



## ความเป็นมาและความสำคัญ

โรคนิ่วในระบบทางเดินปัสสาวะ (urolithiasis) และโรคนิ่วไต (nephrolithiasis) เป็นโรคที่เป็นปัญหาสำคัญของระบบทางเดินปัสสาวะที่พบบ่อยได้ทั่วโลกประมาณร้อยละ 10 ในประเทศตะวันตก ร้อยละ 20 ในประเทศแถบร้อน (tropical and subtropical regions) เช่นประเทศซาอุดีอาระเบีย (1) สำหรับประเทศไทย มีอุบัติการณ์การเป็นโรคนิ่วไตสูงมากในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ประมาณร้อยละ 10-16 (2) ดังนั้นโรคนิ่วไตจึงจัดเป็นโรคที่คุกคามคุณภาพชีวิตของประชากรไทยในปัจจุบัน ซึ่งนับเป็นปัญหาสำคัญอย่างยิ่งทางด้านสาธารณสุข

ถึงแม้ว่าการพัฒนาด้านการรักษานิ่วก้าวหน้ามากขึ้น เช่น การสลายนิ่วด้วยวิธี extracorporeal shock wave lithotripsy (SWL) การรักษานิ่วท่อไตด้วยเลเซอร์ (ureteroscopic LASER) และการกำจัดนิ่วผ่านทางผิวหนัง (percutaneous nephrolithotomy) แต่ยังคงพบอัตราการกลับมาเป็นนิ่วซ้ำเพิ่มขึ้น จากการสำรวจอัตราการเกิดนิ่วซ้ำในผู้ป่วยของประเทศไทยหลังการสลายนิ่วด้วยวิธี SWL พบว่ามีอัตราการเกิดนิ่วซ้ำร้อยละ 13 และ 25 หลังการสลายเป็นระยะเวลา 2 ปี และ 3 ปี ตามลำดับ (3) ผู้ป่วยบางรายมีอัตราการเป็นนิ่วมากกว่า 2-3 ครั้งในระยะเวลา 2 ปี หรือเกิดนิ่วซ้ำประมาณร้อยละ 47 ของผู้ป่วยนิ่วทุกภาคของประเทศไทย ในปัจจุบันมีข้อมูลว่าการบริโภคอาหารในสัดส่วนที่เหมาะสม มีความสำคัญต่อการรักษา ป้องกัน ฟันฟูและลดอุบัติการณ์ของการเกิดนิ่ว(4)

นิ่วมีหลายชนิด ชนิดที่พบมากที่สุด chez ผู้ป่วยโรคนิ่วไตคือ นิ่วชนิดแคลเซียม (ร้อยละ 80) (5-7) มีองค์ประกอบหลักคือแคลเซียมและออกซาเลต มักพบมากในรูป calcium oxalate monohydrate (COM) อุบัติการณ์นิ่วแคลเซียมออกซาเลตกำลังเพิ่มมากขึ้นในทุกประเทศทั่วโลก และเป็นเหตุสำคัญในการสูญเสียทรัพยากรและทรัพย์สินมาก ถึง 2000 ปอนด์ (ประมาณ 148,000 บาท) ต่อคนต่อปี (8) การมีผลึก COM ปริมาณมากในปัสสาวะจะส่งผลให้เกิดการเพิ่มขนาดและการเกาะตัวเพิ่มของก้อนผลึกและเกิดเป็นก้อนนิ่วต่อไป (9) นอกจากนี้ผลึกแคลเซียมออกซาเลตและภาวะที่มีออกซาเลตในปัสสาวะสูง สามารถกระตุ้นให้เกิดภาวะเครียดจากออกซิเดชัน หรือ oxidative stress (10) ได้โดยตรง ซึ่งจะส่งผลให้เซลล์เยื่อท่อไต (renal tubular epithelial cell, TEC) บาดเจ็บ สูญเสียหน้าที่ และถูกทำลายไป (10-20) และเนื่องจากการถูกเสียดสีและระคายเคืองจากก้อนนิ่วหรือผลึกตลอดเวลา ทำให้เกิดการอักเสบ (inflammation) ของเซลล์บุผิวหลอดท่อไตขึ้นได้ และส่งเสริมให้เกิดภาวะเครียดจากออกซิเดชันมากขึ้นและเพิ่มโอกาสการติดค้างของผลึกในท่อไตและเจริญเป็นก้อนนิ่วในที่สุด มีรายงานว่าผู้ป่วยโรคนิ่วไต (Renal stone patients) จะพบภาวะ

