



ภาวะซีเตรทต่ำในปัสสาวะเป็นปัจจัยเสี่ยงทางเมแทบอลิกของผู้ป่วยเด็กโรคนิ่วในระบบทางเดินปัสสาวะ และผู้ป่วยเด็กที่เกิดภาวะมีตะกอนแคลเซียมในเนื้อไต

ศศิภา ทมื่นศรี*, ปิยะรัตน์ ไตสุโขวงศ์*,
อังกนิย์ ชะนะกุล**, วัฒนชัย อึ้งเจริญวัฒนา***,
วรศักดิ์ โชติเลอศักดิ์**, ชานุกชัย บุญหล้า*

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาปริมาณของแคลเซียม, ออกซาเลต, กรดยูริก, แมกนีเซียม, โพแทสเซียม และซีเตรทในปัสสาวะของผู้ป่วยเด็กโรคนิ่วในระบบทางเดินปัสสาวะ (Urolithiasis, UL) และเด็กที่เกิดภาวะมีตะกอนแคลเซียมในเนื้อไต (Nephrocalcinosis, NC) เทียบกับเด็กกลุ่มปกติที่ไม่มีประวัติเป็นโรคนิ่วในระบบทางเดินปัสสาวะ (Non-stone forming (NSF) controls)

วิธีการศึกษา: รวบรวมผู้ป่วยโรคนิ่วในระบบทางเดินปัสสาวะ จำนวน 7 ราย ผู้ป่วยเด็กที่เกิดภาวะมีแคลเซียมในเนื้อไต จำนวน 7 ราย และเด็กปกติที่ไม่มีประวัติเป็นโรคนิ่ว จำนวน 27 ราย ทำการเก็บตัวอย่างปัสสาวะ 24 ชั่วโมง หรือปัสสาวะ ณ เวลาใดเวลาหนึ่ง เพื่อวิเคราะห์ระดับของ แคลเซียม, ออกซาเลต, กรดยูริก, แมกนีเซียม, โพแทสเซียม และซีเตรท ในปัสสาวะ

ผลการทดลอง: ปริมาณของซีเตรท โพแทสเซียม และแมกนีเซียมในปัสสาวะของกลุ่ม UL และกลุ่ม NC มีปริมาณต่ำกว่ากลุ่ม NSF controls อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนปริมาณของแคลเซียมในปัสสาวะของกลุ่ม NC มีปริมาณสูงกว่ากลุ่ม NSF controls อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ระดับกรดยูริกในปัสสาวะของกลุ่ม UL และกลุ่ม NC มีปริมาณสูงกว่ากลุ่ม NSF controls แต่ระดับออกซาเลตต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญ ความชุกของภาวะซีเตรทต่ำพบสูงในกลุ่ม UL (100%) และกลุ่ม NC (57.14%) แต่ในกลุ่ม NSF controls สามารถพบได้เพียงร้อยละ 4 (1/27) เท่านั้น ความชุกของภาวะแคลเซียมในปัสสาวะสูงและออกซาเลตในปัสสาวะสูงระหว่างกลุ่ม UL และกลุ่ม NSF controls ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของความชุกของภาวะแคลเซียมในปัสสาวะสูง และภาวะออกซาเลตในปัสสาวะสูงระหว่างกลุ่ม NC และกลุ่ม NSF controls

สรุปผลการทดลอง: การเกิดภาวะที่มีซีเตรทต่ำในปัสสาวะเป็นปัจจัยหนึ่งในการส่งเสริมให้เกิดภาวะโรคนิ่วในระบบทางเดินปัสสาวะในเด็กไทยดังนั้นจึงควรมีการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมกรรมการบริโภคอาหาร โดยมีการรับประทานอาหารที่มีระดับของซีเตรทสูง เพื่อป้องกัน การเกิดนิ่วซ้ำในกลุ่มผู้ป่วยโรคนิ่วในระบบทางเดินปัสสาวะ และในกลุ่มผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะมีแคลเซียมในเนื้อไตก็ควรได้รับอาหารที่มีองค์ประกอบของซีเตรทสูงเช่นเดียวกัน เพื่อป้องกันการเกิดโรคนิ่วตามมา

คำสำคัญ: โรคนิ่วไตในระบบทางเดินปัสสาวะ, ภาวะที่มีตะกอนแคลเซียมในเนื้อไต, ปัจจัยเสี่ยงทางเมแทบอลิก, ภาวะซีเตรทต่ำในปัสสาวะ

* ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

** ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

*** หน่วยศัลยศาสตร์ระบบทางเดินปัสสาวะ ภาควิชาศัลยศาสตร์ โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์

Hypocitrauria as a Major Metabolic Abnormality in Pediatric Urolithiasis and Nephrocalcinosis

Sasipa Muensri*, Piyaratana Tosukhowong*

Ankanee Chanakul**, Wattanachai Ungjaroenwathana***

Vorasak Shotelersuk**, Chanchai Boonla*

Abstract

Objective: To determine calcium, oxalate, uric acid, potassium, magnesium and citrate in urines of childhood urolithiasis (UL) patients and childhood nephrocalcinosis (NC) compared to non-stone forming (NSF) children.

Method: Seven pediatric UL and 7 pediatric NC patients were recruited for the study. Urine (24-hour urine or spot urine) and stone specimens were collected. Twenty-seven NSF children served as controls were participated, and their spot urine samples were collected. Urinary levels of calcium, oxalate, uric acid, potassium, magnesium and citrate were determined.

Results: Urinary levels of citrate, potassium and magnesium in UL and NC patients were significantly lower than that in NSF controls. Urinary calcium in NC patients was significantly greater than the controls. Both UL and NC patients had urinary uric acid higher, while urinary oxalate lower, than the controls. Hypocitrauria (100%) were remarkably observed in childhood UL patients. Four children with NC (57.14%) had hypocitrauria whereas only 4% (1/27) was found in NSF children. The prevalence of hypercalciuria and hyperoxaluria in childhood UL patients and NSF children was not statistically different. Prevalence of hypercalciuria and hyperoxaluria in pediatric NC patients did not differ from the controls.

