เนิ่นๆ อีกทั้งยังเป็นวิทยุคุณแก่คณะผู้วิจัยและบุคคลอื่นที่จะได้ประโยชน์จากผลของการศึกษานี้ในอนาคต

วิธีการและรูปแบบการรักษาอื่นๆ ซึ่งมีอยู่สำหรับอาสาสมัคร

ท่านไม่จำเป็นต้องเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เพื่อประโยชน์ในการรักษาโรคที่ท่านเป็นอยู่ และการปฏิเสธการเข้าร่วมโครงการจะไม่มีผลต่อการตัดสินใจให้การรักษาโดยแพทย์แต่ประการใด

ข้อปฏิบัติของท่านขณะที่ร่วมในโครงการวิจัย

ขอให้ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยปฏิบัติตามดังนี้

- ขอให้ท่านและสมาชิกในครอบครัวของท่าน เข้าร่วมโครงการวิจัยด้วยความสมัครใจ
- ขอให้ท่านให้ข้อมูลทางการแพทย์ของท่านทั้งในอดีต และปัจจุบัน แก่ผู้ทำวิจัยที่ตรงกับความเป็นจริง

- เมื่อท่านยินยอมที่จะเข้าร่วมโครงการวิจัย ท่านจะได้รับภาชนะบรรจุปัสสาวะ 24 ชั่วโมง เพื่อเก็บปัสสาวะ กรุณาเก็บปัสสาวะและนำกลับมาให้แพทย์หรือคณะผู้วิจัยในวันที่กำหนด
- ในช่วงวันที่ต้องเก็บปัสสาวะ ท่านและสมาชิกในครอบครัวของท่านสามารถรับประทานอาหารและเครื่องดื่มได้ตามปกติ
- ท่านไม่ต้องอดอาหารหรือน้ำดื่มในวันที่พบทีมแพทย์พยาบาลเพื่อทำการเก็บตัวอย่างเลือด (วันก่อนและหลังเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง)

ขั้นตอนปฏิบัติในการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง

- เริ่มต้นเวลา 8.00 น. ท่าน/สมาชิกในครอบครัวปัสสาวะทิ้ง
- หลังจาก 8.00 น. ท่าน/สมาชิกในครอบครัวกรุณาเก็บปัสสาวะทุกครั้ง ทั้งหมดลงในภาชนะที่เตรียมไว้ให้ และตรงกับชื่อของท่าน/สมาชิกในครอบครัว
- ภาชนะเก็บปัสสาวะเก็บไว้ที่ใดก็ได้ ไม่ต้องเก็บไว้ในตู้เย็น ปิดฝาปิดชิดเพื่อป้องกันการหกหากภาชนะล้น
- เมื่อเวลา 8.00 น. ของวันรุ่งขึ้น ขอให้ท่าน/สมาชิกในครอบครัวปัสสาวะครั้งสุดท้ายและเก็บลงภาชนะ ปิดฝาภาชนะให้สนิท และนำไปส่งทีมผู้วิจัย หรือทีมแพทย์-พยาบาลตามที่ได้นัดหมายไว้

อันตรายที่อาจเกิดขึ้นจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัยและความรับผิดชอบของผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัย

หากพบอันตรายที่เกิดขึ้นจากการวิจัย ท่านจะได้รับการรักษาอย่างเหมาะสม ผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัยยินดีจะรับผิดชอบค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลของท่าน และการลงนามในเอกสารให้ความยินยอม ไม่ได้หมายความว่าท่านได้สละสิทธิ์ทางกฎหมายตามปกติที่ท่านพึงมี

ในกรณีที่ท่านได้รับอันตรายใด ๆ หรือต้องการข้อมูลเพิ่มเติมที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ท่านสามารถติดต่อกับผู้ทำวิจัย คือ นพ.วัฒนชัย อึ้งเจริญวัฒนา มือถือ 081-8153570 หรือ นพ.ฐิติณัฐ ดิษยบุตร ที่หมายเลข 081-8706400 ได้ตลอด 24 ชั่วโมง

ค่าใช้จ่ายของท่านในการเข้าร่วมการวิจัย

ท่านจะไม่เสียค่าใช้จ่ายในการเข้าร่วมโครงการวิจัยของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

ค่าตอบแทนสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัย

อาสาสมัครที่เข้าร่วมโครงการวิจัยจะได้รับค่าตอบแทนเพื่อเป็นค่าเดินทางและค่าเสียเวลาในการเข้าร่วมโครงการวิจัยจำนวน 500 บาทต่อคน เป็นจำนวนหนึ่งครั้ง

การเข้าร่วมและการสิ้นสุดการเข้าร่วมโครงการวิจัย

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ หากท่านไม่สมัครใจจะเข้าร่วมการศึกษาแล้ว ท่านสามารถถอนตัวได้ตลอดเวลา การขอลงตัวออกจากโครงการวิจัยจะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาโรคของท่านแต่อย่างใด

การปกป้องรักษาข้อมูลความลับของอาสาสมัคร

ข้อมูลที่สามารถนำไปสู่การเปิดเผยตัวท่าน จะได้รับการปกปิดและจะไม่เปิดเผยแก่สาธารณชน ในกรณีที่ผลการวิจัยได้รับการตีพิมพ์ ชื่อและที่อยู่ของท่านจะต้องได้รับการปกปิดอยู่เสมอ โดยจะใช้เฉพาะรหัสประจำโครงการวิจัยของท่าน

จากการลงนามยินยอมของท่านผู้ทำวิจัย และผู้สนับสนุนการวิจัยสามารถเข้าไปตรวจสอบบันทึกข้อมูลทางการแพทย์ของท่านได้แม้จะสิ้นสุดโครงการวิจัยแล้วก็ตาม หากท่านต้องการยกเลิกการให้สิทธิ์ดังกล่าว ท่านสามารถแจ้งขอยกเลิกการให้คำยินยอมได้ที่ นพ.วัฒนชัย อึ้งเจริญวัฒนา หรือ นพ.ฐิติณัฐ ดิษยบุตร ดังเลขหมายที่แจ้งไว้ข้างต้น

หากท่านขอยกเลิกการให้คำยินยอมหลังจากที่ท่านได้เข้าร่วมโครงการวิจัยแล้ว ข้อมูลส่วนตัวของท่านจะไม่ถูกบันทึกเพิ่มเติม อย่างไรก็ตาม ข้อมูลอื่น ๆ ของท่านอาจถูกนำมาใช้เพื่อประเมินผลการวิจัย และท่านจะไม่สามารถกลับมาเข้าร่วมในโครงการนี้ได้อีก ทั้งนี้เนื่องจากข้อมูลของท่านที่จำเป็นสำหรับใช้เพื่อการวิจัยไม่ได้ถูกบันทึก

จากการลงนามยินยอมของท่านแพทย์ผู้ทำวิจัยสามารถบอกรายละเอียดของท่านที่เกี่ยวข้องกับการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ให้แก่แพทย์ผู้รักษาท่านได้

สิทธิ์ของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยมีสิทธิ์ดังต่อไปนี้

1. ท่านจะได้รับทราบถึงลักษณะและวัตถุประสงค์ของการวิจัยในครั้งนี้
2. ท่านจะได้รับการอธิบายเกี่ยวกับระเบียบวิธีการของการวิจัย รวมถึงขั้นตอนการปฏิบัติ
3. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงความเสี่ยงที่อาจจะเกิดขึ้นจากกระบวนการเก็บสารตัวอย่าง
4. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงประโยชน์ที่ท่านอาจจะได้รับจากการวิจัย
5. ท่านจะได้รับทราบแนวทางในการป้องกันโรคนี้ผ่านทางเดินปัสสาวะ โดยเฉพาะอย่างยิ่งหากท่านถูกตรวจพบว่ามีความเสี่ยง
6. ท่านจะได้รับทราบว่าการยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านสามารถถอนตัวจากโครงการเมื่อไรก็ได้ โดยผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยสามารถถอนตัวจากโครงการโดยไม่ได้รับผลกระทบใดๆ
7. ท่านจะได้รับสำเนาเอกสารใบยินยอมที่มีทั้งลายเซ็นและวันที่

หากท่านไม่ได้รับการชดเชยอันควรต่อการบาดเจ็บหรือเจ็บป่วยที่เกิดขึ้นจากการวิจัย หรือท่านไม่ได้รับการปฏิบัติตามที่ปรากฏในเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในการวิจัย ท่านสามารถร้องเรียนได้ที่ คณะกรรมการจริยธรรมการศึกษาวิจัยในคนด้านการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก กรมพัฒนาการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก ถนนติวานนท์ ต.ตลาดขวัญ อ.เมือง จ.นนทบุรี 11000 โทรศัพท์ 02-9510319 โทรสาร 02-5917809 ในเวลาราชการ

ขอขอบคุณในการร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้

เอกสารแนะนำสำหรับอาสาสมัครกลุ่มควบคุม

ชื่อโครงการวิจัย ภาวะเสี่ยงต่อการเกิดนิ่ว กลุ่มอาการเมแทบอลิก กับโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคนี้ทางเดินปัสสาวะและบุคคลในครอบครัว

ผู้สนับสนุนการวิจัย สำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย (สกว.)

ชื่อผู้วิจัย

ชื่อ นายแพทย์ ดร.ฐิติณัฐ ดิษยบุตร (ผู้วิจัยหลัก)

ที่อยู่ ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เบอร์โทรศัพท์ 0-2256-4482 มือถือ 08-1870-6400

23/16 หมู่ 11 แขวงบางมด เขตจอมทอง กรุงเทพฯ 10150

เบอร์โทรศัพท์ 2-2428-2654

ชื่อ นายแพทย์วิวัฒน์ชัย อึ้งเจริญวัฒนา (ผู้วิจัยหลักร่วม)

ที่อยู่ กลุ่มงานศัลยกรรม โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ จังหวัดอุบลราชธานี

เบอร์โทรศัพท์ 045-244973 มือถือ 081-8153570

ผู้ร่วมงานวิจัย

ชื่อ ศาสตราจารย์ปิยะรัตน์ โตสุโขวงศ์

ที่อยู่ ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เบอร์โทรศัพท์ 02-2564482, 081-5187618

ชื่อ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ชาญชัย บุญหล้า (ผู้วิจัยหลักร่วม)

ที่อยู่ ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เบอร์โทรศัพท์ 02-2564482 มือถือ 081-7338700

สถานที่ปฏิบัติงาน

กลุ่มงานศัลยกรรม โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ จังหวัดอุบลราชธานี เบอร์โทรศัพท์ 045-244973

ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เบอร์โทรศัพท์ 02-2564482

เรียน ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกท่าน

ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้เนื่องจากท่านอาศัยอยู่ในเขตภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ซึ่งมีรายงานการพบโรคนี้ทางเดินปัสสาวะสูงที่สุดในประเทศ ก่อนที่ท่านจะตัดสินใจเข้าร่วมในการศึกษาวิจัยดังกล่าว ขอให้ท่านอ่านเอกสารฉบับนี้อย่างถี่ถ้วน เพื่อให้ท่านได้ทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เพิ่มเติม กรุณาซักถามจากทีมงานของแพทย์ผู้ทำวิจัย หรือแพทย์ผู้ร่วมทำวิจัยซึ่งจะเป็นผู้สามารถตอบคำถามและให้ความกระจ่างแก่ท่าน

ท่านสามารถขอคำแนะนำในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จากครอบครัว เพื่อน หรือแพทย์ประจำตัวของท่านได้ ท่านมีเวลาอย่างเพียงพอในการตัดสินใจโดยอิสระ ถ้าท่านสนใจแล้วว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ขอให้ท่านลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมของโครงการวิจัยนี้

เหตุผลความเป็นมา

โรคนี้ในระบบทางเดินปัสสาวะ เป็นปัญหาสาธารณสุขของไทยมายาวนาน และนำมาซึ่งความทุกข์ทรมานแก่ผู้ที่เป็น ทั้งอาการปวดอย่างรุนแรง ปัสสาวะมีเลือดหรือก้อนนิ่วปน ความเสี่ยงต่อการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะซ้ำซ้อน รวมถึงหากเป็นมากอาจก่อให้เกิดความพิการของไตได้ โรคนี้ทางเดินปัสสาวะในไทยพบได้บ่อยในผู้ที่อาศัยในเขตภาคตะวันออกเฉียงเหนือและภาคเหนือ โดยพบได้ถึง 17.6 % หรือหนึ่งใน 6 คน ซึ่งพบได้มากกว่าผู้ที่อาศัยในเขตภาคกลางและภาคใต้มาก เชื่อว่าเป็นผลมาจากภาวะทางกรรมพันธุ์และและปัจจัยภายนอกที่ไม่เหมาะสม ถึงแม้ในปัจจุบันจะยังไม่พบความผิดปกติทางพันธุกรรมที่เป็นสาเหตุให้เกิดนิ่วทางเดินปัสสาวะโดยตรง แต่พบว่าหากมีสมาชิกในครอบครัวป่วยเป็นโรคนี้ทางเดินปัสสาวะแล้ว สมาชิกที่เหลือจะมีความเสี่ยงต่อการเกิดนิ่วสูงกว่าปกติ จากการศึกษาของในประชากรที่อาศัยอยู่ในเขตภาคตะวันออกเฉียงเหนือของไทยโดยอาจารย์สมชาย ศรีทิพย์วรรณ แพทย์จากโรงพยาบาลศิริราช พบว่าญาติของผู้ที่ป่วยเป็นนิ่วจะมีโอกาสเกิดนิ่วสูงกว่าบุคคลปกติถึง 3.18 เท่า

ในส่วนของปัจจัยภายนอกที่ส่งเสริมต่อการเกิดนิ่วทางเดินปัสสาวะนั้น ประกอบด้วย อาหารและวิถีการดำเนินชีวิต พบว่า อาหารพื้นบ้านของชาวอีสานมีส่วนประกอบที่เป็นข้าว โปรตีนและผักสูง ในขณะที่มีผลไม้เป็นส่วนประกอบน้อย รูปแบบของอาหารนี้จะส่งผลกระตุ้นให้ร่างกายมีการสร้างกรดซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์สุดท้ายของการสลายอาหารให้เป็นพลังงานเพิ่มขึ้น มีผลทำให้ปัสสาวะมีความเป็นกรดสูงและเกิดการตกตะกอนได้ง่าย นอกจากนี้การรับประทานผลไม้ โดยเฉพาะผลไม้ที่มีรสเปรี้ยวไม่เพียงพอ ทำให้ร่างกายได้รับ ซิเตรท ซึ่งเป็นสารป้องกันการเกิดนิ่วต่ำ ไม่เพียงพอที่จะยับยั้งกระบวนการการเกิดนิ่ว นอกจากนี้ พฤติกรรมการบริโภคน้ำน้อยในช่วงเวลาทำงาน กลางวัน อากาศที่ร้อน และงานที่ใช้แรงงานหนัก เป็นผลให้ร่างกายมีการเสียน้ำไปในรูปของเหงื่อเพิ่มขึ้น ทำให้ปริมาณน้ำในร่างกายไม่เพียงพอ ปัสสาวะจึงมีปริมาณน้อยและมีความเข้มข้นสูง ยิ่งกระตุ้นให้นิ่วตกตะกอนได้ง่ายขึ้น

จะเห็นได้ว่า ประชากรที่อาศัยอยู่ในเขตภาคตะวันออกเฉียงเหนือมีความเสี่ยงต่อการเกิดนิ่วหลายประการ และปัจจัยเหล่านี้ไม่ได้จำกัดอยู่แต่เฉพาะผู้ป่วยเท่านั้น สมาชิกในครอบครัว โดยเฉพาะสามี ภรรยา และบุตร ย่อมประสบภาวะเสี่ยงเหล่านี้เช่นกัน

สิ่งที่น่าประหลาดใจ คือ ผู้ที่ป่วยด้วยโรคนี้ทางเดินปัสสาวะ มักจะเป็นผู้ที่มีอายุเข้าวัยกลางคน หรือวัยชรา แสดงว่าโรคนี้ทางเดินปัสสาวะจัดเป็นหนึ่งในกลุ่มโรคที่เกิดจากความเสื่อมของร่างกาย เช่นเดียวกับโรคหลอดเลือดหัวใจ โรคไตเสื่อม หรือโรคสมองเสื่อม ที่สำคัญ ปัจจุบันแพทย์ได้พบว่าโรคนี้ทางเดินปัสสาวะมีความสัมพันธ์ใกล้ชิดกับโรคความดันโลหิตสูง ไชมันในเลือดสูง และโรคหลอดเลือดหัวใจ ดังนั้น ท่านและลูกของท่านซึ่งเชื่อได้ว่ามีความเสี่ยงต่อการเกิดนิ่วสูงกว่าคนปกติ น่าจะมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจและความดันโลหิตสูงเพิ่มขึ้นเช่นกัน การทราบถึงความเสี่ยงเหล่านี้แต่เนิ่นๆ จะช่วยให้สามารถวางแผนการป้องกันเพื่อมิให้เกิดโรคและความทุกข์ทรมานแก่ท่านและลูกหลานของท่านในอนาคต

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

งานวิจัยนี้มีขึ้นเพื่อศึกษาหาภาวะเสี่ยงของการเกิดโรคนี้ทางเดินปัสสาวะในประชากรที่อาศัยอยู่ในเขตภาคตะวันออกเฉียงเหนือของไทย เปรียบเทียบระหว่างผู้ที่ เป็นโรคนี้ ทยายทของผู้ป่วย และกลุ่มบุคคลปกติ รวมถึง ความเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด นอกจากนี้ ยังสืบค้นการเปลี่ยนแปลงของสารที่กระตุ้นให้เกิดนิ่ว และสารป้องกันการเกิดนิ่วทั้งในเลือดและในปัสสาวะในช่วงอายุที่ต่างกัน รวมถึงการค้นหาสาเหตุและกลไกของการเปลี่ยนแปลงนี้ทั้งในระดับชีวโมเลกุลและสรีรวิทยา

วิธีการที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

หากท่านมีคุณสมบัติที่เหมาะสม และสมัครใจที่จะเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้พร้อมกับสมาชิกในครอบครัว อันประกอบด้วย บุตรและธิดา (ลูก) และได้ลงลายมือชื่อยินยอมเข้าร่วมโครงการเพื่อเป็นหลักฐานแล้ว แพทย์และ ผู้ทำการวิจัยจะทำการเก็บสารตัวอย่างสำหรับวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ สารตัวอย่างปัสสาวะ 24 ชั่วโมง และสารตัวอย่างเลือด โดยแพทย์หรือพยาบาลจะทำการเก็บสารตัวอย่างเลือดจากหลอดเลือดดำบริเวณท้องแขน ปริมาตรประมาณ 10 มิลลิลิตร (2 ซ้อนชา) ครั้งเดียว

ปัสสาวะ 24 ชั่วโมงจะถูกนำไปทดสอบหาปริมาณสารที่ทำให้เกิดนิ่ว และสารยับยั้งการเกิดนิ่ว รวมถึง ภาวะการอักเสบที่อาจเป็นผลมาจากนิ่ว สารเหล่านี้ ได้แก่ ค่าความเป็นกรด-ด่าง ครีเอตินิน โซเดียม โพแทสเซียม แคลเซียม ฟอสเฟต กรดยูริก ซิเตรท ออกซาเลต และโปรตีนอัลบูมิน

เลือดจะถูกนำไปวิเคราะห์หาระดับน้ำตาล ไขมัน ครีเอตินิน สารน้ำอิเล็กโทรไลต์ แคลเซียม ฟอสเฟต กรดยูริก ซิเตรท และตัวบ่งชี้โรคหัวใจ homocysteine กับ hsCRP

ท่านจะได้รับการสัมภาษณ์และตอบแบบสอบถาม ใช้เวลาในการตอบแบบสอบถามไม่เกิน 15 นาที โดย แบบสอบถามจะขอข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับความเสี่ยงของการเกิดโรคนี้ทางเดินปัสสาวะ กลุ่มอาการเมแทบอลิกและ โรคหัวใจและหลอดเลือด

ความรับผิดชอบของอาสาสมัครผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

เพื่อให้งานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จ ผู้ทำวิจัยใครขอความร่วมมือจากท่าน โดยจะขอให้ท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัยอย่างเคร่งครัด รวมทั้งแจ้งอาการผิดปกติต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นกับท่านระหว่างที่ท่านเข้าร่วม ในโครงการวิจัยให้ผู้ทำวิจัยได้รับทราบ

ความเสี่ยงที่อาจได้รับ

เนื่องจากงานวิจัยนี้ไม่มีการได้รับการสารใดๆ หรือการรักษาใดเพิ่มเติม จึงมีความเสี่ยงต่อสุขภาพผู้เข้าร่วมโครงการต่ำมาก ความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้น ได้แก่ การหมดสติภายหลังหรือระหว่างการเจาะเลือด ผู้ถูกเจาะเลือด ควรดื่มน้ำมาให้เพียงพอ นั่งในท่าที่สบาย ภายหลังเจาะเลือดให้นั่งพักสักระยะก่อนลุกขึ้น รวมถึงมีอุปกรณ์กู้ชีพ ฉุกเฉินไว้ในบริเวณใกล้เคียง

ความเสี่ยงที่ไม่ทราบแน่นอน

ท่านอาจเกิดอาการข้างเคียง หรือความไม่สบาย นอกเหนือจากที่ได้แสดงในเอกสารฉบับนี้ ซึ่งอาการข้างเคียงเหล่านี้เป็นอาการที่ไม่เคยพบมาก่อน เพื่อความปลอดภัยของท่าน ควรแจ้งผู้ทำวิจัยให้ทราบทันทีเมื่อเกิด ความผิดปกติใดๆ เกิดขึ้น

หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เกี่ยวกับความเสี่ยงที่อาจได้รับจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านสามารถ สอบถามจากผู้ทำวิจัยได้ตลอดเวลา ที่ นพ.ฐสิณัส ดิษยบุตร โทรศัพท์ 02-2564482 มือถือ 081-8706400 หรือ นพ. วัฒนชัย อึ้งเจริญวัฒนา โทรศัพท์ 045-244-973 มือถือ 081-8153570

ประโยชน์ที่อาจได้รับ

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้จะช่วยให้คุณและครอบครัวได้ทราบถึงภาวะเสี่ยงต่อการเกิดโรคนี้ทางเดินปัสสาวะ เพื่อที่จะสามารถป้องกันได้แต่เนิ่นๆ อีกทั้งยังเป็นวิทยุคุณแก่คณะผู้วิจัยและบุคคลอื่นที่จะได้ประโยชน์จากผลของการศึกษานี้ในอนาคต

วิธีการและรูปแบบการรักษาอื่นๆ ที่มีอยู่สำหรับอาสาสมัคร

ท่านไม่จำเป็นต้องเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เพื่อประโยชน์ในการรักษาโรคที่ท่านเป็นอยู่ และการปฏิเสธการเข้าร่วมโครงการจะไม่มีผลต่อการตัดสินใจให้การรักษาโดยแพทย์แต่ประการใด