เครียดจากออกซิเดชัน (oxidative stress) มากกว่าคนปกติ และสัมพันธ์กับการทำลายเซลล์ท่อไต (21) ภาวะออกซาเลตในปัสสาวะสูง (hyperoxaluria) จะกระตุ้นการผลิตอนุมูลอิสระ (free radical) เพิ่มมากขึ้นในไตและก่อให้เกิดปฏิกิริยา lipid peroxidation ทำให้เซลล์เยื่อบุท่อไตเกิดการบาดเจ็บ (injury) และถูกทำลาย จึงมีการหลั่งของเอนไซม์ที่อยู่ในไซโตพลาสซึม (cytoplasmic enzymes) และสารต่างๆ ในเซลล์ออกมาเพิ่มขึ้นในปัสสาวะ (14) นอกจากการเกิด lipid peroxidation แล้ว อนุมูลอิสระยังสามารถเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันกับโปรตีน ดีเอ็นเอ และสารอื่นๆ ในเซลล์ได้ ส่งเสริมการทำลายและการบาดเจ็บของเซลล์ท่อไต และการจับออกของสารพวก oxidatively modified biomolecules ออกมาในปัสสาวะมากขึ้น มีรายงานการศึกษาพบว่าโปรตีนที่สกัดได้จาก ปัสสาวะผู้ป่วยโรคนี้ไวต์ และ oxidatively modified proteins มีบทบาทส่งเสริมการก่อกำเนิดของ ก้อนนี้ (22, 23) นอกจากนี้มีรายงานว่าผู้ป่วยโรคนี้ไวต์มีการขับออกของไขมันในปัสสาวะ มากกว่าคนปกติ และพบเป็นองค์ประกอบในก้อนนี้ไวต์ อย่างไรก็ตาม ปัจจุบันรายงานวิจัยเกี่ยวกับ บทบาทไขมันที่พบในปัสสาวะผู้ป่วยโรคนี้ไวต์ในกระบวนการเกิดก้อนนี้ไวต์ยังมีจำกัด การ ศึกษาวิจัยครั้งนี้จึงสนใจที่จะตอบคำถามเกี่ยวกับชนิดและปริมาณและชนิดของไขมันที่พบใน ปัสสาวะผู้ป่วยโรคนี้ไวต์รวมทั้งก้อนนี้ไวต์ชนิดต่าง ๆ และศึกษาบทบาทของไขมันเหล่านี้ใน กระบวนการก่อกำเนิดของก้อนนี้ไวต์

#### วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. เพื่อตรวจสอบความผิดปกติทางเมแทบอลิกในผู้ป่วยโรคนี้ไวต์
2. เพื่อตรวจสอบปริมาณของไขมันในปัสสาวะของผู้ป่วยโรคนี้ไวต์
3. เพื่อหาความสัมพันธ์ของปริมาณการขับออกไขมันในปัสสาวะกับความผิดปกติทางเมแทบอลิก ภาวะเครียดจากออกซิเดชัน และการทำลายเซลล์ท่อไตในผู้ป่วยโรคนี้ไวต์
4. เปรียบเทียบ โปรไฟล์ของไขมันที่แยกได้จากปัสสาวะของผู้ป่วยโรคนี้ไวต์กับไขมันที่แยกได้จากปัสสาวะของคนปกติ
5. เพื่อวัดปริมาณของไขมันในก้อนนี้ไวต์และจำแนกหาไขมันที่สัมพันธ์กับก้อนนี้ไวต์ (stone-associated lipids)
6. เพื่อศึกษาบทบาทในการก่อนี้ไวต์ในหลอดทดลอง (in vitro stone formation assay) ของไขมันที่สกัดได้จากปัสสาวะและก้อนนี้ไวต์ของผู้ป่วยโรคนี้ไวต์

### ขอบเขตของการวิจัย

1. ผู้เข้าร่วมโครงการศึกษาเป็นผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดรักษานิ้ว ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และโรงพยาบาลราชวิถี ซึ่งได้รับการวินิจฉัยจากแพทย์ว่าเป็นโรคนิ้วไต และมีการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมงก่อนการผ่าตัด

2. กลุ่มควบคุม (control) เป็นผู้ที่มีความสุขภาพดีไม่มีประวัติการเป็นนิ้ว และความผิดปกติของทางเดินปัสสาวะอื่นๆและมีอายุและเพศที่ตรงกับกลุ่มผู้ป่วยโรคนิ้วไต

ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดนิ้วและอาสาสมัครที่เข้าร่วมโครงการ ยินยอมเข้าร่วมโครงการศึกษาวิจัยด้วยความสมัครใจ

### ข้อตกลงเบื้องต้น

1. เครื่องมือที่ใช้ในการทดสอบเป็นเครื่องมือที่ผ่านการทดสอบความเที่ยงตรงและความแม่นยำตามมาตรฐานของการทดสอบของเครื่องมือต่างๆ