Conclusion: Hypocitrauria was considered as the main metabolic risk factors of UL and NC in Thai children. Modification in dietary habit as well as citrate supplementation is recommended to prevent recurrent urinary stone in UL patient and to decrease the likelihood of stone formation in NC patients.

Keywords: Urolithiasis , Nephrocalcinosis , Metabolic abnormality, Hypocitrauria, hypercalciuria, hyperoxaluria

* Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University

** Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University

*** Section of Urology, Department of Surgery, Suppasit Prasong Hospital

บทนำ

โรคนี้ในระบบทางเดินปัสสาวะ (urolithiasis, UL) พบได้บ่อยในผู้ใหญ่ แต่พบได้น้อยในประชากรเด็ก ความชุกของโรคนี้ในเด็กสูงสุดมีรายงานในประเทศตุรกี[1,2] นี้นิเวศทางเดินปัสสาวะส่วนใหญ่ที่พบ คือ นิ่วในไต (nephrolithiasis) รายงานวิจัยจากประเทศปากีสถานพบความชุกของโรคนี้ในไตร้อยละ 55.2 นิ่วในท่อไต (ureteral) พบร้อยละ 13.8 และร้อยละ 31 เป็นนิ่วในกระเพาะปัสสาวะ (bladder) [3] อายุเฉลี่ยของเด็กที่เกิดโรคนี้โดยอยู่ระหว่าง 5-10 ปี[4,5] ความชุกของโรคนี้ในเด็กชายและเด็กหญิงไม่แตกต่างกัน อย่างไรก็ตามบางงานวิจัยรายงานว่าความเสี่ยงในการเกิดโรคนี้ในเด็กชายสูงกว่าเด็กหญิง[6,3,7-9]

ชนิดของนิ่วในระบบทางเดินปัสสาวะแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มใหญ่ คือ นิ่วที่มีแคลเซียมเป็นองค์ประกอบ (calcium stones) และนิ่วที่ไม่มีแคลเซียม (non-calcium stones) นิ่วแคลเซียมที่พบได้บ่อย ได้แก่ นิ่วแคลเซียมออกซาเลต และนิ่วแคลเซียมฟอสเฟต สำหรับ non-calcium stones เช่น นิ่วกรดยูริก (uric acid stone) นิ่วแมกนีเซียมแอมโมเนียมฟอสเฟตหรือนิ่วติดเชื้อหรือสตรูไวท์ (magnesium ammonium phosphate/ infection/ struvite) และนิ่วซิสทีน (cystine stone) จากการศึกษาในประเทศรัสเซียพบว่านิ่วที่พบมากที่สุดของเด็ก คือ นิ่วแคลเซียมออกซาเลต พบประมาณร้อยละ 62 รองลงมา คือ นิ่วแมกนีเซียมแอมโมเนียมฟอสเฟต พบประมาณร้อยละ 17 นิ่วแคลเซียมฟอสเฟตพบได้ร้อยละ 7 นิ่วกรดยูริกพบได้ร้อยละ 7 นิ่วแอมโมเนียมยูเรต (ammonium urate) พบประมาณร้อยละ 5 และนิ่วซิสทีน พบประมาณร้อยละ 2[10] ส่วนในประเทศตุรกีพบนิ่วแคลเซียมออกซาเลตสูงถึงร้อยละ 67[7] และมากกว่าร้อยละ 40 ของผู้ป่วยโรคนี้ได้มีสาเหตุมาจากความผิดปกติทางเมแทบอลิก (metabolic abnormality)[11]

ปัจจัยเสี่ยงทางเมแทบอลิกของการเกิดโรคนี้ (stone metabolic risk factors) หมายถึง ภาวะความไม่สมดุลระหว่างสารก่อนิ่ว (stone promoters) และสารยับยั้งนิ่ว (stone inhibitors) ในปัสสาวะ อันได้แก่ ภาวะที่มีการเพิ่มมากขึ้นของสารก่อนิ่วในปัสสาวะ เช่น ภาวะแคลเซียมในปัสสาวะสูง (hypercalciuria) ออกซาเลตในปัสสาวะสูง (hyperoxaluria) กรดยูริกในปัสสาวะสูง (hyperuricosuria) และภาวะกรดอะมิโนซิสทีนในปัสสาวะสูง (cystinuria) และ/

หรือมีการลดลงของสารยับยั้งนิ่วในปัสสาวะ เช่น ภาวะซีเตรทในปัสสาวะต่ำ (hypocitraturia) โพแทสเซียมในปัสสาวะต่ำ (hypokaliuria) และแมกนีเซียมในปัสสาวะต่ำ (hypomagnesiuria) เป็นต้น ภาวะเหล่านี้จะชักนำให้เกิดผลึกนิ่วในปัสสาวะ เมื่อเกิดเรื้อรังเป็นเวลานานจะส่งผลให้เกิดก้อนนิ่วขึ้นในระบบทางเดินปัสสาวะ ในอดีตการเกิดโรคนี้ในเด็กจะพบความสัมพันธ์กับการติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ แต่ในปัจจุบันพบว่า การเกิดโรคนี้ในเด็กมีความสัมพันธ์กับความผิดปกติทางเมแทบอลิกมากขึ้น[12] จากการศึกษาของ Al-Eisa และคณะพบว่า ผู้ป่วยเด็กที่เป็นนิ่วในประเทศคูเวต (n=31) มีภาวะแคลเซียมในปัสสาวะสูงร้อยละ 38.7 ภาวะออกซาเลตในปัสสาวะสูงร้อยละ 19.3 และภาวะ cystinuria 12.9%[13] รายงานการวิจัยจากประเทศอเมริกาพบว่าผู้ป่วยโรคนี้เด็กมีภาวะแคลเซียมในปัสสาวะสูงร้อยละ 33.8 ภาวะออกซาเลตในปัสสาวะสูงร้อยละ 20.2 ภาวะมีกรดยูริกในปัสสาวะสูงร้อยละ 8.3 และภาวะซีเตรทต่ำในปัสสาวะ พบได้ร้อยละ 9.2[14] จะเห็นได้ว่าปัจจัยเสี่ยงทางเมแทบอลิก เป็นปัจจัยที่สำคัญของการเกิดโรคนี้ในเด็ก ซึ่งจากการทบทวนวรรณกรรมของคณะวิจัยพบว่ายังไม่มีรายงานการวิจัยเกี่ยวกับปัจจัยเสี่ยงทางเมแทบอลิกของการเกิดนิ่วในผู้ป่วยเด็กไทย