ข้อปฏิบัติของท่านขณะที่ร่วมในโครงการวิจัย

- ขอให้ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยปฏิบัติตามดังนี้
- ขอให้ท่านและสมาชิกในครอบครัวของท่าน เข้าร่วมโครงการวิจัยด้วยความสมัครใจ
- ขอให้ท่านให้ข้อมูลทางการแพทย์ของท่านทั้งในอดีต และปัจจุบัน แก่ผู้ทำวิจัยตามความเป็นจริง
- เมื่อท่านยินยอมที่จะเข้าร่วมโครงการวิจัย ท่านจะได้รับภาวะบรรจูปัสสาวะ 24 ชั่วโมง เพื่อเก็บปัสสาวะ กรูณาเก็บปัสสาวะและนำกลับมาให้แพทย์หรือคณะผู้วิจัยในวันที่กำหนด
- ในช่วงวันที่ต้องเก็บปัสสาวะ ท่านและสมาชิกในครอบครัวของท่านสามารถรับประทานอาหารและเครื่องดื่มได้ตามปกติ
- ท่านไม่ต้องอดอาหารหรือน้ำดื่มในวันที่พบทีมแพทย์พยาบาลเพื่อทำการเก็บตัวอย่างเลือด (วันก่อนและหลังเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง)

ขั้นตอนปฏิบัติในการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง

- เริ่มต้นเวลา 8.00 น. ท่าน/สมาชิกในครอบครัวปัสสาวะทิ้ง
- หลังจาก 8.00 น. ท่านกรูณาเก็บปัสสาวะทุกครั้ง **ทั้งหมด**ลงในภาชนะที่เตรียมไว้ให้ และตรงกับชื่อของท่าน/สมาชิกในครอบครัว
- ภาชนะเก็บปัสสาวะเก็บไว้ที่ใดก็ได้ ไม่ต้องเก็บไว้ในตู้เย็น ปิดฝาปิดชิดเพื่อป้องกันการหกหากภาชนะล้น
- เมื่อเวลา 8.00 น. ของวันรุ่งขึ้น ขอให้ท่านปัสสาวะครั้งสุดท้ายและ**เก็บ**ลงภาชนะ ปิดฝาภาชนะให้สนิท และนำไปส่งทีมผู้วิจัย หรือทีมแพทย์-พยาบาลตามที่ได้นัดหมายไว้

อันตรายที่อาจเกิดขึ้นจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัยและความรับผิดชอบของผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัย

หากพบอันตรายที่เกิดขึ้นจากการวิจัย ท่านจะได้รับการรักษาอย่างเหมาะสม ผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัยยินดีจะรับผิดชอบค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลของท่าน และการลงนามในเอกสารให้ความยินยอม ไม่ได้หมายความว่าท่านได้สละสิทธิ์ทางกฎหมายตามปกติที่ท่านพึงมี

ในกรณีที่ท่านได้รับอันตรายใด ๆ หรือต้องการข้อมูลเพิ่มเติมที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ท่านสามารถติดต่อกับผู้ทำวิจัย คือ นพ.วัฒนชัย อึ้งเจริญวัฒนา มือถือ 081-8153570 หรือ นพ.ฐสิณัส ดิษยบุตร ที่หมายเลข 081-8706400 ได้ตลอด 24 ชั่วโมง

ค่าใช้จ่ายของท่านในการเข้าร่วมการวิจัย

ท่านจะไม่เสียค่าใช้จ่ายในการเข้าร่วมโครงการวิจัยของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

คำตอบแทนสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัย

อาสาสมัครที่เข้าร่วมโครงการวิจัยจะได้รับคำตอบแทนเพื่อเป็นค่าเดินทางและค่าเสียเวลาในการเข้าร่วมโครงการวิจัยจำนวน 500 บาทต่อคน เป็นจำนวนหนึ่งครั้ง

การเข้าร่วมและการสิ้นสุดการเข้าร่วมโครงการวิจัย

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ หากท่านไม่สมัครใจจะเข้าร่วมการศึกษาแล้วท่านสามารถถอนตัวได้ตลอดเวลา การขอลงตัวออกจากโครงการวิจัยจะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาโรคของท่านแต่อย่างใด

การปกป้องรักษาข้อมูลความลับของอาสาสมัคร

ข้อมูลที่ท่านนำไปสู่การเปิดเผยตัวท่าน จะได้รับการปกปิดและไม่เปิดเผยแก่สาธารณชน ในกรณีที่ผลการวิจัยได้รับการตีพิมพ์ ชื่อและที่อยู่ของท่านจะต้องได้รับการปกปิดอยู่เสมอ โดยจะใช้เฉพาะรหัสประจำโครงการวิจัยของท่าน

จากการลงนามยินยอมของท่านผู้ทำวิจัย และผู้สนับสนุนการวิจัยสามารถเข้าไปตรวจสอบบันทึกข้อมูลทางการแพทย์ของท่านได้แม้จะสิ้นสุดโครงการวิจัยแล้วก็ตาม หากท่านต้องการยกเลิกการให้สิทธิ์ดังกล่าว ท่านสามารถแจ้งขอยกเลิกการให้คำยินยอมได้ที่ นพ. วัฒนชัย อึ้งเจริญวัฒนา หรือ นพ.ฐสิณีส ดิษยบุตร ดังเลขหมายที่แจ้งไว้ข้างต้น

หากท่านขอยกเลิกการให้คำยินยอมหลังจากที่ท่านได้เข้าร่วมโครงการวิจัยแล้ว ข้อมูลส่วนตัวของท่านจะไม่ถูกบันทึกเพิ่มเติม อย่างไรก็ตามข้อมูลอื่น ๆ ของท่านอาจถูกนำมาใช้เพื่อประเมินผลการวิจัย และท่านจะไม่สามารถกลับมาเข้าร่วมในโครงการนี้ได้อีก ทั้งนี้เนื่องจากข้อมูลของท่านที่จำเป็นสำหรับใช้เพื่อการวิจัยไม่ได้ถูกบันทึก

จากการลงนามยินยอมของท่านแพทย์ผู้ทำวิจัยสามารถบอกรายละเอียดของท่านที่เกี่ยวข้องกับการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ให้แก่แพทย์ผู้รักษาท่านได้

สิทธิ์ของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยมีสิทธิ์ดังต่อไปนี้

- ท่านจะได้รับทราบถึงลักษณะและวัตถุประสงค์ของการวิจัยในครั้งนี้
- ท่านจะได้รับการอธิบายเกี่ยวกับระเบียบวิธีการของการวิจัย รวมถึงขั้นตอนการปฏิบัติ
- ท่านจะได้รับการอธิบายถึงความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากกระบวนการเก็บสารตัวอย่าง
- ท่านจะได้รับการอธิบายถึงประโยชน์ที่ท่านอาจจะได้รับจากการวิจัย
- ท่านจะได้รับทราบแนวทางในการป้องกันโรคนิวทาจเดินปัสสาวะ โดยเฉพาะอย่างยิ่งหากท่านถูกตรวจพบว่ามีความเสี่ยง
- ท่านจะได้รับทราบว่าการยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านสามารถถอนตัวจากโครงการเมื่อไรก็ได้ โดยผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยสามารถขอลงตัวจากโครงการโดยไม่ได้รับผลกระทบใดๆ
- ท่านจะได้รับสำเนาเอกสารใบยินยอมที่มีทั้งลายเซ็นและวันที่

หากท่านไม่ได้รับการชดเชยอันควรต่อการบาดเจ็บหรือเจ็บป่วยที่เกิดขึ้นจากการวิจัย หรือท่านไม่ได้รับการปฏิบัติตามที่ปรากฏในเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในการวิจัย ท่านสามารถร้องเรียนได้ที่คณะกรรมการจริยธรรมการศึกษาระดับบัณฑิตศึกษาในคนด้านการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก กรมพัฒนาการแพทย์

แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก ถนนติวานนท์ ต. ตลาดขวัญ อ.เมือง จ.นนทบุรี 11000 โทรศัพท์ 02-9510319
โทรสาร 02-5917809 ในเวลาราชการ

ขอขอบคุณในการร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

เอกสารแนะนำสำหรับอาสาสมัครสมาชิกครอบครัวกลุ่มควบคุม

ชื่อโครงการวิจัย ภาวะเสี่ยงต่อการเกิดนิว กลุ่มอาการเมแทบอลิก กับโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคนี้ทางเดินปัสสาวะและบุคคลในครอบครัว

ผู้สนับสนุนการวิจัย สำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย (สกว.)

ชื่อผู้วิจัย

ชื่อ นายแพทย์ ดร.ฐสินัส ดิษยบุตร (ผู้วิจัยหลัก)

ที่อยู่ ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เบอร์โทรศัพท์ 0-2256-4482 มือถือ 08-1870-6400

23/16 หมู่ 11 แขวงบางมด เขตจอมทอง กรุงเทพฯ 10150

เบอร์โทรศัพท์ 0-2428-2654

ชื่อ นายแพทย์วิวัฒน์ชัย อึ้งเจริญวัฒนา (ผู้วิจัยหลักร่วม)

ที่อยู่ กลุ่มงานศัลยกรรม โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ จังหวัดอุบลราชธานี

เบอร์โทรศัพท์ 045-244973 มือถือ 081-8153570

ผู้ร่วมงานวิจัย

ชื่อ ศาสตราจารย์ปิยะรัตน์ โตสุโขวงศ์

ที่อยู่ ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เบอร์โทรศัพท์ 02-2564482, 081-5187618

ชื่อ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ชาญชัย บุญหล้า (ผู้วิจัยหลักร่วม)

ที่อยู่ ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เบอร์โทรศัพท์ 02-2564482 มือถือ 081-7338700

สถานที่ปฏิบัติงาน

กลุ่มงานศัลยกรรม โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ จังหวัดอุบลราชธานี เบอร์โทรศัพท์ 045-244973

ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เบอร์โทรศัพท์ 02-2564482

เรียน ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกท่าน

ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ เนื่องจากท่านมีถิ่นพำนักอยู่ในเขตภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ซึ่งมีรายงานการพบโรคนี้ทางเดินปัสสาวะสูงที่สุดในประเทศ ก่อนที่ท่านจะตัดสินใจเข้าร่วมในการศึกษาวิจัยดังกล่าว ขอให้ท่านอ่านเอกสารฉบับนี้อย่างถี่ถ้วน เพื่อให้ท่านได้ทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เพิ่มเติม กรุณาซักถามจากทีมงานของแพทย์ผู้ทำวิจัย หรือแพทย์ผู้ร่วมทำวิจัยซึ่งจะเป็นผู้สามารถตอบคำถามและให้ความกระจ่างแก่ท่านได้

ท่านสามารถขอคำแนะนำในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จากครอบครัว เพื่อน หรือแพทย์ประจำตัวของท่านได้ ท่านมีเวลาอย่างเพียงพอในการตัดสินใจโดยอิสระ ถ้าท่านสนใจแล้วว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ขอให้ท่านลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมของโครงการวิจัยนี้

เหตุผลความเป็นมา

โรคนี้ในระบบทางเดินปัสสาวะ เป็นโรคที่พบบ่อยในคนไทย และนำมาซึ่งความทุกข์ทรมานแก่ผู้ที่เป็น โดยมีอาการปวดอย่างรุนแรง ปัสสาวะมีเลือดหรือก้อนนิ่วปน ความเสี่ยงต่อการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะซ้ำซ้อน รวมถึงหากเป็นมากอาจก่อให้เกิดไตวายได้ โรคนี้ทางเดินปัสสาวะพบได้บ่อยในผู้ที่อาศัยในเขตภาคตะวันออกเฉียงเหนือและภาคเหนือ โดยพบได้ถึง 17.6 % หรือหนึ่งใน 6 คน เชื่อว่าเป็นผลมาจากภาวะทางกรรมพันธุ์และและปัจจัยภายนอกที่ไม่เหมาะสม นี้เกิดจากการตกตะกอนของสารที่เป็นส่วนประกอบของนิ่วที่ร่างกายขับออกทางปัสสาวะ ซึ่งในคนปกติสารเหล่านี้จะละลายในน้ำปัสสาวะและไม่ตกตะกอน การตกตะกอนเกิดจากมีปริมาณสารเหล่านี้มากเกินไป หรือไม่มีสารที่จะห้ามการตกตะกอนเหล่านี้มากพอในปัสสาวะ ในเวลานี้เรายังไม่รู้ถึงกลไกการเกิดความผิดปกติอย่างแท้จริง แต่เชื่อที่เกิดจากหลายๆ สาเหตุรวมกัน ที่สำคัญ คือ เราพบว่า ผู้ที่เป็นญาติใกล้ชิดกับผู้ที่เป็โรคจะมีโอกาสเกิดโรคได้สูงกว่าคนทั่วถึง 3 เท่า