2. ผู้เข้าร่วมโครงการศึกษาวิจัยให้ความร่วมมือด้วยความเต็มใจตลอดการศึกษาวิจัย โดยมีการลงลายมือชื่อในใบยินยอมด้วยความสมัครใจ ภายหลังได้รับการชี้แจงให้ทราบในทุกด้าน ซึ่งรวมถึง ความเสี่ยงที่อาจจะเกิดขึ้น

3. ผู้เข้าร่วมโครงการศึกษาวิจัยเป็นผู้ป่วยโรคนิ้วไต ที่มารับการผ่าตัดนิ้ว ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และโรงพยาบาลราชวิถี

4. แพทย์ผู้ทำการรักษาจะให้ผู้เข้าร่วมโครงการศึกษาวิจัยทำการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมงก่อนการผ่าตัด และตัวอย่างก้อนนิ้วจะเก็บหลังจากได้รับการผ่าตัด

### ข้อจำกัดของการวิจัย

ผู้ป่วยโรคนิ้วไตที่มีความผิดปกติทางกายวิภาคของไต และความผิดปกติของระบบทางเดินปัสสาวะอื่นนอกเหนือจากโรคไต เช่น polycystic kidney, persistent uretic obstruction, urinary tract malignancy, urinary tract infection, renal dysfunction RTA จะถูกคัดออกจากโครงการศึกษาวิจัย

ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีภูมิลำเนาในภาคกลางและภาคตะวันออกเฉียงเหนือ เป็นผลให้ไม่สามารถเป็นตัวแทนที่ดีที่สุดของประชากรผู้ป่วยโรคนิ้วไตทั่วประเทศได้ ซึ่งทำให้การแปลผล (extrapolation / generalization) อาจมีข้อจำกัด

### คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย

1. Nephrolithiasis หรือ Kidney stone หรือ Renal stone คือ โรคนิ่วในไต ซึ่งมีก้อนนิ่วอยู่บริเวณตำแหน่งที่สูงกว่าหลอดกรวยไต (renal pelvis) ขึ้นไป

2. Oxidative stress หรือ ภาวะเครียดจากออกซิเดชัน คือ ภาวะไม่สมดุลระหว่างอนุมูลอิสระและสารต้านอนุมูลอิสระ สารอนุมูลอิสระจะทำปฏิกิริยากับสารชีวโมเลกุลที่เป็นองค์ประกอบของเซลล์ ได้แก่ ไขมัน โปรตีน กรดนิวคลีอิก และคาร์โบไฮเดรต ทำให้โมเลกุลสูญเสียหน้าที่หรือถูกทำลาย ส่งผลให้เซลล์เกิดการบาดเจ็บ (cell injury) และถูกทำลาย (cell damage) ตามมา

3. Lipid peroxidation คือ กระบวนการที่อนุมูลอิสระ (free radical) ไปจับกับอิเล็กตรอนจากไขมันที่เป็นองค์ประกอบของเยื่อหุ้มเซลล์ ส่งผลทำให้เซลล์ถูกทำลายและมีการผลิตของอนุมูลอิสระเพิ่มขึ้น

4. Crystallization หรือ กระบวนการเกิดผลึกของสารก่อนิ่ว (stone promoters) เมื่ออยู่ในภาวะอิ่มตัวขูดยิ่ง (supersaturation)

5. Nucleation หรือ กระบวนการเกิดผลึกนิวเคลียส คือ การเหนี่ยวนำให้เกิดการตกผลึกโดยการเปลี่ยนแปลงสถานะของสารก่อนิ่วจากที่เคยอยู่ในสารละลาย มาเป็นสถานะของแข็ง หรือที่เราเรียกว่า “ตกผลึก” (crystal nucleation)

6. Aggregation หรือ Agglomeration หรือ การรวมตัวกันเป็นกลุ่มของผลึก ซึ่งผลึกในปัสสาวะจะเข้ามารวมกันเป็นจำนวนมาก ในเวลาสั้น ๆ เพื่อให้ได้ขนาดโตใหญ่ขึ้น

7. Crystal retention/adhesion คือ การติดค้างหรือเกาะติดของผลึกนิวเคลียสที่ท่อไต กลายเป็นก้อนผลึกเริ่มต้นสำหรับเจริญเป็นก้อนนิ่ว (stone nidus) ต่อไป

8. Renal stone patients คือ ผู้ป่วยที่เป็นนิ่วไตที่ตรงกับเกณฑ์การรับเข้าโครงการศึกษาวิจัยที่เข้าร่วมโครงการด้วยความสมัครใจ

### ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ทราบข้อมูลความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมของผู้ป่วยโรคนิ่วไต
2. ทราบข้อมูลปริมาณการขับออกของไขมันในผู้ป่วยโรคนิ่วไตเปรียบเทียบกับคนปกติ
3. ทราบความสัมพันธ์ระหว่างภาวะเครียดจากออกซิเดชันและระดับการทำลายของเซลล์เยื่อหุ้มไตกับปริมาณการหลั่งออกของไขมันในปัสสาวะ
4. ทราบโปรไฟล์ของไขมันในปัสสาวะของผู้ป่วยโรคนิ่วไตเปรียบเทียบกับโปรไฟล์ของไขมันในปัสสาวะของคนปกติ

5. ทราบข้อมูลของไขมันที่พบในก้อนนิ่วและไขมันที่สัมพันธ์กับก้อนนิ่ว (stone-associated lipids) ทำให้ทราบชนิดของไขมันที่เสี่ยงต่อการเกิดนิ่ว
6. ทราบถึงบทบาทในการก่อตัวของไขมันที่สกัดได้จากปัสสาวะและก้อนนิ่วของผู้ป่วยโรคนิ่วไตเปรียบเทียบกับไขมันที่สกัดได้จากปัสสาวะของคนปกติ
7. ข้อมูลที่ได้จากงานวิจัยจะทำให้ทราบถึงกลไกการเกิดนิ่วได้มากยิ่งขึ้น โดยเฉพาะบทบาทของไขมันที่ถูกหลั่งออกมาในปัสสาวะ
8. งานวิจัยนี้พบ lipid marker ที่สัมพันธ์กับการเกิดนิ่ว เพื่อประยุกต์ใช้ในการประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดโรคนิ่วต่อไปในอนาคต

### วิธีดำเนินการวิจัย

1. แนวทางปฏิบัติต่อผู้เข้าร่วมโครงการศึกษาวิจัย
  - 1.1 ผู้เข้าร่วมโครงการศึกษาวิจัย เป็นผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษา นิ่ว โดยการผ่าตัดเอานิ่วออก และได้ลงนามในใบยินยอมแล้วด้วยความสมัครใจ ซึ่งแพทย์ผู้ทำการผ่าตัดจะให้ผู้ป่วยเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง ก่อนการผ่าตัด และเก็บก้อนนิ่วหลังจากผ่าตัดเอานิ่วออกแล้ว เพื่อทำการวิเคราะห์ต่อไป
  - 1.2 นำข้อมูลที่ได้จากการตรวจกรอง การตรวจประเมินปัจจัยเสี่ยงทางเมแทบอลิก และการสกัดหาปริมาณของไขมันในปัสสาวะและก้อนนิ่ว มาประมวลและวิเคราะห์หาค่าความสัมพันธ์ต่างๆ โดยวิธีทางชีวสถิติ
2. วิธีการเก็บตัวอย่าง
  - 2.1 การเก็บปัสสาวะ  
ทำการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง โดยใช้ thymol เป็นสารยับยั้งการเจริญของแบคทีเรีย โดยผู้เข้าร่วมโครงการศึกษาวิจัย เก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมงก่อนการผ่าตัดนิ่ว โดยวิธีการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง คือ ปัสสาวะทิ้งเวลา 7.00 น. (เวลาเริ่มเก็บ) แล้วเริ่มเก็บปัสสาวะที่ถ่ายครั้งต่อไป รวมกันจนครบ 24 ชั่วโมง คือ ถึง 7.00 น. ของวันรุ่งขึ้นเป็นครั้งสุดท้าย ในระหว่างเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง ผู้ป่วยรับประทานอาหารตามปกติ และเก็บขวดปัสสาวะที่อุณหภูมิห้อง
  - 2.2 การเก็บก้อนนิ่ว  
ทำการเก็บก้อนนิ่วของผู้ป่วยโรคนิ่วไต ที่ได้จากการผ่าตัดโดยศัลยแพทย์ทางเดินปัสสาวะ จากนั้นนำมาล้างด้วยน้ำกลั่น แล้วนำไปอบให้แห้งที่อุณหภูมิประมาณ 50 องศาเซลเซียสเป็นเวลา 3 ชั่วโมง จากนั้นนำไปบดให้ละเอียด เพื่อนำส่งวิเคราะห์ห้องค์ประกอบของก้อนนิ่ว ด้วย

เครื่อง Fourier transformed infrared spectroscopy (FT-IR) ที่ศูนย์เครื่องมือวิจัยวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และวิเคราะห์ชนิดของนิ้วและสกัดแยกไขมันในก้อนนิ้วต่อไป

### ลำดับขั้นตอนในการเสนอผลการวิจัย

ในการทำวิจัยและเสนอผลการวิจัย ผู้ทำวิจัยอาศัยลำดับตามรูปที่ 1



รูปที่ 1 แสดงแผนผังการทำวิจัยและการเสนอผลงาน