ภาวะมีตะกอนแคลเซียมในเนื้อไต (nephrocalcinosis, NC) เป็นภาวะที่มีระดับแคลเซียมในไตสูงขึ้นและมีการตกผลึกของแคลเซียมในเนื้อไตมักเกิดร่วมกับภาวะแคลเซียมในปัสสาวะสูง และเชื่อว่าภาวะ NC เป็นปัจจัยส่งเสริมให้เกิดโรคนี้ได้[15] อย่างไรก็ตามการเกิด NC ไม่จำเป็นต้องเกิดนิ่วตามมาเสมอไป[16] ภาวะ NC พบได้บ่อยในเด็ก ประมาณร้อยละ 7-64 ของทารกที่คลอดก่อนกำหนด (อายุครรภ์น้อยกว่า 32 สัปดาห์) นอกจากมีความสัมพันธ์กับทารกที่คลอดก่อนกำหนดแล้ว ยังพบว่าทารกที่มีน้ำหนักแรกคลอดต่ำกว่า 1,500 กรัม เด็กที่มีกายวิภาคของไตที่ผิดปกติไป และเด็กที่มีความผิดปกติของระบบทางเดินหายใจ ก็มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะ NC เช่นกัน ตะกอนแคลเซียมในไตมักจะพบอยู่ในบริเวณ medulla ซึ่งจะพบได้มากถึงร้อยละ 95 ของเนื้อไตทั้งหมด สาเหตุสำคัญของภาวะ NC คือ ความผิดปกติของสารก่อนิ่วและสารยับยั้งนิ่วในปัสสาวะ เช่น การมีแคลเซียมและออกซาเลตสูงในปัสสาวะ นอกจากนี้ งานวิจัยของ Sikora และคณะยังพบว่า ภาวะซีเตรทในปัสสาวะ

ต่ำเป็นปัจจัยหนึ่งที่ส่งเสริมการเกิด NC ด้วย[17]

การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมของผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรคนี้ว่า เปรียบเทียบกับเด็กปกติที่ไม่มีประวัติเป็นโรคนี้ว่า รวมทั้งศึกษาความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะ NC

วิธีดำเนินการวิจัย

กลุ่มตัวอย่างและสารตัวอย่าง

ดำเนินการวิจัยในกลุ่มตัวอย่าง 3 กลุ่ม คือ 1) กลุ่มผู้ป่วยโรคนี้ในระบบทางเดินปัสสาวะ (UL) จำนวน 7 ราย ที่ได้รับการผ่าตัดนี้จากศัลยแพทย์ระบบทางเดินปัสสาวะจากโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย และโรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ จังหวัดอุบลราชธานี โดยมีเกณฑ์การคัดเลือก คือ เป็นผู้ป่วยเด็กมีอายุไม่เกิน 18 ปี ได้รับการวินิจฉัยจากแพทย์ว่าเป็นโรคนี้ระบบทางเดินปัสสาวะ 2) กลุ่มผู้ป่วยเด็กที่เกิดภาวะมีตะกอนแคลเซียมในเนื้อไต (NC) จำนวน 7 ราย ที่ได้รับการรักษา ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย มีอายุต่ำกว่า 18 ปี และได้รับการวินิจฉัยจากแพทย์ว่าเกิดภาวะมีแคลเซียมในเนื้อไต โดยมีภาพถ่ายรังสีหรืออัลตราซาวด์ยืนยันการวินิจฉัย และ 3) กลุ่มควบคุม (NSF controls) จำนวน 27 คน คือ เด็กที่ไม่มีประวัติเป็นโรคนี้ในครอบครัว และมีสุขภาพแข็งแรง

เก็บตัวอย่างปัสสาวะ 24 ชั่วโมง (24-hour urine) หรือปัสสาวะ ณ เวลาใดเวลาหนึ่ง (spot urine) จากกลุ่มตัวอย่างทั้ง 3 กลุ่ม และเก็บตัวอย่างก่อนนี้จากกลุ่มผู้ป่วย UL เพื่อวิเคราะห์ชนิดของนิ่ว

การวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ

ตัวอย่างก้อนนิ่วของผู้ป่วย UL ที่ได้จากการผ่าตัดโดยศัลยแพทย์ นำมาล้างด้วยน้ำกลั่นเพื่อกำจัดสิ่งแปลกปลอมแล้วนำไปอบให้แห้งที่อุณหภูมิประมาณ 50 องศาเซลเซียสเป็นเวลา 3 ชั่วโมง จากนั้นนำไปบดให้ละเอียด เพื่อนำไปวิเคราะห์แร่ธาตุที่เป็นองค์ประกอบของก้อนนี้ด้วยวิธี Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR) แบ่งชนิดของนิ่วออกเป็น calcium stone (calcium oxalate, calcium phosphate และ calcium carbonate stones) และ non-calcium stones (uric acid และ struvite stones)

ตัวอย่างปัสสาวะนำไปวิเคราะห์สารออกซาเลต และซิเตรต ด้วยเครื่อง High performance liquid chromatography (HPLC) วิเคราะห์ปริมาณครีเอตินิน และกรดยูริกโดยวิธีทางเคมี วัดปริมาณแคลเซียมด้วยเครื่อง Inductively coupled plasma optical emission spectroscopy (ICP-OES) และวิเคราะห์ปริมาณโพแทสเซียมและแมกนีเซียมด้วยเครื่อง Atomic absorption spectroscopy ค่าอ้างอิงที่ใช้ในการวินิจฉัยความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมแสดงไว้ในตารางที่ 1[18-20]

การวิเคราะห์ข้อมูล

ผลการวิจัยแสดงข้อมูลเป็นค่ามัธยฐาน (median) และค่าพิสัยระหว่างควอร์ไทล์ [interquartile range (iqr)] หรือพิสัย (range: min-max) เนื่องจากการกระจายตัวของข้อมูลไม่เป็นแบบปกติ (skewed distribution) โดยนำเสนอข้อมูลในรูปของกราฟหรือตาราง เปรียบเทียบความแตกต่างของข้อมูลสองกลุ่มที่เป็นอิสระต่อกันโดย Mann-Whitney test และใช้ one-way ANOVA test สำหรับเปรียบเทียบความแตกต่างของสามกลุ่มที่เป็นอิสระต่อกัน กำหนดนัยสำคัญที่ $P < 0.05$

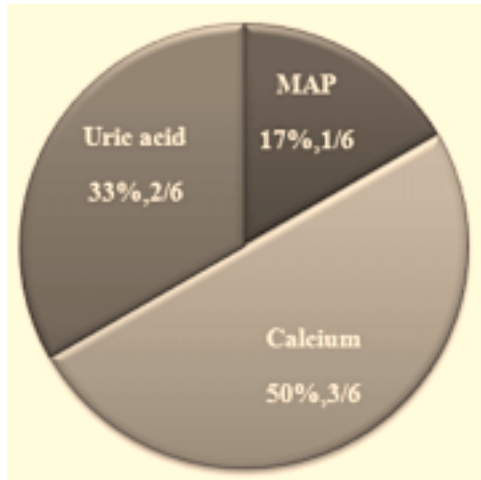
ผลการวิจัย

รวบรวมกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 3 กลุ่ม คือ 1) กลุ่มผู้ป่วยโรคนี้ในระบบทางเดินปัสสาวะ (UL) จำนวน 7 ราย อายุเฉลี่ย 9.24 ± 4.05 ปี เพศชายจำนวน 5 ราย (ร้อยละ 71.43) เพศหญิงจำนวน 2 ราย (ร้อยละ 28.57) กลุ่มผู้ป่วยเด็กที่เกิดภาวะมีแคลเซียมในเนื้อไต (NC) จำนวน 7 ราย อายุเฉลี่ย 4.66 ± 2.52 ปี เพศชายจำนวน 3 ราย (ร้อยละ 42.86) เพศหญิงจำนวน 4 ราย (ร้อยละ 57.14) และ 3) กลุ่มเด็กปกติที่ไม่มีประวัติเป็นโรคนี้ (NSF controls) จำนวน 27 ราย อายุเฉลี่ย 9.44 ± 1.72 ปี เพศชายจำนวน 16 ราย (ร้อยละ 59.26) เพศหญิงจำนวน 11 ราย (ร้อยละ 40.74)

การวิเคราะห์องค์ประกอบของนิ่วจากผู้ป่วยเด็กโรคนี้ในระบบทางเดินปัสสาวะ

จากผู้ป่วย UL 7 ราย สามารถเก็บตัวอย่างก่อนนี้ได้ 6 ราย และผลการวิเคราะห์ชนิดของนิ่วพบว่า นิ่วที่พบมากที่สุดคือ นิ่วแคลเซียมร้อยละ 50 (3/6) รองลงมาคือนิ่วกรด

ยูริกพบได้ร้อยละ 33 (2/6) และนิวแมกนีเซียมแอมโมเนียมฟอสเฟต (นิวติดเชื้อ) พบได้ร้อยละ 17 (1/6) (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 แสดงชนิดของนิ่วที่ได้จากการวิเคราะห์นิ่วจากผู้ป่วยเด็กโรคไตในระบบทางเดินปัสสาวะ

ระดับของเมแทบอลิซึมในปัสสาวะระหว่างกลุ่มควบคุม (NSF controls) กลุ่มผู้ป่วยโรคไต (UL) และกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดภาวะมีแคลเซียมในเนื้อไต (NC)

ผลการศึกษาพบว่าระดับแคลเซียม ออกซาเลต กรดยูริก โพแทสเซียม แมกนีเซียม และซีเตรทในปัสสาวะของทั้ง 3 กลุ่มแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$) (ตารางที่ 1) โดยกลุ่ม NC มีระดับของแคลเซียมในปัสสาวะสูงกว่ากลุ่ม NSF controls อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.015$) ระดับกรดยูริกในปัสสาวะของทั้งกลุ่ม UL และ NC

สูงกว่ากลุ่ม NSF controls อย่างมีนัยสำคัญ ($P = 0.027$ และ 0.001 ตามลำดับ) ขณะที่ระดับออกซาเลตในปัสสาวะของทั้งกลุ่ม UL และ NC ต่ำกว่ากลุ่ม NSF controls อย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.001$ และ 0.019 ตามลำดับ) สำหรับระดับของสารยับยั้งนิ่วในปัสสาวะ พบว่า ทั้งกลุ่ม UL และ NC มีระดับของซีเตรท ($P < 0.001$ for UL, $P = 0.007$ for NC) โพแทสเซียม ($P = 0.001$ for UL, $P = 0.005$ for NC) และแมกนีเซียม ($P < 0.001$ for UL, $P = 0.002$ for NC) ต่ำกว่ากลุ่ม NSF controls อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 2)

ความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมระหว่างกลุ่มควบคุมกลุ่มผู้ป่วยโรคไตและกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดภาวะมีแคลเซียมในเนื้อไต

รูปที่ 2 แสดงร้อยละของความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมที่พบในแต่ละกลุ่มตัวอย่าง โดยใช้ค่าอ้างอิงตามตารางที่ 1 ภาวะ hypercalciuria ไม่พบในกลุ่ม NSF controls และ UL แต่พบได้ร้อยละ 14.28 (1/7) ในกลุ่ม NC ภาวะ hyperoxaluria ไม่พบในกลุ่ม UL ขณะที่ในกลุ่ม NSF controls และ NC พบร้อยละ 40.74 (11/27) และร้อยละ 14.28 (1/7) ตามลำดับ ภาวะ hyperuricosuria ไม่พบในกลุ่ม NSF controls แต่พบได้ร้อยละ 14.29 (1/7) และร้อยละ 57.14 (4/7) ในกลุ่ม UL และ NC ตามลำดับ ที่น่าสนใจมากคือภาวะ hypocitraturia ซึ่งพบได้ถึงร้อยละ 100 (7/7) และร้อยละ 57.14 (4/7) ในกลุ่ม UL และ NC ขณะที่กลุ่ม NSF controls พบได้เพียงร้อยละ 3.70 (1/7)

ตารางที่ 1 ค่าอ้างอิงของเมแทบอลิซึมที่ถูกขับออกจากปัสสาวะของเด็ก[18-20]

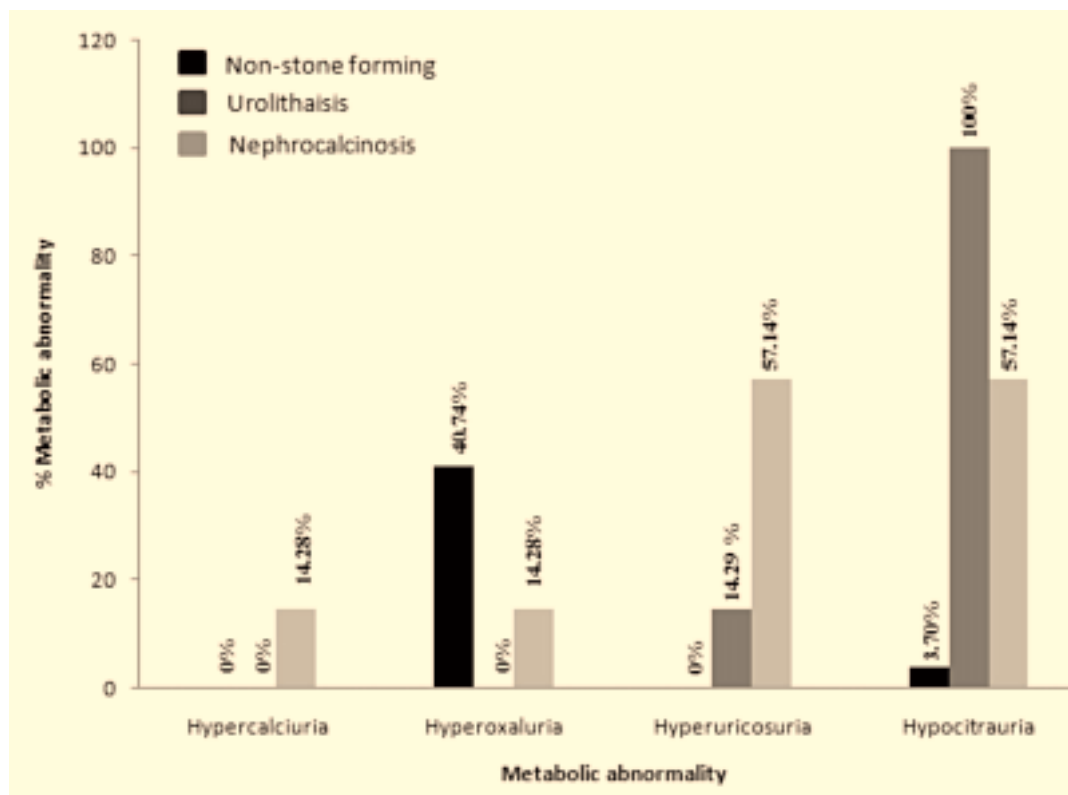
Metabolic parameters	Reference values
Calcium/creatinine child	< 0.21 mg/mg
Infants	< 0.6 mg/mg
Oxalate/creatinine child > 4 years	< 0.1 mg/mg
Infant < 6 months	< 0.3 mg/mg
Children < 4 years	< 0.15 mg/mg
Uric acid	< 0.53 mg/dl GFR
Citrate/creatinine	> 0.51 g/g

ตารางที่ 2 แสดงการเปรียบเทียบระดับของเมแทบอลิซึมในปัสสาวะระหว่างกลุ่มควบคุมที่ไม่เป็นนิ่ว (Non-stone forming controls) ผู้ป่วยเด็กโรคนิ่วระบบทางเดินปัสสาวะ (Urolithiasis) และผู้ป่วยเด็กกลุ่มที่เกิดภาวะมีตะกอนแคลเซียมในเนื้อไต (Nephrocalcinosis)

Characteristic and metabolic risk factor	Disease status			P value
	Control (n=27)	Urolithiasis (n=7)	Nephrocalcinosis (n=7)	
Gender (M:F)	16:11	4:3	3:4	
Calcium (mg/mg Cr)	0.03 (0.05)	0.04 (0.05)	0.07 (0.15)*	0.030
Oxalate (mg/mg Cr)	0.09 (0.09)	0.02 (0.04)*	0.04 (0.05)*	0.006
Uric acid (mg/dl GFR)	0.100 (0.11)	0.49 (0.99)*	0.28 (0.79)*	0.023
Potassium (mg/mg Cr)	7.06 (12.80)	1.56 (1.45)*	2.03 (3.14)*	0.026
Magnesium (mg/mgCr)	0.18 (0.13)	0.03 (0.07)*	0.06 (0.07)*	0.040
Citrate (g/g Cr)	1.27 (2.61)	0.26 (0.26)*	0.48 (1.22)*	0.047

Data presented as median(iqr). P values from one-way ANOVA test

* P < 0.05 vs. control



รูปที่ 2 แสดงการเปรียบเทียบความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมระหว่างกลุ่มควบคุมที่ไม่เป็นนิ่ว (Non-stone forming controls) กลุ่มผู้ป่วยเด็กโรคนิ่วระบบทางเดินปัสสาวะ (Urolithiasis) และผู้ป่วยเด็กกลุ่มที่เกิดภาวะมีตะกอนแคลเซียมในเนื้อไต (Nephrocalcinosis)

ตารางที่ 3 แสดงผลการเปรียบเทียบชนิดของนิ่วกับระดับของเมแทบอลิต์ต่างๆ ในปัสสาวะ

Urinary metabolites	Stone types		P value
	Calcium (n=3)	Non-calcium (n=3)	
Calcium (mg/mg Cr)	0.06 (0.05-0.10)	0.02 (0-0.04)	0.050
Oxalate (mg/mg Cr)	0.005 (0-0.06)	0.02 (0.01-0.04)	0.507
Uric acid (mg/dl GFR)	0.36 (0.07-0.49)	0.52 (0.03-1.06)	0.513
Potassium (mg/mg Cr)	1.16 (0.89-1.27)	1.86 (1.56-3.14)	0.050
Magnesium (mg/mg Cr)	0.02 (0-0.03)	0.07 (0.04-0.07)	0.046
Citrate (g/g Cr)	0.175 (0.12-0.27)	0.38 (0.12-0.39)	0.513

Data presented as median (min-max). P values from Mann-Whitney test

ความสัมพันธ์ระหว่างการขับออกของเมแทบอลิต์ในปัสสาวะกับชนิดของนิ่ว

เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างชนิดของนิ่วกับระดับการขับออกของสารก่อนิ่วและสารยับยั้งนิ่วในปัสสาวะ คณะวิจัยเปรียบเทียบระดับของแคลเซียม ออกซาเลต กรดยูริก โพแทสเซียม แมกนีเซียม และซิเตรทในปัสสาวะระหว่าง calcium (n =3) และ non-calcium stones (n = 3) ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วย UL ที่มีนิ่วชนิด non-calcium stones (2 uric acid stone, 1 magnesium ammonium phosphate stone) มีปริมาณของแมกนีเซียมในปัสสาวะสูงกว่าผู้ป่วย UL ที่เป็น calcium stones (1 calcium oxalate stone, 1 calcium phosphate, 1 calcium carbonate) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.046$) (ตารางที่ 3) ส่วนปริมาณออกซาเลต กรดยูริก และซิเตรท ในปัสสาวะของทั้ง 2 กลุ่มไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P > 0.05$) นอกจากนี้ยังพบแนวโน้มการขับออกของแคลเซียมในปัสสาวะสูงขึ้นในกลุ่ม calcium stones ($P = 0.050$) ขณะที่ระดับโพแทสเซียมในปัสสาวะพบสูงขึ้นในกลุ่ม non-calcium stones ($P = 0.050$)

การอภิปรายผล

จากผลการศึกษาชนิดของนิ่วในผู้ป่วยเด็กโรคนี้ระบบทางเดินปัสสาวะ พบว่านิ่วแคลเซียม (3/6) พบได้มากกว่านิ่วกรดยูริก (2/6) และนิ่วติดเชื้อ (1/6) สนับสนุนว่านิ่วติดเชื้อมีอุบัติการณ์ลดลงเมื่อเทียบกับในอดีต อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษานี้ยังไม่สามารถสรุปความชุกของนิ่วแต่ละชนิด

ในเด็กไทยได้ เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยที่ใช้ในการศึกษานี้มีจำนวนน้อย อันเป็นผลมาจากอุบัติการณ์ของโรคนี้ในเด็กต่ำมากเมื่อเทียบกับในผู้ใหญ่ จำนวนตัวอย่าง 7 รายที่รายงานในการศึกษานี้ได้มาจากการรวบรวมกลุ่มตัวอย่างเป็นเวลา 1 ปี การศึกษาต่อไปควรเพิ่มจำนวนตัวอย่างผู้ป่วยให้มากขึ้น เพื่อให้สามารถเป็นตัวแทนของประชากรโรคนี้ระบบทางเดินปัสสาวะในเด็กไทยได้ ซึ่งต้องใช้เวลาในการรวบรวมกลุ่มตัวอย่างนานขึ้น และต้องสร้างความร่วมมือการวิจัยกับหลายโรงพยาบาลในประเทศไทย

ภาวะ hypercalciuria สามารถพบได้มากถึงร้อยละ 50-97 ในเด็กที่เป็นโรคนี้ไต[18] และรายงานการวิจัยของ Eveline และคณะ พบภาวะ hypercalciuria 33.8% ในผู้ป่วยโรคนี้ไตเด็ก[14] แต่จากผลการศึกษาไม่พบความแตกต่างกันของระดับแคลเซียมในปัสสาวะระหว่างผู้ป่วย UL กับกลุ่ม NSF controls (ตารางที่ 2) ยิ่งไปกว่านั้นระดับของออกซาเลตในปัสสาวะของกลุ่ม UL ต่ำกว่ากลุ่ม NSF controls ซึ่งแตกต่างจากงานวิจัยในประเทศคูเวตที่พบภาวะ hyperoxaluria ได้บ่อยในผู้ป่วยเด็กโรคนี้ไต[13] ผลที่น่าสนใจคือผู้ป่วย UL ทุกรายในการศึกษานี้มีภาวะ hypocitraturia และยังมีระดับการขับออกของโพแทสเซียมและแมกนีเซียมต่ำกว่า NSF controls แสดงว่าผู้ป่วยโรคนี้ไตเด็กของไทยมีการขับออกของสารยับยั้งนิ่วต่ำ โดยเฉพาะซิเตรท ซึ่งแตกต่างจากผู้ป่วยในประเทศตะวันตก ที่พบว่าสาเหตุหลักของการเกิดนิ่วมาจากปริมาณการขับออกของสารก่อนิ่วสูง โดยเฉพาะแคลเซียมและออกซาเลต ดังนั้น คณะวิจัยสรุปผลการศึกษาว่า ภาวะ hypocitraturia เป็นความผิดปกติ

ปกติทางเมแทบอลิซึมหลักที่พบในผู้ป่วยโรคนี้ระบบทางเดินปัสสาวะเด็ก ซึ่งพบสูงกว่ารายงานการวิจัยของ Kamoun และคณะที่พบภาวะ hypocitraturia ได้มากถึงร้อยละ 18.8 ในผู้ป่วยโรคนี้เด็กตุนิเซีย[21] แต่พบได้เทียบเท่ากับผลการศึกษาในผู้ป่วยโรคนี้โตผู้ใหญ่ของไทย[22] แสดงว่าภาวะ hypocitraturia เป็นปัจจัยเสี่ยงทางเมแทบอลิซึมหลักของผู้ป่วยโรคนี้ไทยทั้งในเด็กและผู้ใหญ่

การศึกษานี้พบระดับออกซาเลตในปัสสาวะของกลุ่ม NSF controls สูงกว่ากลุ่ม UL สาเหตุที่ประชากรควบคุมกลุ่มนี้ไม่เป็นนี้ว อาจเนื่องมาจากมีระดับการขับออกของสารยับยั้งนี้วสูงทั้งซิเตรท โพแทสเซียม และแมกนีเซียม ซึ่งสารยับยั้งนี้วเหล่านี้ส่วนใหญ่ได้รับจากอาหาร ดังนั้นข้อแนะนำในการรักษาและป้องกันการเกิดนี้วในเด็กไทย จึงควรเพิ่มการบริโภคอาหารที่มีสารยับยั้งนี้วสูง โดยเฉพาะผลไม้ที่มีซิเตรท (citrus fruits) อาทิเช่น ส้ม มะนาว มะละกอสุก เป็นต้น นอกจากนี้งานวิจัยของ Stapleton และคณะ[19] รายงานค่าอ้างอิงของระดับออกซาเลตในปัสสาวะของกลุ่มเด็กปกติที่ไม่มีประวัติเป็นโรคนี้ว เท่ากับ 0.15 mg/mg Cr งานวิจัยนี้พบว่าค่ามัธยฐานของระดับออกซาเลตในปัสสาวะในกลุ่ม NSF controls เท่ากับ 0.09 (0.09) mg/mg Cr (ตารางที่ 2) ซึ่งไม่เกินค่าอ้างอิงที่รายงานโดย Stapleton และคณะ[19] อาจเป็นเหตุผลหนึ่งที่เด็กกลุ่มควบคุมนี้ไม่เป็นนี้ว

กลุ่มผู้ป่วยเด็ก NC พบความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมคล้ายคลึงกับผู้ป่วย UL ยกเว้น มีการขับออกของแคลเซียมในปัสสาวะสูงกว่า (มี hypercalciuria สูงกว่า) และมีความชุกของ hypocitraturia ต่ำกว่า (มีระดับซิเตรทในปัสสาวะ

สูงกว่า) (ตารางที่ 2 และรูปที่ 2) เหตุผลที่เด็กกลุ่ม NC ไม่เกิดนี้วอาจเนื่องจากเด็กกลุ่มนี้มีระดับของสารยับยั้งนี้วในปัสสาวะสูงกว่าเด็กกลุ่ม UL (ที่ไม่พบนัยสำคัญทางสถิติ อาจเป็นเพราะจำนวนตัวอย่างน้อย) สาเหตุของการเกิด NC มีหลายสาเหตุ (multifactorial condition) รายงานการวิจัยของ Kist-van และคณะพบว่า การรับประทานอาหารที่มีซิเตรทต่ำมีความสัมพันธ์กับการเกิด NC[23] การศึกษาของ Eveline และคณะรายงานว่า การเกิด NC มีความสัมพันธ์กับการคลอดก่อนกำหนด เนื่องจากการพัฒนาของหน่วยไต (nephron) ยังไม่สมบูรณ์ มีการดูดกลับซิเตรทในท่อไตมากขึ้นเพื่อชดเชยการเกิด respiratory acidosis และ metabolic acidosis ทำให้พบการขับออกของซิเตรทต่ำในปัสสาวะ[15] คณะวิจัยสรุปผลการศึกษานี้ว่า hypercalciuria และ hypocitraturia เป็นปัจจัยเสี่ยงทางเมแทบอลิซึมที่สำคัญของการเกิด nephrocalcinosis อย่างไรก็ตามยังไม่สามารถสรุปสาเหตุของภาวะ hypocitraturia ในเด็กกลุ่ม NC ได้

โดยสรุป ผลการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าภาวะ hypocitraturia เป็นปัจจัยเสี่ยงของ urolithiasis และ nephrocalcinosis ในเด็กไทย ดังนั้นจึงควรมีการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมการบริโภคอาหาร โดยมีการรับประทานอาหารที่มีระดับของซิเตรทสูง เพื่อป้องกันการเกิดนี้วซ้ำในกลุ่มผู้ป่วยโรคนี้วระบบทางเดินปัสสาวะ และในกลุ่มผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะ nephrocalcinosis ก็ควรได้รับอาหารที่มีองค์ประกอบของซิเตรทสูงเช่นเดียวกัน เพื่อป้องกันการเกิดโรคนี้วตามมาและอาจช่วยชะลอความเสี่ยงของไตได้ด้วย

เอกสารอ้างอิง

1. Erbagci A, Erbagci AB, Yilmaz M, Yagci F, Tarakcioglu M, Yurtseven C, et al. Pediatric urolithiasis--evaluation of risk factors in 95 children. *Scand J Urol Nephrol* 2003; 37(2): 129-33.
2. พจน์ ศรีบุญลือ, ปิยะรัตน์ โตสุโขวงศ์, วิฑูรย์ ประสงค์วัฒนา, เกรียง ตั้งสง่า, โรคนี้วไต ความรู้พื้นฐาน สาเหตุ การวินิจฉัย การป้องกันรักษา. 2543, ขอนแก่น: โรงพิมพ์มหาวิทยาลัยขอนแก่น
3. Rizvi SA, Naqvi SA, Hussain Z, Hashmi A, Hussain M, Zafar MN, et al. The management of stone disease. *BJU Int* 2002; 89 Suppl 1: 62-8.
4. Tekin A, Tekgul S, Atsu N, Sahin A, Ozen H, Bakkaloglu M. A study of the etiology of idiopathic calcium urolithiasis in children: hypocitraturia is the most important risk factor. *J Urol* 2000; 164(1):162-5.
5. Ece A, Ozdemir E, Gurkan F, Dokucu AI, Akdeniz O. Characteristics of pediatric urolithiasis in south-east Anatolia. *Int J Urol* 2000; 7(9): 330-4.

6. Oner A, Demircin G, Ipekcioglu H, Bulbul M, Ecin N. Etiological and clinical patterns of urolithiasis in Turkish children. **Eur Urol** 1997; 31(4): 453-8.
7. Ali SH, Rifat UN. Etiological and clinical patterns of childhood urolithiasis in Iraq. **Pediatr Nephrol** 2005; 20(10): 1453-7.
8. Al-Rasheed SA, el-Faqih SR, Husain I, Abdurrahman M, al-Mugeirin MM. The aetiological and clinical pattern of childhood urolithiasis in Saudi Arabia. **Int Urol Nephrol** 1995; 27(4): 349-55.
9. Basaklar AC, Kale N. Experience with childhood urolithiasis. Report of 196 cases. **Br J Urol** 1991; 67(2): 203-5.
10. Sarkissian A, Babloyan A, Arikants N, Hesse A, Blau N, Leumann E. Pediatric urolithiasis in Armenia: a study of 198 patients observed from 1991 to 1999. **Pediatr Nephrol** 2001; 16(9): 728-32.
11. Yanagawa M, Kawamura J, Onishi T, Soga N, Kameda K, Sriboonlue P, et al. Incidence of urolithiasis in northeast Thailand. **Int J Urol** 1997; 4(6): 537-40.
12. Coward RJ, Peters CJ, Duffy PG, Corry D, Kellett MJ, Choong S, et al. Epidemiology of paediatric renal stone disease in the UK. **Arch Dis Child** 2003; 88(11): 962-5.
13. Al-Eisa AA, Al-Hunayyan A, Gupta R. Pediatric urolithiasis in Kuwait. **Int Urol Nephrol** 2002; 33(1): 3-6.
14. Milliner DS, Murphy ME. Urolithiasis in pediatric patients. **Mayo Clin Proc** 1993; 68(3): 241-8.
15. Eveline A, Schell-Feith & Joana E, Kist-van Holthe & Albert J. van der Heijden. Nephrocalcinosis in preterm neonates. **Pediatr Nephrol** (2010) 25: 221-30.
16. Benjamin A, Vervaet, Anja Verhulst, Patrick C. D'Haese and Marc E. De Broe. Nephrocalcinosis: new insights into mechanisms and consequences. **Nephrol Dial Transplant** (2009) 24: 2030-5.
17. Sikora P, Roth B, Kribs A, Michalk DV, Hesse A, Hoppe B (2003). Hypocitraturia is one of the major risk factors for nephrocalcinosis in very low birth weight (VLBW) infants. **Kidney Int** 63: 2194-9.
18. Cameron MA, Sakhaee K, Moe OW. Nephrolithiasis in children. **Pediatr Nephrol** 2005; 20(11): 1587-92.
19. Stapleton FB. Childhood stones. **Endocrinol Metab Clin North Am** 2002; 31(4): 1001-15, ix.
20. Santos-Victoriano M, Brouhard BH, Cunningham RJ, 3rd. Renal stone disease in children. **Clin Pediatr (Phila)** 1998; 37(10): 583-99.
21. Kamoun A, Daudon M, Abdelmoula J, Hamzaoui M, Chaouachi B, Houissa T, et al. Urolithiasis in Tunisian children: a study of 120 cases based on stone composition. **Pediatr Nephrol** 1999; 13(9): 920-5.
22. Youngjermchan P, et al. Hypocitraturia and hypokaliuria : major metabolic risk factors for kidney stone disease. **Chula Med J** Vol. 50 No. 9 September 2006
23. Kist-van Holthe JE, van Zwieten PH, Schell-Feith EA, Zonderland HM, Holscher HC, Wolterbeek R, Veen S, Frolich M, van der Heijden BJ (2007) Is nephrocalcinosis in preterm neonates harmful for long-term blood pressure and renal function?. **Pediatrics** 119: 468-75.