คนไทยภาคตะวันออกเฉียงเหนือมีความเสี่ยงต่อการเกิดนิ่วได้หลายอย่าง เช่น อาหารที่รับประทานประจำจะมีสารที่ทำให้นิ่วสูง เช่น ข้าวเหนียว ผักขม ผักตั่ว การกินเนื้อสัตว์หรือข้าวมากๆ แต่กินผักและผลไม้ น้อย นอกจากนี้ อากาศที่ร้อนทำให้เสียเหงื่อมาก ร่างกายขาดน้ำ หากไม่ดื่มน้ำตลอดทั้งวันจะทำให้ปัสสาวะเข้มข้นและเกิดเป็นนิ่วได้

สิ่งที่น่ากังวล คือ คนที่เป็นนิ่วส่วนหนึ่งจะเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือด เช่น หลอดเลือดแข็ง กล้ามเนื้อหัวใจโต หัวใจขาดเลือด และกลุ่มอาการเมแทบอลิก เช่น โรคอ้วน ความดันโลหิตสูง ไขมันในเลือดสูง และเบาหวาน ซึ่งโรคเหล่านี้เป็นโรคเรื้อรัง และเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตก่อนวัยอันควร เนื่องจากสมาชิกครอบครัวของผู้ป่วยด้วยโรคนี้มีโอกาสเกิดโรคนี้สูงกว่าคนปกติ จึงมีความเป็นไปได้มากกว่าท่านจะมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคนี้ โรคหัวใจและหลอดเลือด และกลุ่มอาการเมแทบอลิกในอนาคต ดังนั้น การรู้ถึงความเสี่ยงของโรคเหล่านี้แต่เนิ่นๆ จะทำให้ท่านสามารถเตรียมตัวที่จะปฏิบัติตนเพื่อป้องกันหรือยับยั้งมิให้เกิดโรคเหล่านี้ในวันข้างหน้า

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

งานวิจัยนี้มีขึ้นเพื่อศึกษาหาภาวะเสี่ยงของการเกิดโรคนี้ทางเดินปัสสาวะในประชากรที่อาศัยอยู่ในเขตภาคตะวันออกเฉียงเหนือของไทย เปรียบเทียบระหว่างผู้ที่เป็นโรคนี้ ทายาทของผู้ป่วย กลุ่มบุคคลปกติและทายาท รวมถึงความเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด นอกจากนี้ ยังสืบค้นการเปลี่ยนแปลงของสารที่กระตุ้นให้เกิดนิ่วและสารป้องกันการเกิดนิ่วทั้งในเลือดและในปัสสาวะในช่วงอายุที่ต่างกัน รวมถึงการค้นหาสาเหตุและกลไกของการเปลี่ยนแปลงนี้ทั้งในระดับชีวโมเลกุลและสรีรวิทยา

วิธีการที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

หากท่านมีคุณสมบัติที่เหมาะสม และสนใจที่จะเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ในฐานะของสมาชิกในครอบครัว และได้ลงลายมือชื่อยินยอมเข้าร่วมโครงการเพื่อเป็นหลักฐานแล้ว แพทย์และผู้ทำการวิจัยจะทำการเก็บเลือด

ปริมาณ 10 มิลลิลิตร และปัสสาวะ โดยแพทย์หรือพยาบาลจะทำการเก็บสารตัวอย่างเลือดจากหลอดเลือดดำ บริเวณท้องแขน ปริมาตรประมาณ 10 มิลลิลิตร (2 ซ้อนชา) ครั้งเดียว

ปัสสาวะ 24 ชั่วโมงจะถูกนำไปทดสอบหาปริมาณสารที่ทำให้เกิดนิ่ว และสารยับยั้งการเกิดนิ่ว รวมถึงภาวะการอักเสบที่อาจเป็นผลมาจากนิ่ว สารเหล่านี้ ได้แก่ ค่าความเป็นกรด-ด่าง ครีเอตินิน โซเดียม โพแทสเซียม แคลเซียม ฟอสเฟต กรดยูริก ซิเตรท ออกซาเลต และโปรตีนอัลบูมิน

เลือดจะถูกนำไปวิเคราะห์หาระดับน้ำตาล ไขมัน ครีเอตินิน สารน้ำอิเล็กโทรไลต์ แคลเซียม ฟอสเฟต กรดยูริก ซิเตรท และตัวบ่งชี้โรคหัวใจ homocysteine กับ hsCRP

ท่านจะได้รับการสัมภาษณ์และตอบแบบสอบถาม ใช้เวลาในการตอบแบบสอบถามไม่เกิน 15 นาที โดยแบบสอบถามจะขอข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับความเสี่ยงของการเกิดโรคนิ่วทางเดินปัสสาวะ กลุ่มอาการเมแทบอลิกและโรคหัวใจและหลอดเลือด

ความรับผิดชอบของอาสาสมัครผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

เพื่อให้งานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จ ผู้ทำวิจัยใครขอความร่วมมือจากท่าน โดยจะขอให้ท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัยอย่างเคร่งครัด รวมทั้งแจ้งอาการผิดปกติต่างๆ ที่เกิดขึ้นกับท่านระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัยให้ผู้ทำวิจัยได้รับทราบ

ความเสี่ยงที่อาจได้รับ

เนื่องจากงานวิจัยนี้ไม่มีการได้รับการสารใดๆ หรือการรักษาใดเพิ่มเติม จึงมีความเสี่ยงต่อสุขภาพผู้เข้าร่วมโครงการต่ำมาก ความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้น ได้แก่ การหมดสติภายหลังหรือระหว่างการเจาะเลือด ผู้ถูกเจาะเลือดควรดื่มน้ำมาให้เพียงพอ นั่งในท่าที่สบาย ภายหลังเจาะเลือดให้นั่งพักสักระยะก่อนลุกขึ้น รวมถึงมีอุปกรณ์กู้ชีพฉุกเฉินไว้ในบริเวณใกล้เคียง

ความเสี่ยงที่ไม่ทราบแน่นอน

ท่านอาจเกิดอาการข้างเคียง หรือความไม่สบาย นอกเหนือจากที่ได้แสดงในเอกสารฉบับนี้ ซึ่งอาการข้างเคียงเหล่านี้เป็นอาการที่ไม่เคยพบมาก่อน เพื่อความปลอดภัยของท่าน ควรแจ้งผู้ทำวิจัยให้ทราบทันทีเมื่อเกิดความผิดปกติใดๆ เกิดขึ้น

หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เกี่ยวกับความเสี่ยงที่อาจได้รับจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านสามารถสอบถามจากผู้ทำวิจัยได้ตลอดเวลาที่ นพ.ฐลีนัส ดิษยบุตร โทรศัพท์ 02-2564482 มือถือ 081-8706400 หรือ นพ.วัฒน์ชัย อึ้งเจริญวัฒนา โทรศัพท์ 045-244-973 มือถือ 081-8153570

ประโยชน์ที่อาจได้รับ

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้จะช่วยให้ท่านและครอบครัวได้ทราบถึงภาวะเสี่ยงต่อการเกิดโรคนิ่วทางเดินปัสสาวะ เพื่อที่จะสามารถป้องกันได้แต่เนิ่นๆ อีกทั้งยังเป็นวิทยุคุณแก่คณะผู้วิจัยและบุคคลอื่นที่ได้ประโยชน์จากผลของการศึกษานี้ในอนาคต

วิธีการและรูปแบบการรักษาอื่นๆ ซึ่งมีอยู่สำหรับอาสาสมัคร

ท่านไม่จำเป็นต้องเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เพื่อประโยชน์ในการรักษาโรคที่ท่านเป็นอยู่ และการปฏิเสธการเข้าร่วมโครงการจะไม่มีผลต่อการตัดสินใจให้การรักษาโดยแพทย์แต่ประการใด

ข้อปฏิบัติของท่านขณะที่ร่วมในโครงการวิจัย

- ขอให้ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยปฏิบัติตามดังนี้
- ขอให้ท่านและสมาชิกในครอบครัวของท่าน เข้าร่วมโครงการวิจัยด้วยความสมัครใจ

- ขอให้ท่านให้ข้อมูลทางการแพทย์ของท่านทั้งในอดีต และปัจจุบัน แก่ผู้ทำวิจัยที่ตรงกับความเป็นจริง
- เมื่อท่านยินยอมที่จะเข้าร่วมโครงการวิจัย ท่านจะได้รับภาวะบรรจูปัสสาวะ 24 ชั่วโมง เพื่อเก็บปัสสาวะ กรูณาเก็บปัสสาวะและนำกลับมาให้แพทย์หรือคณะผู้วิจัยในวันที่กำหนด
- ในช่วงวันที่ต้องเก็บปัสสาวะ ท่านและสมาชิกในครอบครัวของท่านสามารถรับประทานอาหารและเครื่องดื่มได้ตามปกติ
- ท่านไม่ต้องอดอาหารหรือน้ำดื่มในวันที่พบทีมแพทย์พยาบาลเพื่อทำการเก็บตัวอย่างเลือด (วันก่อนและหลังเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง)

ขั้นตอนปฏิบัติในการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง

- เริ่มต้นเวลา 8.00 น. ท่าน/สมาชิกในครอบครัวปัสสาวะทิ้ง
- หลังจาก 8.00 น. ท่านกรูณาเก็บปัสสาวะทุกครั้ง ทั้งหมดลงในภาชนะที่เตรียมไว้ให้ และตรงกับชื่อของท่าน/สมาชิกในครอบครัว
- ภาวะเก็บปัสสาวะเก็บไว้ที่ใดก็ได้ ไม่ต้องเก็บไว้ในตู้เย็น ปิดฝาปิดชิดเพื่อป้องกันการหกหากภาชนะล้น
- เมื่อเวลา 8.00 น. ของวันรุ่งขึ้น ขอให้ท่านปัสสาวะครั้งสุดท้ายและเก็บลงภาชนะ ปิดฝาภาชนะให้สนิท และนำไปส่งทีมผู้วิจัย หรือทีมแพทย์-พยาบาลตามที่ได้นัดหมายไว้

อันตรายที่อาจเกิดขึ้นจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัยและความรับผิดชอบของผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัย

หากพบอันตรายที่เกิดขึ้นจากการวิจัย ท่านจะได้รับการรักษาอย่างเหมาะสม ผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัยยินดีจะรับผิดชอบค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลของท่าน และการลงนามในเอกสารให้ความยินยอม ไม่ได้หมายความว่าท่านได้สละสิทธิ์ทางกฎหมายตามปกติที่ท่านพึงมี

ในกรณีที่ท่านได้รับอันตรายใด ๆ หรือต้องการข้อมูลเพิ่มเติมที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ท่านสามารถติดต่อกับผู้ทำวิจัย คือ นพ.วิวัฒน์ชัย อึ้งเจริญวัฒนา มือถือ 081-8153570 หรือ นพ.ฐสิณัส ดิษยบุตร ที่หมายเลข 081-8706400 ได้ตลอด 24 ชั่วโมง

ค่าใช้จ่ายของท่านในการเข้าร่วมการวิจัย

ท่านจะไม่เสียค่าใช้จ่ายในการเข้าร่วมโครงการวิจัยของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

ค่าตอบแทนสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัย

อาสาสมัครที่เข้าร่วมโครงการวิจัยจะได้รับค่าตอบแทนเพื่อเป็นค่าเดินทางและค่าเสียเวลาในการเข้าร่วมโครงการวิจัยจำนวน 500 บาทต่อคน เป็นจำนวนหนึ่งครั้ง

การเข้าร่วมและการสิ้นสุดการเข้าร่วมโครงการวิจัย

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ หากท่านไม่สมัครใจจะเข้าร่วมการศึกษาแล้ว ท่านสามารถถอนตัวได้ตลอดเวลา การขอลงตัวออกจากโครงการวิจัยจะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาโรคของท่านแต่อย่างใด

การปกป้องรักษาข้อมูลความลับของอาสาสมัคร

ข้อมูลที่สามารถนำไปสู่การเปิดเผยตัวท่าน จะได้รับการปกปิดและจะไม่เปิดเผยแก่สาธารณชน ในกรณีที่ผลการวิจัยได้รับการตีพิมพ์ ชื่อและที่อยู่ของท่านจะต้องได้รับการปกปิดอยู่เสมอ โดยจะใช้เฉพาะรหัสประจำโครงการวิจัยของท่าน

จากการลงนามยินยอมของท่านผู้ทำวิจัย และผู้สนับสนุนการวิจัยสามารถเข้าไปตรวจสอบบันทึกข้อมูลทางการแพทย์ของท่านได้แม้จะสิ้นสุดโครงการวิจัยแล้วก็ตาม หากท่านต้องการยกเลิกการให้สิทธิ์ดังกล่าว ท่านสามารถแจ้งขอยกเลิกการให้คำยินยอมได้ที่ นพ.วัฒนชัย อึ้งเจริญวัฒนา หรือ นพ.ฐิติณัฐ ดิษยบุตร ดังเลขหมายที่แจ้งไว้ข้างต้น

หากท่านขอยกเลิกการให้คำยินยอมหลังจากที่ท่านได้เข้าร่วมโครงการวิจัยแล้ว ข้อมูลส่วนตัวของท่านจะไม่ถูกบันทึกเพิ่มเติม อย่างไรก็ตาม ข้อมูลอื่น ๆ ของท่านอาจถูกนำมาใช้เพื่อประเมินผลการวิจัย และท่านจะไม่สามารถกลับมาเข้าร่วมในโครงการนี้ได้อีก ทั้งนี้เนื่องจากข้อมูลของท่านที่จำเป็นสำหรับใช้เพื่อการวิจัยไม่ได้ถูกบันทึก

จากการลงนามยินยอมของท่านแพทย์ผู้ทำวิจัยสามารถบอกรายละเอียดของท่านที่เกี่ยวกับการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ให้แก่แพทย์ผู้รักษาท่านได้

สิทธิ์ของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยมีสิทธิ์ดังต่อไปนี้ท่านจะได้รับทราบถึงลักษณะและวัตถุประสงค์ของการวิจัยในครั้งนี้

1. ท่านจะได้รับการอธิบายเกี่ยวกับระเบียบวิธีการของการวิจัย รวมถึงขั้นตอนการปฏิบัติ
2. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากกระบวนการเก็บสารตัวอย่าง
3. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงประโยชน์ที่ท่านอาจจะได้รับจากการวิจัย
4. ท่านจะได้รับทราบแนวทางในการป้องกันโรคนี้ทางเดินปัสสาวะ โดยเฉพาะอย่างยิ่งหากท่านถูกตรวจพบว่ามีความเสี่ยง
5. ท่านจะได้รับทราบว่าการยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านสามารถขอถอนตัวจากโครงการเมื่อไรก็ได้ โดยผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยสามารถขอถอนตัวจากโครงการโดยไม่ได้รับผลกระทบใดๆ
6. ท่านจะได้รับสำเนาเอกสารใบยินยอมที่มีทั้งลายเซ็นและวันที่

หากท่านไม่ได้รับการชดเชยอันควรต่อการบาดเจ็บหรือเจ็บป่วยที่เกิดขึ้นจากการวิจัย หรือท่านไม่ได้รับการปฏิบัติตามที่ปรากฏในเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในการวิจัย ท่านสามารถร้องเรียนได้ที่ คณะกรรมการจริยธรรมการศึกษาระดับบัณฑิตศึกษาในคนด้านการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก กรมพัฒนาการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก ถนนติวานนท์ ต.ตลาดขวัญ อ.เมือง จ.นนทบุรี 11000 โทรศัพท์ 02-9510319 โทรสาร 02-5917809 ในเวลาราชการ

ขอขอบคุณในการร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้

เอกสารตอบรับอนุมัติให้ดำเนินการวิจัย



ที่ RLC0039/65

สำนักงานเลขาธิการคณะกรรมการ
พิจารณาการศึกษาวิจัยในคน ฯ
กรมพัฒนาการแพทย์แผนไทยและ
การแพทย์ทางเลือก ถนนพหลโยธิน 11000

16 พฤษภาคม 2555

เรื่อง อนุมัติให้ดำเนินการศึกษาวิจัย

เรียน หัวหน้าภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สิ่งที่ส่งมาด้วย 1. ผลการพิจารณาโครงการวิจัย (AF 02-008) ลงวันที่ 16 พ.ค. 2555 -> 16 พ.ค. 2556

2. แบบรายงานความก้าวหน้าของการวิจัย (AF 08-010)
3. แบบรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรง (AF 02-018)
4. แบบรายงานส่วนแก้ไขเพิ่มเติมโครงการวิจัย (AF 02-007)
5. แบบรายงานการยุติโครงการวิจัยก่อนกำหนด (AF 01-017)
6. แบบรายงานการวิจัยฉบับสมบูรณ์ (AF 01-014)

ตามที่ ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ได้ปรับปรุงแก้ไขและเสนอโครงการวิจัย เรื่อง ภาวะเสี่ยงต่อการเกิดนิว ก่อรูปอาการเมแทบอลิกและโรคหลอดเลือดหัวใจในผู้ป่วยโรคนี้ทางเดินปัสสาวะและบุคคลในครอบครัว โดยมี อ.นพ.ดร.ฐิติส ดินชอุบล และ นพ.วิวัฒน์ อึ้งวิฑูรย์ผลก เป็นหัวหน้าโครงการวิจัย ให้คณะกรรมการพิจารณาการศึกษาวิจัยในคนด้านการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก พิจารณาความเป็นไปได้และความเหมาะสมในการศึกษาวิจัยในคน นั้น

ในการนี้ คณะกรรมการ ฯ ได้พิจารณาโครงการวิจัย Version 3 วันที่ 10 พฤษภาคม 2555 แล้วและมีมติ "อนุมัติ" ให้ดำเนินการศึกษาวิจัยได้

จึงเรียนมาเพื่อทราบ

ขอแสดงความนับถือ

(นายแพทย์วิฑูรย์ อึ้งวิฑูรย์ผลก)


ประธานกรรมการพิจารณาการศึกษาวิจัยในคน
ด้านการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก

สถานบริการแพทย์แผนไทย
โทร/โทรสาร 02-591-8061

AF 02-008

ผลการพิจารณาโครงการวิจัย

โดยคณะกรรมการพิจารณาการศึกษาวิจัยในคนด้านการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก

ประชุมครั้งที่ -/-	วันที่ - เดือน - พ.ศ. -
รหัสโครงการวิจัยเลขที่ 02-2555	
หัวข้อวิจัย : ภาวะเสี่ยงต่อการเกิดนิ่ว กลุ่มอาการเมแทบอลิก และโรคหลอดเลือดหัวใจในผู้ป่วยโรคนี้ทางเดินปัสสาวะและบุคคลในครอบครัว	
ผู้วิจัยหลัก : อ.นพ.ดร.ฐิติวัฒน์ ติชยบุตร และ นพ.วัลลภชัย อึ้งเจริญวัฒนา	
สถานที่ : คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และ โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ จังหวัดอุบลราชธานี	
เป็นการพิจารณาโครงการวิจัยแบบเร่งรัด	<input type="checkbox"/> ใช่ <input checked="" type="checkbox"/> ไม่ใช่
เป็นการพิจารณาโครงการวิจัยที่แก้ไข	<input checked="" type="checkbox"/> ใช่ <input type="checkbox"/> ไม่ใช่
ถ้าใช่ วันที่พิจารณากครั้งก่อน	วันที่ 26 เดือน มกราคม พ.ศ. 2556
เป็นการพิจารณารายงานความก้าวหน้าของโครงการวิจัย	<input type="checkbox"/> ใช่ <input checked="" type="checkbox"/> ไม่ใช่
ผลการพิจารณาของคณะกรรมการครั้งนี้	
(1) ✓ อนุมัติ วันที่พิจารณาอนุมัติ 16 พ.ค. 2555 ถึง 16 พ.ค. 2555	
โครงการวิจัย	Version 3 วันที่ 10 พฤษภาคม 2555
เอกสารคำแนะนำอาสาสมัครและใบยินยอมอาสาสมัคร	Version 2 วันที่ 29 มีนาคม 2555
แบบบันทึกข้อมูล (Case report form)	Version 1 วันที่ 19 ธันวาคม 2554
Investigator brochure	ฉบับที่..... วันที่.....
(2) ปรับปรุงแก้ไขเพื่ออนุมัติ	
(3) ปรับปรุงแก้ไขและนำเข้าพิจารณาใหม่	
(4) เสนอการพิจารณา	
(5) ไม่อนุมัติ เนื่องจาก	
 ลงนาม (นายแพทย์วิรัช ไรศรีวัฒน์) ประธานกรรมการ วันที่ 16 เดือน พฤษภาคม พ.ศ. 2555	
หมายเหตุ	
- ท่านสามารถร้องขอเพื่อทราบเหตุผล และรายละเอียดในการพิจารณาของคณะกรรมการ โดยใจตรงข้าม และเหตุผลในการร้องขอต่อประธานกรรมการเป็นลายลักษณ์อักษร (ICH GCP 3.3.9)	
- กรณี คณะกรรมการฯ ขอแจ้งเกี่ยวกับหน้าที่และความรับผิดชอบของผู้วิจัยภายหลังไม่รับการอนุมัติ คือ ศึกษาและดูแลความปลอดภัยของ	
การวิจัยประจำนี้มีไว้คณะกรรมการฯ ทราบทุก 6 เดือน (AF 08-010) และเมื่อเกิดเหตุการณ์ต่อไปนี้ ทุกครั้ง ได้แก่	
1) เมื่อมีอาการไม่พึงประสงค์เกิดขึ้นในโครงการวิจัย หากเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรงหรืออาการไม่คาดคิดของคณะกรรมการฯ ทราบโดยเร็วและแจ้งผู้วิจัยในระยะเวลาอันสั้นการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัยที่ดำเนินการรับผิดชอบหรือไม่ อย่างไร หากเกี่ยวข้องกับวิจัยในระดับใด รวมถึงการดูแลรักษาและป้องกันอาสาสมัครวิจัย (AF01-018,AF02-018)	
2) เมื่อมีการเปลี่ยนแปลงในโครงการวิจัยคือระบุให้ชัดเจนว่า มีการเปลี่ยนแปลงอะไร อย่างไร พร้อมทั้งเหตุผลที่เปลี่ยนแปลงเพื่อขอความเห็นชอบจากคณะกรรมการฯ ก่อน (AF 02-007)	
3) เมื่อมีการเปลี่ยนแปลงหัวหน้าโครงการวิจัย หรือเพิ่มเดิมคณะผู้วิจัย ต้องส่งประวัติของตนเองที่เปลี่ยนแปลง พร้อมทั้งเหตุผลให้คณะกรรมการฯ เพื่อพิจารณาให้ความเห็นชอบก่อน	
4) เมื่อโครงการวิจัยยุติลง ซึ่งอาจจะเป็นการดำเนินการวิจัยเสร็จสิ้นสมบูรณ์ หรืออาจจะไม่สามารถดำเนินการวิจัยต่อไปได้ พร้อมทั้งแจ้งสาเหตุของการยุติโครงการวิจัยให้ทราบด้วย (AF 01-017)	

ภาคผนวก ค
ใบยินยอมด้วยความสมัครใจ

การวิจัยเรื่อง ภาวะเสี่ยงต่อการเกิดนิ่ว กลุ่มอาการเมแทบอลิก กับโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคนิ่วทางเดินปัสสาวะและบุคคลในครอบครัว (Risk of urinary stone, metabolic syndrome, and cardiovascular disease in urinary stone patients and their descendants.)

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

ผู้สนับสนุนการวิจัย: สำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย (สกว.)

หัวหน้าโครงการวิจัย: อ.นพ.ดร.ฐิติณัฐ ดิษยบุตร

ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้า.....
ได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตรายหรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด และมีความเข้าใจดีแล้ว ข้าพเจ้า
ได้มีโอกาสซักถามคำถามต่างๆ ที่ข้าพเจ้าสงสัย และได้รับการอธิบายจนเข้าใจดีแล้ว

ข้าพเจ้าทราบว่า การเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เกิดขึ้นโดยสมัครใจ ข้าพเจ้าสามารถเลิกการเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้เมื่อใดก็ได้ และแจ้งการบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้ จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคที่ข้าพเจ้าพึงได้รับต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลเฉพาะเกี่ยวกับตัวข้าพเจ้าเป็นความลับและจะเปิดเผยได้เฉพาะในรูปที่เป็นสรุปผลการวิจัย หรือ การเปิดเผยข้อมูลต่อผู้มีหน้าที่ที่เกี่ยวข้องกับการสนับสนุนและกำกับดูแลการวิจัย และจะไม่มีสิ่งใดที่จะบ่งชี้ได้ว่าข้อมูลนั้นได้มาจากข้าพเจ้า

ผู้วิจัยรับรองว่า หากเกิดอันตรายใดๆ จากการวิจัยดังกล่าว ข้าพเจ้าจะได้รับการรักษาพยาบาลโดยไม่คิดมูลค่า โดยติดต่อ นพ.วัฒนชัย อึ้งเจริญวัฒนา มือถือ 081-8153570 หรือ นพ.ฐิติณัฐ ดิษยบุตร ที่หมายเลข 081-8706400 หรือติดต่อ สำนักงานเลขานุการ คณะกรรมการจริยธรรมการศึกษาระดับบัณฑิตศึกษาในคนด้านการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก กรมพัฒนาการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก ถนนติวานนท์ ต.ตลาดขวัญ อ.เมือง จ.นนทบุรี 11000 โทรศัพท์ 02-5916061 โทรสาร 02-5902602

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นแล้ว และมีความเข้าใจดีทุกประการ และได้ลงนามในใบยินยอมนี้ด้วยความเต็มใจ

ลงนาม.....ผู้ยินยอม ลงนาม..... พยาน

(.....)

(.....)

ใบยินยอมด้วยความสมัครใจ
สำหรับอาสาสมัครทนายาทกลุ่มประชากรตัวอย่าง อายุ 7-12 ปี

การวิจัยเรื่อง: ภาวะเสี่ยงต่อการเกิดนิ่ว กลุ่มอาการเมแทบอลิก กับโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคนิ่วทางเดินปัสสาวะและบุคคลในครอบครัว

วันที่ให้การยินยอม วันที่.....เดือน..... พ.ศ.

ผู้สนับสนุนการวิจัย: สำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย (สกว.)

หัวหน้าโครงการวิจัย: อ.นพ.ดร.ฐิติณัฐ ดิษยบุตร

ชื่อผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ด.ช/ด.ญ.....

พ่อยากจะทำโครงการวิจัยที่กำลังทำให้น้องฟัง การวิจัยเป็นหนทางที่เราจะได้ความรู้ใหม่ในบางสิ่งบางอย่าง ที่เราวิจัยครั้งนี้ก็เพื่อให้ทราบถึงโอกาสในการเกิดโรคนิ่วทางเดินปัสสาวะ โรคหัวใจ และหัวใจผิดปกติที่จะเกิดขึ้นในอนาคตในอนาคต ซึ่งมีความพ่หรือคุณแม่ป่วยด้วยโรคนี้ เนื่องจากผลการศึกษาในคนไทยภาคตะวันออกเฉียงเหนือ พบว่าหากมีคุณแม่พ่หรือคุณแม่ป่วยเป็นโรคนี้แล้ว หนูจะมีโอกาสเกิดโรคนี้สูงขึ้นกว่าคนทั่วไป นอกจากนี้ ยังอาจจะมีโอกาสเกิดโรคหัวใจ ความดันเลือดสูง และเบาหวานในอนาคตสูงขึ้น ด้วยเหตุนี้ พี่จึงใคร่ขอเชิญน้องเข้าร่วมเป็นอาสาสมัครในโครงการนี้ เพื่อที่จะได้ทราบถึงความเสี่ยงต่อการเกิดโรคนี้ โรคหัวใจ และความดันเลือดสูงในอนาคตของน้อง

ถ้าน้องยินดีที่จะเข้าร่วมในโครงการนี้ พี่จะขอความร่วมมือจากท่าน ให้ตอบคำถามเกี่ยวกับสุขภาพทั่วไปที่คุณหมอหรือคุณพยาบาลเป็นผู้ซักถาม เข้ารับการตรวจร่างกายเบื้องต้น ได้แก่ ส่วนสูง น้ำหนัก สัญญาณชีพ ความยาวเส้นรอบเอว ความยาวเส้นรอบท้อง นอกจากนี้ พี่จะขอให้น้องเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง โดยเริ่มตั้งแต่วันพรุ่งนี้ คือ วันที่โดยขอให้น้องปัสสาวะคามปกติ ตอน 8.00 น. หลังจากนั้นทุกครั้งที้องจะปัสสาวะ ขอให้ปัสสาวะลงในภาชนะที่จัดให้ทุกครั้ง จนถึงวันถัดไป คือวันที่ เวลา 8.00 น. ขอให้น้องปัสสาวะครั้งสุดท้ายเก็บลงในภาชนะปิดฝาและนำส่งยังสถานที่ที่พี่ได้บอกไว้ สุดท้าย พี่จะขอเจาะเลือดน้องปริมาณประมาณ 10 มิลลิลิตร 1 ครั้ง

ในการเข้าร่วมเป็นอาสาสมัครในโครงการวิจัยนี้ จะไม่ทำให้น้องไม่สบายแต่อย่างใด ยกเว้นเพียงอาการเจ็บเล็กน้อยเมื่อถูกเจาะเลือดเท่านั้น หนูสามารถทำงาน เล่น และรับประทานอาหารได้ตามปกติ

พี่เชื่อว่าหนูจะได้ประโยชน์จากการเข้าร่วมเป็นอาสาสมัคร โดยได้รู้ถึงโอกาสการเจ็บป่วยด้วยโรคต่างๆ ที่กล่าวมาในอนาคต นอกจากนี้ หนูยังช่วยให้พี่ได้นำความรู้เหล่านี้ไปช่วยดูแลน้องคนอื่นที่มีคุณพ่อหรือคุณแม่ป่วยด้วยโรคนิวไตในอนาคตได้เช่นกัน

พี่จะเก็บข้อมูลที่ได้รับจากหนูไว้เป็นความลับที่สุดโดยไม่บอกใคร และสิ่งที่พี่นำไปบอกผู้อื่น จะไม่มีสิ่งใดบอกผู้อื่นว่าข้อมูลนี้ได้มาจากหนู

หนูไม่จำเป็นต้องเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้หากหนูไม่ชอบ หรือถ้าหากหนูเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้แล้วไม่ชอบ หนูสามารถถอนตัวได้เลยโดยไม่มีเงื่อนไขใดๆ เพียงแค่บอกพี่หรือเจ้าหน้าที่ในทีมพี่เท่านั้น ไม่มีใครว่าหรือโกรธถ้าหนูเปลี่ยนใจ

ก่อนที่หนูจะตอบรับเข้าร่วมโครงการวิจัย พี่จะตอบข้อสงสัยทุกอย่างที่หนู หรือคุณพ่อ หรือคุณแม่ของหนูมีเกี่ยวกับโครงการนี้ และหากมีข้อสงสัยเพิ่มเติม หนูสามารถติดต่อ นพ.วัฒนชัย อึ้งเจริญวัฒนา มือถือ 081-8153570 หรือ นพ.ฐิติณัฐ ดิษยบุตร ที่หมายเลข 081-8706400 เพื่อสอบถามได้

ถ้าหนูเข้าใจและยินดีเข้าร่วมโครงการวิจัย โปรดลงนามในเอกสารใบนี้ พี่จะสำเนาให้คุณพ่อหรือคุณแม่ของหนูเก็บไว้ 1 ชุด

.....(อาสาสมัคร) (ผู้ปกครอง)

.....ตัวบรรจงตัวบรรจง

.....(ผู้วิจัย) (พยาน)

.....ตัวบรรจงตัวบรรจง

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ใบยินยอมด้วยความสมัครใจ

สำหรับอาสาสมัครทายาทกลุ่มประชากรตัวอย่าง อายุ 13-18 ปี

การวิจัยเรื่อง: ภาวะเสี่ยงต่อการเกิดนิ่ว กลุ่มอาการเมแทบอลิก กับโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคนิ่วทางเดินปัสสาวะและบุคคลในครอบครัว (Risk of urinary stone, metabolic syndrome, and cardiovascular disease in urinary stone patients and their descendants.)

วันที่ให้การยินยอม วันที่.....เดือน..... พ.ศ.

ผู้สนับสนุนการวิจัย: สำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย (สกว.)

หัวหน้าโครงการวิจัย: อ.นพ.ดร.ฐสัณิส ดิษยบุตร

ข้าพเจ้า ด.ช./ด.ญ./นาย/นางสาว..... บุตร
ของ นาย/นาง ผู้เข้าร่วมโครงการ ได้รับการอธิบายจาก
ผู้วิจัยและผู้ปกครอง และอ่านรายละเอียดจากเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยที่แนบ
มาแล้ว และข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการด้วยความสมัครใจและด้วยความเห็นชอบโดยผู้ปกครอง
ของข้าพเจ้า

ข้าพเจ้าได้รับสำเนาแสดงความยินยอมเข้าร่วมโครงการที่ได้ลงชื่อและวันที่ พร้อมด้วย
เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการ ทั้งนี้ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมนี้ ข้าพเจ้าได้รับ
การอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตรายและ
ประโยชน์ที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัยนี้โดยผู้วิจัย ต่อหน้าผู้ปกครอง ข้าพเจ้าทราบว่าผู้วิจัยขอให้ข้าพเจ้า
ตอบแบบสอบถามตามเกี่ยวกับสุขภาพทั่วไป การตรวจร่างกายพื้นฐาน ได้แก่ ส่วนสูง น้ำหนัก
สัญญาณชีพ ความยาวรอบเอวและรอบท้อง นอกจากนี้ ผู้วิจัยยังขอให้ข้าพเจ้าเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง
และขอเจาะเลือดข้าพเจ้าจำนวนประมาณ 10 มิลลิลิตร

ข้าพเจ้าได้ใช้เวลาในการซักถามข้อสงสัยทั้งหมดจนมีความเข้าใจเป็นอย่างดี โดยผู้วิจัยได้ตอบ
คำถามต่างๆ ที่ข้าพเจ้าสอบถามจนข้าพเจ้าพอใจ ข้อมูลต่างๆ ที่ผู้วิจัยได้รับจากข้าพเจ้าจะถูกปกปิด
เป็นความลับ และการนำเสนอข้อมูลใดๆ จะไม่มีสิ่งใดเชื่อมโยงข้อมูลนั้นมาที่ข้าพเจ้า และหากเกิด
อันตรายใดๆ ที่เป็นผลมาจากการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าจะได้รับการดูแลรักษาพยาบาลโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย
จากสถานพยาบาลตามสิทธิ์ที่ข้าพเจ้ามี โดยติดต่อ นพ.วัฒนชัย อึ้งเจริญวัฒนา มือถือ 081-8153570
หรือ นพ.ฐสัณิส ดิษยบุตร ที่หมายเลข 081-8706400 หรือติดต่อ สำนักงานเลขานุการ
คณะกรรมการจริยธรรมการศึกษาวิจัยในคนด้านการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก กรม
พัฒนาการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก ถนนติวานนท์ ต.ตลาดขวัญ อ.เมือง จ.นนทบุรี
11000 โทรศัพท์ 02-5916061 โทรสาร 02-5902602 และข้าพเจ้าสามารถหยุดหรือออกจาก
โครงการได้ตามที่ข้าพเจ้าต้องการ

.....(อาสาสมัคร) (ผู้ปกครอง)
ตัวบรรจงตัวบรรจง

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรือการการไม่พึงประสงค์หรือความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด ให้ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยตามนามข้างต้นได้ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมด้วยความเต็มใจ

.....(ผู้วิจัย) (พยาน)
ตัวบรรจงตัวบรรจง

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
 CHULALONGKORN UNIVERSITY

เอกสารยินยอมด้วยความสมัครใจ
สำหรับอาสาสมัครทนายาทกลุ่มประชากรควบคุม อายุ 7-12 ปี

การวิจัยเรื่อง: ภาวะเสี่ยงต่อการเกิดนิว กลุ่มอาการเมแทบอลิก กับโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคนี้ทางเดินปัสสาวะและบุคคลในครอบครัว

วันที่ให้การยินยอม วันที่.....เดือน..... พ.ศ.

ผู้สนับสนุนการวิจัย: สำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย (สกว.)

หัวหน้าโครงการวิจัย: อ.นพ.ดร.ฐิติณัฐ ดิษยบุตร

ชื่อผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ด.ช/ด.ญ.....

พื่ออยากจะทำโครงการวิจัยที่กำลังทำให้น้องฟัง การวิจัยเป็นหนทางที่เราจะได้ความรู้ใหม่ในบางสิ่งบางอย่าง ที่เราวิจัยครั้งนี้ก็เพื่อให้ทราบถึงโอกาสในการเกิดโรคนี้ทางเดินปัสสาวะ โรคหัวใจ และหัวใจผิดปกติที่จะเกิดขึ้นในอนาคตในน้อง เนื่องจากชาวอีสานมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคนี้ทางเดินปัสสาวะสูงกว่าคนไทยในภาคอื่นๆ หนูจึงมีโอกาสเกิดโรคนี้สูงขึ้นกว่าคนทั่วไป นอกจากนี้ ยังอาจจะมีโอกาสเกิดโรคหัวใจ ความดันเลือดสูงและเบาหวานในอนาคตสูงขึ้น ด้วยเหตุนี้ พี่จึงขอเชิญน้องเข้าร่วมเป็นอาสาสมัครในโครงการนี้ เพื่อที่จะได้ทราบถึงความเสี่ยงต่อการเกิดโรคนี้ โรคหัวใจ และความดันเลือดสูงในอนาคตของน้อง

ถ้าน้องยินดีที่จะเข้าร่วมในโครงการนี้ พี่จะขอความร่วมมือจากท่าน ให้ตอบคำถามเกี่ยวกับสุขภาพทั่วไปที่คุณหมอหรือคุณพยาบาลเป็นผู้ซักถาม เข้ารับการตรวจร่างกายเบื้องต้น ได้แก่ ส่วนสูง น้ำหนัก สัญญาณชีพ ความยาวเส้นรอบเอว ความยาวเส้นรอบท้อง นอกจากนี้ พี่จะขอให้น้องเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง โดยเริ่มตั้งแต่วันที่.....โดยขอให้น้องปัสสาวะตามปกติ ตอน 8.00 น. หลังจากนั้นทุกครั้งที่น้องจะปัสสาวะ ขอให้ปัสสาวะลงในภาชนะที่จัดให้ทุกครั้ง จนถึงวันถัดไป คือวันที่..... เวลา 8.00 น. ขอให้น้องปัสสาวะครั้งสุดท้ายเก็บลงในภาชนะปิดฝาและนำส่งยังสถานที่ที่พี่ได้บอกไว้ สุดท้าย พี่จะขอเจาะเลือดน้องปริมาณประมาณ 10 มิลลิลิตร 1 ครั้ง

ในการเข้าร่วมเป็นอาสาสมัครในโครงการวิจัยนี้ จะไม่ทำให้น้องไม่สบายแต่อย่างใด ยกเว้นเพียงอาการเจ็บเล็กน้อยเมื่อถูกเจาะเลือดเท่านั้น หนูสามารถทำงาน เล่น และรับประทานอาหารได้ตามปกติ

พี่เชื่อว่าหนูจะได้ประโยชน์จากการเข้าร่วมเป็นอาสาสมัคร โดยได้รู้ถึงโอกาสการเจ็บป่วยด้วยโรคต่างๆ ที่กล่าวมาในอนาคต นอกจากนี้ หนูยังช่วยให้พี่ได้นำความรู้เหล่านี้ไปช่วยดูแลน้องคนอื่นที่อาศัยอยู่ใกล้เคียงกับหนูได้เช่นกัน

พี่จะเก็บข้อมูลที่ได้รับจากหนูไว้เป็นความลับที่สุดโดยไม่บอกใคร และสิ่งที่พี่นำไปบอกผู้อื่นจะไม่มีสิ่งใดบอกผู้อื่นว่าข้อมูลนี้ได้มาจากหนู

หนูไม่จำเป็นต้องเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้หากหนูไม่ชอบ หรือถ้าหากหนูเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้แล้วไม่ชอบ หนูสามารถถอนตัวได้เลยโดยไม่มีเงื่อนไขใดๆ เพียงแค่บอกพี่หรือเจ้าหน้าที่ในทีมพี่เท่านั้น ไม่มีใครว่าหรือโกรธถ้าหนูเปลี่ยนใจ

ก่อนที่หนูจะตอบรับเข้าร่วมโครงการวิจัย พี่จะตอบข้อสงสัยทุกอย่างที่หนู หรือคุณพ่อ หรือคุณแม่ของหนูมีเกี่ยวกับโครงการนี้ และหากมีข้อสงสัยเพิ่มเติม หนูสามารถติดต่อ นพ.วัฒนชัย อึ้งเจริญวัฒนา มือถือ 081-8153570 หรือ นพ.ฐลสิทธิ์ ดิษยบุตร ที่หมายเลข 081-8706400 เพื่อสอบถามได้

ถ้าหนูเข้าใจและยินดีเข้าร่วมโครงการวิจัย โปรดเซ็นลงนามในใบนี้ พี่จะสำเนาให้คุณพ่อหรือคุณแม่ของหนูเก็บไว้ 1 ชุด

.....(อาสาสมัคร) (ผู้ปกครอง)

.....ตัวบรรจงตัวบรรจง

.....(ผู้วิจัย) (พยาน)

.....ตัวบรรจงตัวบรรจง

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

เอกสารยินยอมด้วยความสมัครใจ
สำหรับอาสาสมัครทายาทกลุ่มประชากรควบคุม อายุ 13-18 ปี

การวิจัยเรื่อง: ภาวะเสี่ยงต่อการเกิดนิ่ว กลุ่มอาการเมแทบอลิก กับโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคนิ่วทางเดินปัสสาวะและบุคคลในครอบครัว (Risk of urinary stone, metabolic syndrome, and cardiovascular disease in urinary stone patients and their descendants.)

วันที่ให้การยินยอม วันที่.....เดือน..... พ.ศ.

ผู้สนับสนุนการวิจัย: สำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย (สกว.)

หัวหน้าโครงการวิจัย: อ.นพ.ดร.ฐสัณิส ดิษยบุตร

ข้าพเจ้า ด.ช./ด.ญ./นาย/นางสาว..... บุตร
 ของ นาย/นาง ผู้เข้าร่วมโครงการ ได้รับการอธิบายจาก
 ผู้วิจัยและผู้ปกครอง และอ่านรายละเอียดจากเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยที่แนบ
 มาแล้ว และข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการด้วยความสมัครใจและด้วยความเห็นชอบโดยผู้ปกครอง
 ของข้าพเจ้า

ข้าพเจ้าได้รับสำเนาแสดงความยินยอมเข้าร่วมโครงการที่ได้ลงชื่อและวันที่ พร้อมด้วย
 เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการ ทั้งนี้ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมนี้ ข้าพเจ้าได้รับ
 การอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตรายและ
 ประโยชน์ที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัยนี้โดยผู้วิจัย ต่อหน้าผู้ปกครอง ข้าพเจ้าทราบว่าผู้วิจัยขอให้ข้าพเจ้า
 ตอบแบบสอบถามตามเกี่ยวกับสุขภาพทั่วไป การตรวจร่างกายพื้นฐาน ได้แก่ ส่วนสูง น้ำหนัก
 สัญญาณชีพ ความยาวรอบเอวและรอบท้อง นอกจากนี้ ผู้วิจัยยังขอให้ข้าพเจ้าเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง
 และขอเจาะเลือดข้าพเจ้าจำนวนประมาณ 10 มิลลิลิตร

ข้าพเจ้าได้ใช้เวลาในการซักถามข้อสงสัยทั้งหมดจนมีความเข้าใจเป็นอย่างดี โดยผู้วิจัยได้ตอบ
 คำถามต่างๆ ที่ข้าพเจ้าสอบถามจนข้าพเจ้าพอใจ ข้อมูลต่างๆ ที่ผู้วิจัยได้รับจากข้าพเจ้าจะถูกปกปิด
 เป็นความลับ และการนำเสนอข้อมูลใดๆ จะไม่มีสิ่งใดเชื่อมโยงข้อมูลนั้นมาที่ข้าพเจ้า และหากเกิด
 อันตรายใดๆ ที่เป็นผลมาจากการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าจะได้รับการดูแลรักษาพยาบาลโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย
 จากสถานพยาบาลตามสิทธิ์ที่ข้าพเจ้ามี โดยติดต่อ นพ.วัฒนชัย อึ้งเจริญวัฒนา มือถือ 081-8153570
 หรือ นพ.ฐสัณิส ดิษยบุตร ที่หมายเลข 081-8706400 หรือติดต่อ สำนักงานเลขานุการ
 คณะกรรมการจริยธรรมการศึกษาริชัยในคนด้านการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก กรม
 พัฒนาการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก ถนนติวานนท์ ต.ตลาดขวัญ อ.เมือง จ.นนทบุรี
 11000 โทรศัพท์ 02-5916061 โทรสาร 02-5902602 และข้าพเจ้าสามารถหยุดหรือออกจาก
 โครงการได้ตามที่ข้าพเจ้าต้องการ

.....(อาสาสมัคร) (ผู้ปกครอง)
ตัวบรรจงตัวบรรจง

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรือการการไม่พึงประสงค์หรือความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด ให้ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยตามนามข้างต้นได้ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมด้วยความเต็มใจ

.....(ผู้วิจัย) (พยาน)
ตัวบรรจงตัวบรรจง

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
 CHULALONGKORN UNIVERSITY

ภาคผนวก ง
แบบบันทึกข้อมูลอาสาสมัคร
Case Record Form (CRF)

		รหัส _____	
ตารางบันทึกข้อมูลอาสาสมัครโครงการ COCI และ PKSD			
<input type="checkbox"/> 1 ชาย	<input type="checkbox"/> 2 หญิง	อายุ _____ ปี	ความดันเลือด _____ <small>(sex) (age) (BP)</small>
ส่วนสูง _____ ซม.	น้ำหนัก _____ ก.ก.	BMI _____	<small>(ht) (wt) (bmi)</small>
รอบเอว _____ ซม.	skin fold thickness bicep/tricep/.. _____ มม.		<small>(waist) (skt)</small>
ดื่มสุรา/วัน <input type="checkbox"/> 0 ไม่ดื่ม	<input type="checkbox"/> 1 ดื่มแต่เล็กน้อย	<input type="checkbox"/> 2 < 8 แก้ว	<input type="checkbox"/> 3 > 8 แก้ว <small>(alcohol)</small>
สูบบุหรี่/วัน <input type="checkbox"/> 0 ไม่สูบ	<input type="checkbox"/> 1 สูบแต่เล็กน้อย	<input type="checkbox"/> 2 < 1 ซอง	<input type="checkbox"/> 3 > 1 ซอง <small>(smoking)</small>
ระดับการศึกษา <input type="checkbox"/> 1 ประถมศึกษาหรือต่ำกว่า	<input type="checkbox"/> 2 มัธยมศึกษา		<small>(edu)</small>
	<input type="checkbox"/> 3 ปริญญาตรีหรือเทียบเท่า	<input type="checkbox"/> 4 สูงกว่าปริญญาตรี	
อาหารที่บริโภค (ในสัปดาห์ที่ผ่านมา)	ข้าวสวย/วัน <input type="checkbox"/> 1 < 1 มื้อ	<input type="checkbox"/> 2 1-3 มื้อ	<input type="checkbox"/> 3 > 3 มื้อ <small>(rice)</small>
	ข้าวเหนียว/วัน <input type="checkbox"/> 1 < 1 มื้อ	<input type="checkbox"/> 2 1-3 มื้อ	<input type="checkbox"/> 3 > 3 มื้อ <small>(sticky)</small>
	เนื้อสัตว์ <input type="checkbox"/> 1 < 1 มื้อ	<input type="checkbox"/> 2 1-3 มื้อ	<input type="checkbox"/> 3 > 3 มื้อ <small>(meat)</small>
	ปลาทะเล/สัปดาห์ <input type="checkbox"/> 1 < 1 มื้อ	<input type="checkbox"/> 2 1-7 มื้อ	<input type="checkbox"/> 3 > 7 มื้อ <small>(fish)</small>
	อาหารทะเล/สัปดาห์ <input type="checkbox"/> 1 < 1 มื้อ	<input type="checkbox"/> 2 1-7 มื้อ	<input type="checkbox"/> 3 > 7 มื้อ <small>(seafood)</small>
	ไข่/สัปดาห์ <input type="checkbox"/> 1 < 3 ฟอง	<input type="checkbox"/> 2 3-7 ฟอง	<input type="checkbox"/> 3 > 7 ฟอง <small>(egg)</small>
	ผัก/วัน <input type="checkbox"/> 1 < 1 มื้อ	<input type="checkbox"/> 2 1-3 มื้อ	<input type="checkbox"/> 3 > 3 มื้อ <small>(veg)</small>
	ผลไม้/วัน <input type="checkbox"/> 1 < 1 มื้อ	<input type="checkbox"/> 2 1-3 มื้อ	<input type="checkbox"/> 3 > 3 มื้อ <small>(fruit)</small>
	ผลไม้รสเปรี้ยว/สัปดาห์ <input type="checkbox"/> 1 < 3 มื้อ	<input type="checkbox"/> 2 3-7 มื้อ	<input type="checkbox"/> 3 > 7 มื้อ <small>(citrus)</small>
	นม/สัปดาห์ <input type="checkbox"/> 1 < 3 แก้ว	<input type="checkbox"/> 2 3-7 แก้ว	<input type="checkbox"/> 3 > 7 แก้ว <small>(milk)</small>
	ปริมาณน้ำที่ดื่มต่อวัน <input type="checkbox"/> 1 น้อยกว่า 4 แก้ว	<input type="checkbox"/> 2 4-8 แก้ว	<input type="checkbox"/> 3 มากกว่า 8 แก้ว <small>(water)</small>
อาชีพ <input type="checkbox"/> 1 นักร้อง	<input type="checkbox"/> 2 เกษตรกร	<input type="checkbox"/> 3 รับจ้าง	<input type="checkbox"/> 4 แม่บ้าน <small>(occu)</small>
	<input type="checkbox"/> 5 บริษัทเอกชน	<input type="checkbox"/> 6 รัฐวิสาหกิจ	<input type="checkbox"/> 7 ราชการ
	<input type="checkbox"/> 8 เหมืองแร่	<input type="checkbox"/> 9 อุตสาหกรรม	<input type="checkbox"/> 0 ไม่ได้ประกอบอาชีพ <small>(9)(fac)</small>
จำนวนพี่น้องร่วมบิดา-มารดา _____ คน	จำนวนบุตร _____ คน	<small>(parent) (child)</small>	
มีสมาชิกในครอบครัวเป็นโรคหัวใจหรือไม่ <input type="checkbox"/> 0 ไม่มี	<small>(stone)</small>		
<input type="checkbox"/> 1 มี จำนวน _____ คน	ไตแก่ _____	<small>(fampld)</small>	

ประวัติความเจ็บป่วยของตนเอง 0 ไม่มีโรคประจำตัว (self_di)

1 เบาหวาน 2 ความดันโลหิตสูง 3 ไขมันในเลือดสูง 4 อ้วน

5 โรคตับเรื้อรัง 6 หลอดเลือดหัวใจ 7 หลอดเลือดสมอง 8 โรคไตเรื้อรัง

ประวัติความเจ็บป่วยของบิดา มารดา พี่น้อง และบุตร 0 ไม่มีโรคประจำตัว (m_di)

1 เบาหวาน 2 ความดันโลหิตสูง 3 ไขมันในเลือดสูง 4 อ้วน

5 โรคตับเรื้อรัง 6 หลอดเลือดหัวใจ 7 หลอดเลือดสมอง 8 โรคไตเรื้อรัง

ยากินประจำ 0 ไม่มี 1 ยาภูมิแพ้ 2 ยาแก้ปวด (drug)

3 ยาเบาหวาน 4 ยาลดไขมัน 5 ยาขับปัสสาวะ 6 ยาลดความดันชนิดอื่น

7 อาหารเสริม 8 ยาสมุนไพร 9 วิตามิน (7,8,9) ใดก็ได้ _____ (d_cat)

ที่อยู่ปัจจุบัน _____ โทร _____

คณะผู้วิจัยขอขอบพระคุณทุกท่านที่กรุณาสละเวลาให้ข้อมูลอันเป็นประโยชน์ต่อการวิจัยเป็นอย่างยิ่ง

ส่วนต่อจากนี้เจ้าหน้าที่เป็นผู้กรอก

Laboratory: Plasma code ตามชื่อ

Hb _____ Hct _____ WBC _____ PLT _____ HbA1C _____

BUN _____ Cr _____ Na _____ K _____ Cl _____

HCO3 _____ Ca _____ P _____ Citrate _____ Oxalate _____

Chol _____ TG _____ HDL _____ LDL _____ homocysteine _____

Laboratory: Urine

Visible blood 0 no 1 yes Sp.gr _____ pH _____ (hematuria) (spgr)(ph)

leucocyte 0 no _____ + protein 0 no _____ + (uwbc)(uprot) 1,2,3,4

glucose 0 no _____ + ketone 0 no _____ + (uglu)(uket) 1,2,3,4

blood 0 no _____ + bilirubin 0 no _____ + (urbc)(ubil) 1,2,3,4

urobilinogen 0 no _____ + nitrite 0 no _____ + (urobil)(unit) 1,2,3,4

2

ภาคผนวก จ

การนำเสนอผลงานวิทยานิพนธ์ในงานประชุมวิชาการวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีแห่งประเทศไทย ระดับชาติ ครั้งที่ 39 (The 39 th Congress on Science and Technology of Thailand “*Innovative Sciences for a Better Life*”) ระหว่างวันที่ 21-23 ตุลาคม 2556 ณ ศูนย์นิทรรศการและการประชุมไบเทค บางนา กรุงเทพมหานคร ในหัวข้อ “URINARY LITHOGENIC RISK IN KIDNEY STONE DESCENDANTS”



STT39-0281



Science Society of Thailand Under the Royal Patronage of His Majesty the King, Faculty of Science, Chulalongkorn University, Phya Thai Rd., Bangkok 10330
Tel: 0-2218-5245 Fax: 0-2252-4516
E-mail: stt39@scisoc.or.th

Acknowledgement

Dear Jakkaphan Rattanaphan ,
The secretariat committee of STT39 would like to inform you that we have received your STT39 registration information for ID: 0281 and e-mail address: Jakkaphan1988@hotmail.com

The secretariat committee of STT39 have received your registration as: Participant with paper submission

We recieved the payment as -
with amount 1,500.00 baht (หนึ่งพันห้าร้อยบาทถ้วน)

Your submitted paper entitled URINARY LITHOGENIC RISK IN KIDNEY STONE DESCENDANTS
was reviewed from academic subcommittee of STT with the result : Poster

Sincerely yours,

Associate Professor Dr. Thararat Supasiri

Result of the evaluation

Accepted (Accepted)

Accepted as... (if accepted)

Poster

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ-นามสกุล (ภาษาไทย) นายจักรพันธ์ รัตนพันธุ์
 (ภาษาอังกฤษ) Mr. Jakkaphan Rattanaphan
 วัน เดือน ปีเกิด 4 พฤษภาคม พ.ศ. 2531
 เพศ ชาย
 อายุ 25 ปี
 สถานที่เกิด จังหวัดนครศรีธรรมราช
 สถานภาพ โสด
 ตำแหน่ง นิสิตหลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาชีวเคมีทางการแพทย์
 ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
 โทรศัพท์ 090-9701562
 E-mail Jakkaphan1988@hotmail.com
 ที่อยู่ปัจจุบัน 175/57 หมู่ที่ 1 ตำบลชะมาย หมู่บ้านไทยเสถียร 5 ถนนทุ่งสง-สุ
 ราษฎร์ธานี อำเภอทุ่งสง จังหวัดนครศรีธรรมราช 80110
 ประวัติการศึกษา สำเร็จการศึกษาระดับปริญญาตรี สาขาวิชาวิทยาศาสตร์ชีว
 การแพทย์ คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยรังสิต ปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต (วท.บ.) เมื่อปี
 การศึกษา 2553

ผลงานวิจัย

เผยแพร่และนำเสนอผลงานวิจัยด้วย Poster presentation ในงานประชุมวิชาการ The 3rd International Conference on Natural Products for Health and Beauty (NATPRO3) ระหว่างวันที่ 16-18 มีนาคม 2554 ณ โรงแรมดิเอ็มเมอรัลด์ กรุงเทพมหานคร ประเทศไทย ในหัวข้อ "ORGAN PROTECTIVE EFFECT OF EUGENOL IN RATS FED WITH HIGH CHOLESTEROL DIET"

ตีพิมพ์และเผยแพร่ผลงานวิจัยในวารสารระดับชาติ โดยนำเสนอแบบ Poster Presentation ในงานประชุมวิชาการวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีแห่งประเทศไทย ครั้งที่ 39 (The 39th Congress on Science and Technology of Thailand "Innovative Sciences for a Better Life") ระหว่างวันที่ 21-23 ตุลาคม 2556 ณ ศูนย์นิทรรศการและการประชุมไบเทค บางนา กรุงเทพมหานคร ในหัวข้อ "URINARY LITHOGENIC RISK IN KIDNEY STONE DESCENDANTS"



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY