

# ค่าทางชีวเคมีในเลือดและปัสสาวะของผู้ป่วยโรคนิ่วไต ในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ

พจน์ ศรีบุญลือ\*

อุดมศักดิ์ มหาวีรวัฒน์\*

ประทีป พันธุมวนิช\*\*\*

เกรียง คั่งสง่า\*\*\*\*

วิฑูรย์ ประสงค์วัฒนา\*

ปิยะรัตน์ โทสุขโขวงศ์\*\*

อรอนงค์ เพชรบุตร\*\*\*\*

วิศิษฎ์ สติปรีชา\*\*\*\*

**Sriboonlue P, Prasongwattana V, Mahavirawat U, Tosukhowong P, Phantumvanit P, Bejrputra O, Tungsanga K, Sitprijia V. Blood and urinary aggregator, and inhibitor composition in renal stone patients of Northeast Thailand. Chula Med J 1988 Nov; 32 (11) : 979-989**

*Evaluation of blood (B) and urine composition (UC) is important for studying pathogenesis of renal stone patients (RC). We compared B & UC in 15 healthy hospital personnel (GI), 12 local-villagers without RC (GII) and 25 villagers with RC (GIII). In each subject, both B and two consecutive 24-hour urine specimens (24 hU) were analysed for creatinine, electrolyte, calcium, phosphate, magnesium and uric acid. In addition, the 24 hU was also analysed for citrate, sulfate and fluoride. Urinary pH was measured from a separate morning urine specimen. No abnormalities in B were observed in all groups except lower serum potassium in GII and III than in GI and mild hypophosphatemia in one case of GI. Hyperchloremic hypokalemic metabolic acidosis was present in only one case of GIII. In GII and III as compared to GI, 24 hU sodium was significantly less ( $87 \pm 11$  and  $80 \pm 9$  vs.  $153 \pm 13$  mmol respectively,  $P < 0.001$  for both) and the 24 hU potassium behaved similarly ( $16 \pm 2$  and  $18 \pm 2$  vs.  $29 \pm 3$  mmol respectively,  $P < 0.001$  for both). No remarkable difference was observed for urine acidity, calcium, magnesium, sulfate and fluoride among groups. Yet, 25% and 32% of GII and GIII respectively were hypercalciuric (HC, 24 hU calcium  $> 5$  mmol). A significant decrease in urinary citrate excretion was noted in GII ( $84.2 \pm 23.5$  mg/day) and GIII ( $52.5 \pm 10.7$  mg/day) as compared to GI ( $186.1 \pm 25.5$  mg/day) (GI vs. GII,  $P < 0.01$ ; GI vs. GIII,  $P < 0.001$ ). We concluded that hypocitraturia and HC is more common (about 1/3 of cases) in GIII. The reason for high incidence of hypocitraturia and HC in GII is unknown.*

Reprint requests : Sriboonlue P. Department of Biochemistry, Faculty of Medicine. Khon Kaen University.

Received for publication. September 16, 1988.

- \* ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น  
\*\* ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
\*\*\* ภาควิชาชีวเคมี คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
\*\*\*\* ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

โรคนี้ไตเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญประการหนึ่งในภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทย<sup>(1,2)</sup> จากการศึกษาาระบาดวิทยาของโรคนี้เมื่อเร็ว ๆ นี้ พบว่า นิ่วไตเป็นกันมากถึงร้อยละ 60 ของนิ่วในทางเดินปัสสาวะทั้งหมดรวมกัน<sup>(3)</sup> กระทรวงสาธารณสุขเองก็ได้เล็งเห็นความสำคัญของปัญหานี้ และได้บรรจุเอาโครงการศึกษาเกี่ยวกับโรคนี้ไว้ในแผนพัฒนาเศรษฐกิจและสังคมแห่งชาติฉบับที่ 6 ด้วย

การเกิดก้อนนิ่วในทางเดินปัสสาวะ แม้จะยังเป็นที่ยกเถียงกันอยู่ว่า มีกลไกเกิดขึ้นได้อย่างไร แต่ก็เป็นที่ยอมรับกันว่า สาเหตุที่สำคัญนั้นเป็นเพราะร่างกายมี metabolism ที่ผิดปกติไป ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงระดับของสารต่าง ๆ ในเลือดและปัสสาวะ ในทางที่ส่งเสริมให้สารบางอย่างตกผลึกแล้วรวมกันขึ้นเป็นก้อนนิ่วในทางเดินปัสสาวะได้ในที่สุด<sup>(4)</sup> ซึ่งอาจเป็นเพราะมีสารเหล่านี้มากเกินไป จนอยู่ในระดับความอิ่มตัวเกินขนาด (supersaturation) ที่สูงมาก ทำให้ตกผลึกได้ง่าย<sup>(5)</sup> เช่น ภาวะ hypercalciuria<sup>(6)</sup> hyperuricosuria<sup>(7)</sup> และ ภาวะ hyperoxaluria<sup>(8)</sup> เป็นต้น หรืออาจเป็นเพราะการที่มีสารยับยั้งการตกผลึกในปัสสาวะ เช่น Mg, citrate, pyrophosphate และ glycosaminoglycan (GAG) ต่ำกว่าปกติ เป็นต้น<sup>(9)</sup> หรืออาจเป็นเพราะมีทั้ง 2 อย่างเกิดร่วมกันก็ได้ การศึกษาครั้งนี้ต้องการตรวจสอบระดับของสารต่าง ๆ ทั้งในเลือดและปัสสาวะของผู้ป่วยนิ่วไต ในภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทย

## วัสดุและวิธีการ

**ประชากรที่ใช้ศึกษา** มี 3 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 เป็นคนไทยที่อาศัยอยู่ในเขตตัวเมืองจังหวัดขอนแก่น ได้แก่ บุคลากรในโรงพยาบาลศรีนครินทร์ และข้าราชการที่มีสภาพร่างกายปกติ จำนวน 15 คน กลุ่มที่ 2 เป็นคนไทยที่อาศัยอยู่ในเขตชนบท จำนวน 12 คน ที่ไม่มีประวัติและอาการแสดงที่จะบ่งชี้ว่า มีหรือเคยมีโรคนี้ไต กลุ่มที่ 3 เป็นคนไทยที่อาศัยในเขตชนบท เช่นเดียวกับกลุ่มที่ 2 แต่มีนิ่วไต จำนวน 25 คน

เกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วยนิ่วไตเพื่อรับเข้าศึกษามีดังนี้ 1. มีนิ่วไต (renal calculi) ซึ่งอาจเป็น pelvic stone หรือ calyceal stone ซึ่งสามารถแสดงได้ด้วยภาพถ่ายรังสี KUB และ/หรือ มีประวัติการผ่าตัดก้อนนิ่วจากระบบทางเดินปัสสาวะส่วนบน 2. เป็นเพศชาย เพื่อความสะดวกในการเก็บปัสสาวะ 3. อายุ 20-50 ปี 4. มีภูมิลำเนาอยู่ในระยะ 50 กิโลเมตรจากมหาวิทยาลัยขอนแก่น คณะผู้วิจัย (พจน์ ศรีบุญถือ วิฑูรย์ ประสงค์วัฒนา หรือ อุดมศักดิ์ มหาวีระวัฒน์) จะเดินทางไปตามหมู่บ้าน เพื่อทำความเข้าใจกับผู้ป่วย อธิบาย

เกี่ยวกับรายละเอียดของโครงการวิจัย ผู้ป่วยที่สมัครใจเข้าร่วมในโครงการจะเขียนใบยินยอมแสดงความสมัครใจ (written informed consent) ด้วย

ผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติดังต่อไปนี้ ถือว่าไม่เหมาะสมสำหรับการเข้าร่วมในโครงการวิจัย คือ 1. มีโรคไตวายหรือมีไตข้างเดียว 2. มีโรคแทรกอื่น ๆ เช่น โรคตับ, โรคหัวใจวาย, มะเร็งในระยะลุกลาม 3. มี significant bacteriuria (bacteria count > 10<sup>5</sup> colony forming unit / ml และ 5. รับประทานยาอื่น ๆ ที่อาจมีผลต่อค่าทางชีวเคมีของเลือดและปัสสาวะ เช่น ยาขับปัสสาวะ, แคลเซียม, วิตามิน D, corticosteroid เป็นต้น

## วิธีการศึกษา

ประชากรที่นำมาศึกษา จะได้รับการถ่ายภาพรังสี KUB เพื่อยืนยันการไม่มีนิ่วไต (กลุ่ม 1 และ 2) หรือการมีนิ่วไต (กลุ่ม 3) นำตัวอย่างปัสสาวะมาทำ urinalysis, culture และ screening test สำหรับ cystinuria (คุณภาพผวกที่ 1) การเก็บปัสสาวะและตัวอย่างเลือดกระทำในช่วงเดือนพฤษภาคมถึง กรกฎาคม ซึ่งเป็นช่วงฤดูร้อนเพื่อจัดจุดอุณหภูมิของการวิจัยเกี่ยวกับผลกระทบของความแตกต่างของฤดูกาลที่มีต่อค่าทางชีวเคมีของเลือดและปัสสาวะ โดยจะเริ่มเก็บปัสสาวะครั้งแรกในช่วงตื่นนอนเช้าเพื่อหา pH โดยใช้ digital pH meter (Model 211, Orion Research Inc., Pittsburgh, Philadelphia) แล้วเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง ในขวดพลาสติก ขนาด 3.8 ลิตร ที่มี hibitane เป็นสารกันบูด เป็นเวลา 2 วันติดต่อกัน ในระหว่างที่เก็บปัสสาวะนี้ ผู้เก็บปัสสาวะทุกรายจะดำเนินชีวิตตามปกติ เพียงแต่ได้รับการแนะนำให้หลีกเลี่ยงอาหารเค็ม หรืออาหารที่มีปริมาณแคลเซียมมาก เช่น นม เป็นต้น ในวันสุดท้ายของการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง จะทำการเจาะตัวอย่างเลือด clotted blood ประมาณ 10 มิลลิลิตร

ตัวอย่างเลือดและปัสสาวะ 24 ชั่วโมงของแต่ละวันจะนำมาวิเคราะห์หาค่า creatinine โดยวิธี modified Jaffe's reaction, calcium, magnesium โดย atomic absorption spectrophotometer, sodium และ potassium โดย flame photometer, chloride และ bicarbonate โดย Cl/CO<sub>2</sub> analyser, uric acid โดย enzymatic method, phosphate โดย color reaction นอกจากนี้ยังนำปัสสาวะใช้วิเคราะห์หาสารอื่น ๆ อีก คือ fluoride โดย Fluoride Electrode (Orion 96 - 09 - 00, fischer Scientific, Pittsburgh, Philadelphia),<sup>(10)</sup> sulfate โดย color reaction<sup>(11)</sup> citrate โดย citrate lyase method,<sup>(12)</sup> oxalate โดยวิธี oxalate oxidase method,<sup>(13)</sup> hydroxyproline<sup>(14)</sup> และ GAG.<sup>(15)</sup>

### การแปรผลและการวิเคราะห์ทางสถิติ

ค่าทางชีวเคมีในปัสสาวะของประชากรแต่ละรายที่นำมาวิเคราะห์ เป็นค่าเฉลี่ยของปัสสาวะ 24 ชั่วโมง ที่ทำการเก็บ 2 ครั้งติดต่อกัน เนื่องจากการเก็บปัสสาวะกระทำในขณะที่ผู้ป่วยแต่ละคนอยู่ที่บ้าน และมีกิจกรรมประจำวันดังเช่นปกติ จึงอาจมีปัญหาเรื่องความบกพร่องในการเก็บปัสสาวะได้ ดังนั้น ถ้าปัสสาวะ 24 ชั่วโมง ที่มีค่า creatinine excretion น้อยกว่า 20 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อวัน คณะผู้วิจัยจะถือเสมือนว่า ปัสสาวะ 24 ชั่วโมงของวันนั้น เก็บไม่ครบ<sup>(16)</sup> จะไม่วิเคราะห์ค่าทางชีวเคมีต่าง ๆ ของตัวอย่างปัสสาวะ 24 ชั่วโมง นั้น และจะทำการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมงใหม่ ในกรณีที่ค่า sodium excretion มากกว่า 200 mEq ต่อวัน ก็จะทำการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง ใหม่เช่นกัน เนื่อง

จากการรับประทานอาหารที่มีปริมาณเกลือ sodium สูง จะมีผลต่อการขับ calcium ออกทางปัสสาวะ<sup>(17)</sup> ทำการวิเคราะห์ทางสถิติ โดยใช้ unpaired t-test

### ผลการศึกษา

#### ข้อมูลทางคลินิก

ข้อมูลทางคลินิกทั่วไปของประชากรทั้ง 3 กลุ่ม ได้แสดงไว้ใน Table 1 อายุเฉลี่ย ( $\pm$  SEM) ประมาณ 30 ปีเศษ และพิสัยของอายุ ประมาณ 20-50 ปี ไม่แตกต่างกันระหว่างประชากร 3 กลุ่ม ส่วนใหญ่ของผู้ป่วยกลุ่ม 3 มีนิ้วไตข้างเดียว และมีประมาณครึ่งหนึ่งที่เคยผ่าตัดเอาก่อนนิ้วออกแล้ว

Table 1 Demographic data

	Group 1	Group 2	Group 3
No. of cases	15	12	25
Age, mean $\pm$ SEM	32 $\pm$ 2	36 $\pm$ 2	35 $\pm$ 2
range	20 - 48	20 - 47	20 - 50
Site of stone			
Unilateral RC	—	—	20
Bilateral RC	—	—	5
History of stone surgery	—	—	12

RC = renal calculi, for details of Group 1,2,3; see texts

### ค่าทางชีวเคมีในเลือด

ระดับของสารต่าง ๆ ที่วิเคราะห์ในน้ำเหลืองของประชากรทั้ง 3 กลุ่ม ได้แสดงไว้ใน Table 2 ค่าเฉลี่ยของ serum creatinine, calcium, phosphate, magnesium, uric acid อยู่ในเกณฑ์ปกติในประชากรทั้ง 3 กลุ่ม ค่าเฉลี่ย serum potassium ในกลุ่มที่ 1 สูงกว่ากลุ่มที่ 2 และ 3 อย่างมีนัยสำคัญ ( $4.1 \pm 0.05$  vs.  $3.5 \pm 0.1$  และ  $3.7 \pm 0.1$  mEq/ลิตร ตามลำดับ,  $p < 0.001$ ) เป็นที่น่าสังเกตว่า ในผู้ป่วยกลุ่ม 3 มีผู้ป่วยเพียง 1 ราย ที่มีค่า serum electrolyte และค่า pH ของปัสสาวะเข้าได้กับ renal tubular acidosis (RTA)

### ค่าทางชีวเคมีในปัสสาวะ

Table 3 แสดงค่าทางชีวเคมีในปัสสาวะ 24 ชั่วโมงของประชากรแต่ละกลุ่ม เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ 1 กับกลุ่มที่ 2 และ 3 คณะผู้วิจัยไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ สำหรับค่าปริมาตรปัสสาวะ 24 ชั่วโมง, pH

(ได้จากการตรวจตัวอย่างปัสสาวะในตอนเช้า), creatinine excretion, creatinine clearance, ปริมาณ calcium, oxalate, sulfate และ hydroxyproline สำหรับประชากรกลุ่มที่ 2 และ 3 มีแนวโน้มที่จะพบปริมาณ sulfate ในปัสสาวะต่ำกว่าประชากรกลุ่มที่ 1 ไม่มี hyperphosphaturia หรือ hyperuricosuria ในประชากรกลุ่มที่ 3 ตรงกันข้ามปริมาณ phosphate และ uric acid ในปัสสาวะของกลุ่มที่ 3 ( $465 \pm 38$  และ  $390 \pm 41$  มิลลิกรัม ตามลำดับ) กลับต่ำกว่าค่าเดียวกันของกลุ่มที่ 1 อย่างชัดเจน ( $658 \pm 54$  และ  $554 \pm 40$  มิลลิกรัม,  $P < 0.01$  และ  $P < 0.02$  ตามลำดับ) ปริมาณ uric acid ในปัสสาวะของประชากรกลุ่มที่ 2 ( $415 \pm 57$  มิลลิกรัม) ก็ต่ำกว่าของกลุ่มที่ 1 อย่างมีนัยสำคัญด้วย ( $P < 0.05$ ) ย่อมเป็นการแสดงให้เห็นว่า ประชากรในกลุ่มที่ 2 และ 3 ซึ่งเป็นผู้ดำรงชีวิตอยู่ในชนบท น่าจะรับประทานสารอาหารโปรตีนน้อยกว่าประชากรในกลุ่มที่ 1 ซึ่งเป็นผู้ดำรงชีวิตอยู่ในเมือง

**Table 2** Serum biochemistry (mean  $\pm$  SEM)

Parameters	Group 1 (n = 15)	Group 2 (n = 12)	Group 3 (n = 25)
Creatinine, mg/dl	1.2 $\pm$ 0.1	1.2 $\pm$ 0.1	1.2 $\pm$ 0.1
Calcium, mg/dl	9.1 $\pm$ 0.1	9.2 $\pm$ 0.1	9.2 $\pm$ 0.1
Magnesium, mg/dl	2.4 $\pm$ 0.03	2.5 $\pm$ 0.05	2.4 $\pm$ 0.03
Phosphate, mg/dl	4.1 $\pm$ 0.2	4.1 $\pm$ 0.2	4.4 $\pm$ 0.2
Uric acid, mg/dl	5.9 $\pm$ 0.4	5.9 $\pm$ 0.3	6.2 $\pm$ 0.3
Sodium, mEq/L	138 $\pm$ 1	139 $\pm$ 1	139 $\pm$ 1
Potassium, mEq/L	4.1 $\pm$ 0.1	3.5 $\pm$ 0.1*	3.7 $\pm$ 0.1*
Chloride, mEq/L	105 $\pm$ 1	104 $\pm$ 1	103 $\pm$ 1
Bicarbonate, mEq/L	25 $\pm$ 1	24 $\pm$ 1	25 $\pm$ 1

For details of Group 1,2,3; see texts. \* = P < 0.001 (vs. group 1)

**Table 3** Biochemical composition of 24-hour urine (mean  $\pm$  SEM)\*

	Group 1 (n = 15)	Group 2 (n = 12)	Group 3 (n = 25)
Total volume, ml	1833 $\pm$ 203	1444 $\pm$ 165	1609 $\pm$ 163
pH	5.7 $\pm$ 0.1	5.7 $\pm$ 0.1	5.9 $\pm$ 0.1
Creatinine, mg/kg	22.6 $\pm$ 1.1	22.6 $\pm$ 1.1	24.9 $\pm$ 1.1
Ccr, ml/min	87 $\pm$ 5	83 $\pm$ 6	78 $\pm$ 3
Calcium, mg	140 $\pm$ 12	180 $\pm$ 16	156 $\pm$ 12
Hydroxyproline, mg	8.15 $\pm$ 1.3	ND	7.9 $\pm$ 1.9
Oxalate, mg	19.4 $\pm$ 2.0	12.9 $\pm$ 2.5	14.6 $\pm$ 2.1
Sulfate, mg	1920 $\pm$ 192	1728 $\pm$ 192	1632 $\pm$ 96
Phosphate, mg	658 $\pm$ 54	501 $\pm$ 52	465 $\pm$ 38 + +
[PO <sub>4</sub> ] threshold	4.0 $\pm$ 0.2	4.0 $\pm$ 0.2	4.4 $\pm$ 0.2
Uric acid, mg	554 $\pm$ 40	415 $\pm$ 57 **	390 $\pm$ 41 +
Sodium mEq	154 $\pm$ 13	87 $\pm$ 11#	80 $\pm$ 9#
Potassium, mEq	29 $\pm$ 3	16 $\pm$ 2#	18 $\pm$ 2#
FE-potassium, %	6.1 $\pm$ 0.6	4.7 $\pm$ 0.5	4.4 $\pm$ 0.4 **
(Calcium/Ccr) $\times$ 100,	4.2 $\pm$ 0.4	5.7 $\pm$ 0.5 **	5.1 $\pm$ 0.5
(Calcium/sodium) $\times$ 100	2.4 $\pm$ 0.1	5.9 $\pm$ 0.7#	6.9 $\pm$ 1.0 + +
(Calcium/total solute) $\times$ 100	1.5 $\pm$ 0.1	3.1 $\pm$ 0.3#	3.0 $\pm$ 0.2#

For details of Group 1,2,3; see texts. Ccr = creatinine clearance, FE = fractional excretion of, ND = not done, [PO<sub>4</sub>] threshold = serum phosphate threshold, units of the [PO<sub>4</sub>] thresh and the (calcium/Ccr)  $\times$  100 = mg per 100 ml of glomerular filtrate

\* All data except urine pH was derived from the average of 2 consecutive 24-hour urine collections. The urine pH was obtained from the morning urine specimen.

vs. group 1 : \*\* = P < 0.05, + = P < 0.02, + + = P < 0.01

\* = P < 0.001

ปริมาณ sodium และ potassium ในปัสสาวะของประชากรกลุ่มที่ 2 และ 3 มีค่าต่ำอย่างมากเมื่อเทียบกับค่าเดียวกันตามลำดับของประชากรในกลุ่มที่ 1 ค่า fractional excretion ของ potassium (FE-potassium) ของกลุ่มที่ 3 ต่ำกว่ากลุ่มที่ 1 อย่างมีนัยสำคัญ ( $P < 0.05$ ) แสดงถึงความสามารถของไตในการขับ potassium ในประชากรกลุ่มที่ 3 มีน้อยกว่า เมื่อเทียบสัดส่วนปริมาณ calcium ในปัสสาวะต่อ 100 มิลลิลิตรของ glomerular filtrate จะไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างประชากรทั้ง 3 กลุ่ม ยกเว้นกลุ่มที่ 2 ที่มีค่า calcium ต่อ 100 มิลลิลิตรของ glomerular filtrate สูงกว่ากลุ่มที่ 1 อย่างมีนัยสำคัญ ( $5.7 \pm 0.5$  vs.  $4.2 \pm 0.4$  มิลลิกรัมต่อ 100 มิลลิลิตรของ glomerular filtrate) แต่เมื่อเทียบปริมาณ molar ratio ของ calcium ต่อ sodium ในปัสสาวะ พบว่า กลุ่มที่ 1 ( $2.4 \pm 0.1\%$ ) มีค่าดังกล่าวต่ำกว่ากลุ่มที่ 2 และ 3 อย่างมาก ( $5.9 \pm 0.7\%$ ,  $P < 0.001$  และ  $6.9 \pm 1.0\%$ ,  $P < 0.01$  ตามลำดับ) หรือเมื่อเทียบปริมาณ molar ratio ของ calcium ต่อ total urinary solute (หมายถึงค่า molarity ของ sodium, potassium, calcium, magnesium, sulfate, phosphate และ uric acid รวมกัน) จะพบว่าประชากรกลุ่มที่ 1 มีค่าต่ำกว่ากลุ่มที่ 2 และ 3 อย่างมีนัยสำคัญเช่นกัน (กลุ่มที่ 1,  $1.5 \pm 0.1\%$ ; กลุ่มที่ 2,  $3.1 \pm 0.3\%$ ,  $P < 0.001$ ; กลุ่มที่ 3,  $3.0 \pm 0.2\%$ ,  $P < 0.001$ ) ซึ่งเป็นการแสดงให้เห็นว่า ประชากรกลุ่มที่ 2 และ 3 น่าจะมีการขับ

calcium ออกทางปัสสาวะมากกว่าประชากรกลุ่มที่ 1 เมื่อเปรียบเทียบกับที่ปริมาณ sodium ในปัสสาวะที่เท่า ๆ กัน หรือเทียบกับที่ปริมาณ solute ในปัสสาวะทั้งหมดที่เท่า ๆ กัน ค่า phosphate threshold ในประชากรทั้ง 3 กลุ่ม มีค่าใกล้เคียงกัน (Table 3) จึงไม่น่าจะมีความบกพร่องในหน้าที่ของหลอดไต (renal tubules) ในการดูดซับ (reabsorption) สาร phosphate

Table 4 แสดงถึงค่า urinary stone-inhibitor บางตัวที่ทำการวิเคราะห์ในการศึกษาคั้งนี้ ได้แก่ magnesium, fluoride, citrate และ glycosaminoglycan จะเห็นได้ว่าปริมาณ magnesium ปริมาณ molar ratio ของ calcium ต่อ magnesium และปริมาณ fluoride ในปัสสาวะ ไม่มีความแตกต่างกันในประชากรทั้ง 3 กลุ่ม ปริมาณ citrate ในปัสสาวะ 24 ชั่วโมง ของประชากรกลุ่มที่ 1 ( $186.1 \pm 25.5$  มิลลิกรัม) นับว่าค่อนข้างต่ำ แต่ก็ยังสูงกว่าค่าของกลุ่มประชากรที่ 2 และที่ 3 อย่างมาก ( $84.2 \pm 23.5$  มิลลิกรัม,  $P < 0.01$  และ  $52.5 \pm 10.7$  มิลลิกรัม,  $P < 0.001$ ) ซึ่งแสดงว่า ในปัสสาวะของประชากรกลุ่มที่ 2 และ 3 มีปริมาณ citrate น้อยกว่าปกติมาก ปริมาณ GAG ในปัสสาวะ 24 ชั่วโมงของประชากรกลุ่มที่ 3 ที่เป็นโรคหัวใจ ( $4.0 \pm 0.3$  มิลลิกรัมต่อวัน) ต่ำกว่าค่าเดียวกันของกลุ่มที่ 1 ( $6.6 \pm 0.7$  มิลลิกรัม,  $P < 0.001$ ) และของกลุ่มที่ 2 ( $7.3 \pm 1.2$  มิลลิกรัม,  $P < 0.01$ ) อย่างมีนัยสำคัญ

**Table 4** Urinary stone - inhibitors (mean  $\pm$  SEM)\*

	Group 1 (n = 15)	Group 2 (n = 12)	Group 3 (n = 25)
Magnesium, mg	31 $\pm$ 2	31 $\pm$ 2	29 $\pm$ 2
(Calcium/magnesium) $\times$ 100	27 $\pm$ 2	32 $\pm$ 2	28 $\pm$ 2
Fluoride, $\mu$ g	992 $\pm$ 129	812 $\pm$ 126	830 $\pm$ 80
Citrate, mg	186.1 $\pm$ 25.5	84.2 $\pm$ 23.5**	52.5 $\pm$ 10.7 <sup>+</sup>
Glycosaminoglycan, mg	6.6 $\pm$ 0.7	7.3 $\pm$ 1.2	4.0 $\pm$ 0.3 <sup>#</sup>

For details of Group 1, 2, 3; see texts. All data was devived from the average of 2 consecutive 24 - hour urine collections.

vs. Group 1 : \*\* =  $P < 0.01$ , + =  $P < 0.001$

vs. Group 2 : # =  $P < 0.01$

Table 5 แสดงถึงอุบัติการณ์ของความผิดปกติของค่าทางชีวเคมีต่าง ๆ ที่พบในประชากรแต่ละกลุ่ม จะเห็นได้ว่าไม่พบ hypercalcemia เลยในประชากรทุกกลุ่ม ประมาณ 30-40 % ของประชากรในกลุ่มที่มีนิ่วไต (กลุ่มที่ 3) มีความผิดปกติบางอย่างในเลือดร่วมด้วย ได้แก่ hypokalemia, hyperuricemia มีผู้ป่วยเพียง 1 ราย ที่เป็นนิ่วไต มีค่าทางชีวเคมีเข้าได้กับ RTA ความผิดปกติที่สำคัญที่พบในปัสสาวะ

ของผู้ป่วยนิ่วไต (กลุ่มที่ 3) คือ พบ hypercalciuria และ hyperuricosuria เพียง 8 % แต่พบ hypocitraturia และ marked hypocitraturia ถึง 84% และ 68% ตามลำดับ สิ่งที่น่าสนใจอย่างยิ่งอีกประการคือ ประชากรกลุ่มที่ 2 ซึ่งเป็นชาวชนบทที่ไม่มีนิ่วไต ก็พบอุบัติการณ์ของความผิดปกติของ metabolism หลายอย่างคล้ายคลึงกับประชากรกลุ่มที่ 3 ด้วย เช่น hypokalemia, hypercalciuria และ hypocitraturia

Table 5 The incidence of cases with metabolic abnormalities

Metabolic abnormalities	Group 1 (n = 15)	Group 2 (n = 12)	Group 3 (n = 25)
<i>Blood</i>			
Hypercalcemia	—	—	—
Hyperuricemia	—	1 (8%)	7 (28%)
Hypokalemia	—	5 (40%)	9 (36%)
Hypophosphatemia	—	—	—
HCMA	—	—	1 (4%)
<i>Urine</i>			
Hypercalciuria	—	2 (17%)	2 (8%)
Hyperuricosuria	4 (27%)	1 (8%)	2 (8%)
Hypocitraturia	7 (47%)	11 (91%)	21 (84%)
Marked hypocitraturia	1 (7%)	7 (58%)	17 (68%)

HCMA = hyperchloremic metabolic acidosis

## อภิปราย

การศึกษารั้งนี้มีจุดมุ่งหมายเพื่อค้นหาความผิดปกติของค่าทางชีวเคมีในเลือดและปัสสาวะของผู้ป่วยนิ่วไต ซึ่งเป็นโรคที่พบบ่อยในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ คณะผู้วิจัยได้เลือกกลุ่มประชากรเปรียบเทียบ สำหรับการศึกษานี้ 2 กลุ่ม กลุ่มแรกเป็นประชากรที่อาศัยอยู่ในเขตตัวเมือง ซึ่งโดยทั่วไปมักมีเศรษฐกิจและสภาพความเป็นอยู่ ตลอดจนอาหารการกินแตกต่างไปจากกลุ่มที่ 2 และ 3 เหตุผลที่ต้องนำประชากรกลุ่มที่ 1 มาเป็นกลุ่มเปรียบเทียบด้วย เนื่องจากการศึกษาเบื้องต้นบ่งชี้ว่า คนไทยที่อยู่ในชนบทของภาคตะวันออกเฉียงเหนือที่ไม่มีนิ่วไต ก็อาจมีความผิดปกติบางอย่างในการรักษาสมดุลของ calcium metabolism ได้<sup>(18)</sup> ทำให้คณะผู้วิจัยไม่สามารถบอกได้ชัดเจนว่า กลุ่มประชากรที่ไม่มีนิ่วไตในชนบททางภาคตะวันออกเฉียงเหนือ จะมีความผิดปกติใน metabolism บางอย่างซ่อนเร้นอยู่ด้วยหรือไม่

การศึกษานี้พบสิ่งที่น่าสนใจหลายประการ ประการแรกเป็นการพิสูจน์ว่า ความผิดปกติหลาย ๆ อย่างที่มีผู้กล่าวไว้ว่า อาจเป็นต้นเหตุที่ทำให้เกิดนิ่วไตได้นั้น<sup>(19)</sup> จะไม่พบในรายงานนี้ ได้แก่ hypercalcemia, hypomagnesemia, hypophosphatemia, hyperuricemia (Table 2) แม้ว่าในรายงานนี้ คณะผู้วิจัยยังไม่ได้ศึกษาระดับของ parathyroid hormone โดยตรง แต่ก็ไม่พบ indirect evidences อื่น ๆ ซึ่งเป็นเครื่องมือชี้แนะถึงสภาวะ hyperparathyroidism เช่น hypercalcemia, low serum phosphate threshold, hypercalciuria, hyperphosphaturia และ high urine hydroxyproline (Table 2-4)<sup>(20)</sup> ดังนั้น คณะผู้วิจัยจึงเชื่อว่า hyperparathyroidism เป็นโรคที่ไม่น่าจะพบในผู้ป่วยนิ่วไตในภาคตะวันออกเฉียงเหนือเช่นกัน ปริมาณปัสสาวะ 24 ชั่วโมง ถ้ามีน้อยไป อาจทำให้ความเข้มข้นของสารที่มีคุณสมบัติเป็น stone-forming substance มีค่าสูงขึ้น เป็นการเพิ่มสภาวะความอึดด้วยของสารดังกล่าวในปัสสาวะ<sup>(21)</sup> สำหรับในรายงานนี้พบว่าไม่มีความ

แตกต่างกันในปริมาณปัสสาวะ 24 ชั่วโมง ของประชากรทั้ง 3 กลุ่ม (Table 3) แม้ว่าช่วงเวลาที่ทำการศึกษานี้จะอยู่ในช่วงฤดูร้อน ซึ่งเป็นช่วงเวลาที่ประชากรกลุ่ม 2 และ 3 ที่อยู่ในชนบท น่าที่จะมีโอกาสถูกผลกระทบจากการเปลี่ยนแปลงของอุณหภูมิอากาศมากกว่าประชากรกลุ่มที่ 1 ที่อาศัยและทำงานอยู่ในเขตเมืองก็ตาม ที่เป็นเช่นนี้อาจเป็นเพราะประชากรกลุ่มที่ 2 และ 3 ดื่มน้ำมากพบจนสามารถชดเชยการสูญเสียน้ำออกทางเหงื่อและ perspiration จึงทำให้ปริมาณปัสสาวะ 24 ชั่วโมง ไม่มีความแตกต่างกัน การพบว่าค่า pH ของปัสสาวะอยู่ในเกณฑ์ปกติทั้ง 3 กลุ่ม ทำให้คณะผู้วิจัยเชื่อว่าไม่น่าจะมีความผิดปกติในขบวนการ urinary acidification ของ renal tubule ดังนั้น จึงทำให้นึกถึงความสัมพันธ์ระหว่างโรคนี้ไตกับ renal tubular acidosis น้อยลง รายละเอียดจะได้อภิปรายในลำดับต่อไป เป็นที่น่าสังเกตว่าการตรวจ cystine โดยวิธี screening test และการหาปริมาณ oxalate ในปัสสาวะ 24 ชม. ของประชากรทุกคนในทุกกลุ่มที่ทำการศึกษาอยู่ในระดับปกติ น่าจะเป็นเครื่องยืนยันได้ว่าภาวะ cystinuria และ hyperoxaluria นี้ ไม่พบในผู้ป่วยโรคนี้ไตในภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศ

การพบ hypercalciuria ในอุบัติการณ์ที่ต่ำในกลุ่มที่เป็นโรคนี้ไต เป็นสิ่งที่น่าสนใจ รายงานจากต่างประเทศโดยทั่วไปมักพบว่า ประมาณ 30-60 % ของผู้ป่วยที่เป็นโรคนี้ไต จะมี hypercalciuria ร่วมด้วย<sup>(22-25)</sup> การที่ผู้ป่วยในรายงานนี้ไม่มี hypercalciuria บ่อยนัก อาจเป็นเพราะปริมาณ calcium ในอาหารที่คนไทยรับประทานมีปริมาณน้อยกว่าในอาหารของผู้ป่วยต่างประเทศ พจน์ ศรีบุญธิด และคณะ (ข้อมูลที่ไม่ได้ตีพิมพ์) ได้คำนวณปริมาณ calcium ที่สตรีของภาคตะวันออกเฉียงเหนือที่ตั้งครรภ์รับประทาน พบว่าสตรีที่อยู่ในเขตตัวเมือง และมีภาวะการตั้งครรภ์ 3 เดือน รับประทาน calcium วันละ  $598 \pm 580$  (SD) มิลลิกรัม ในขณะที่สตรีที่อยู่ในชนบทและมีอายุครรภ์ใกล้เคียงกัน จะรับประทาน calcium เพียง  $280 \pm 93$  มิลลิกรัมต่อวัน การศึกษานำร่องโดยผู้วิจัยกลุ่มเดียวกัน ในผู้ชายที่อยู่ในชนบทของภาคตะวันออกเฉียงเหนือ จำนวน 8 ราย มีค่าเฉลี่ยของปริมาณ calcium ที่รับประทานเท่ากับ  $390 \pm 45$  มิลลิกรัมต่อวัน ซึ่งค่าดังกล่าวใกล้เคียงกับรายงานที่ได้มีผู้ศึกษาไว้ก่อนแล้ว<sup>(26)</sup> อนึ่ง การพบว่าค่า calcium/total solute ในปัสสาวะของผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 และ 3 สูงกว่ากลุ่มที่ 1 ก็สนับสนุนข้อสรุปข้างต้นเช่นกัน

uric acid, phosphate และ sulphate เป็นส่วนประกอบในปัสสาวะที่อาจช่วยให้มีการเกิดนิ่วได้ง่ายขึ้น

ในขั้นต้นคณะผู้วิจัยจึงคาดหวังว่า น่าจะพบส่วนประกอบทั้ง 3 ชนิด นี้ มีค่ามากขึ้นได้ในผู้ป่วยกลุ่มที่ 3 แต่จากการศึกษาครั้งนี้กลับพบสิ่งตรงกันข้าม กล่าวคือ ค่า uric acid และ phosphate ในกลุ่มที่ 3 กลับต่ำกว่าค่าเดียวกันในกลุ่มที่ 1 ชัดเจน และ ค่า sulfate ในปัสสาวะของกลุ่มที่ 2 และ 3 ก็มีแนวโน้มที่จะต่ำกว่ากลุ่มที่ 1 เสียอีก คณะผู้วิจัยคิดว่าปรากฏการณ์นี้น่าจะเกิดจากการที่อาหารที่ชาวชนบท (หมายถึงกลุ่มที่ 2 และ 3) รับประทานมีปริมาณโปรตีนต่ำกว่าอาหารที่ชาวเมือง (หมายถึงกลุ่มที่ 1) รับประทานทำให้ปริมาณของเสียที่ขับออกทางปัสสาวะได้แก่ uric acid, phosphate และ sulfate ในประชากรกลุ่มที่ 2 และ 3 มีน้อยกว่าประชากรกลุ่มที่ 1 แต่เนื่องจากคณะผู้วิจัยไม่ได้ทำการศึกษาปริมาณ urea nitrogen ในปัสสาวะ และไม่ได้บันทึกชนิดและปริมาณของอาหารที่รับประทานในช่วงการเก็บปัสสาวะ จึงไม่สามารถยืนยันสมมุติฐานข้อนี้ได้แน่นอน เนื่องจาก citrate และ GAG ทำหน้าที่เป็น stone - inhibitor ในปัสสาวะ<sup>(9)</sup> ดังนั้น การพบว่ามีปริมาณของสารดังกล่าวต่ำในปัสสาวะ 24 ชม. จึงเป็นสิ่งที่น่าสนใจเป็นอย่างมาก (Table 4) การพบปริมาณของ GAG ต่ำ สอดคล้องกับรายงานที่มีผู้กล่าวถึงไว้แล้ว<sup>(27)</sup> แต่เนื่องจากการศึกษาเกี่ยวกับบทบาทของ GAG ยังมีไม่มาก จึงไม่สามารถอธิบายได้ชัดเจนว่า ปริมาณ GAG ในปัสสาวะต่ำจากอะไร สิ่งที่น่าสนใจเป็นอย่างยิ่งคือ การพบว่าปริมาณ citrate ในปัสสาวะต่ำจากปกติมาก ในรายงานจากประเทศตะวันตกพบว่าปัสสาวะคนปกติมีค่า citrate อยู่ในช่วงประมาณ 300-700 มิลลิกรัม/วัน และปัสสาวะของผู้ป่วยที่เป็นโรคนี้ไตจะมีค่า citrate ประมาณ 200-300 มิลลิกรัม/วัน<sup>(28,29)</sup> ในการศึกษาครั้งนี้คณะผู้วิจัยพบว่า ปริมาณ citrate ในปัสสาวะของกลุ่มประชากรเปรียบเทียบในเมือง (กลุ่มที่ 1) ยังต่ำกว่าปริมาณ citrate ในปัสสาวะของผู้ป่วยนี้ไตจากซีกโลกตะวันตกเสียอีก สำหรับปริมาณ citrate ในปัสสาวะของกลุ่มที่ 2 และ 3 นั้น มีค่าต่ำมากพอ ๆ กัน และมีค่าเพียงประมาณ 1/4 - 1/6 ของปริมาณ citrate ในปัสสาวะของคนปกติในเขตกรุงเทพมหานคร<sup>(30)</sup> และปัสสาวะของผู้ป่วยนี้ไตจากประเทศทางตะวันตก

คำอธิบายสำหรับการพบ hypocitraturia ในการศึกษานี้ยังไม่ชัดเจน การพบว่าประชากรในกลุ่มที่ 2 และ 3 มีระดับ potassium ในเลือดที่ต่ำกว่าปกติ (Table 2) มีอุบัติการณ์ของ hypkalemia บ่อยกว่าปกติ (Table 5) และมีปริมาณ potassium ในปัสสาวะต่ำกว่า เมื่อเทียบกับประชากรกลุ่มที่ 1 ก็ดี (Table 3) เป็นเครื่องชี้แนะให้เห็นว่า น่าจะมี

“ปัจจัย” บางอย่างที่มีผลกระทบต่อ potassium metabolism ของประชากรในชนบททั้งที่เป็นนัวและไม่เป็นนัว ทำให้ประชากรเหล่านี้อยู่ในสภาพของ potassium depletion แม้ว่าการศึกษาครั้งนี้จะไม่ได้วัดระดับของ intracellular potassium แต่เป็นไปได้อย่างมากที่ผู้ป่วยเหล่านี้จะมี intracellular potassium depletion อยู่ด้วย การมี potassium depletion สามารถทำให้เกิด hypocitraturia ได้<sup>(31)</sup> ดังนั้น การพบว่ามี hypocitraturia ในผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 และ 3 ส่วนหนึ่งน่าจะอธิบายได้จากการมี hypokalemia ร่วมด้วย สำหรับคำอธิบายของ hypokalemia ยังไม่ทราบชัดเจน เนื่องจาก hypokalemia และ hypocitraturia เป็นสิ่งที่พบได้ในผู้ป่วยที่มี distal RTA<sup>(32)</sup> และเนื่องจาก RTA เป็นโรคที่พบบ่อยในท้องที่ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ<sup>(33)</sup> ดังนั้นจะเป็นไปได้หรือไม่ว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ 3 เป็นผู้ป่วยที่มีโรค RTA อยู่แล้ว และมีโรคนี้ไว้เป็นอาการนำดังที่มีรายงานในต่างประเทศ<sup>(34)</sup> ข้อสันนิษฐานนี้ยังไม่ได้ได้รับการยืนยันอย่างเพียงพอ อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยกลุ่มที่ 3 ทุกราย ไม่มีประวัติกล้ามเนื้ออ่อนแรง กล้ามเนื้อลีบ การตรวจ serum electrolyte พบว่า มีผู้ป่วยกลุ่มที่ 3 เพียง 1 ราย ที่มีลักษณะการเปลี่ยนแปลงของ serum electrolyte เข้าได้กับการวินิจฉัยโรค RTA สำหรับผู้ป่วยกลุ่มที่ 3 รายอื่น ๆ มีค่า serum electrolyte ปกติ เนื่องจากในการศึกษานี้มีจำนวนประชากรที่นำมาศึกษาค่อนข้างน้อย และคณะผู้วิจัยไม่ได้ทำ acid loading test เพื่อตรวจสอบหา tubular acidification จึงยังไม่สามารถกล่าวได้ชัดเจนว่าอุบัติการณ์ของ RTA ในผู้ป่วยโรคนี้ไคมีน้อยจริงหรือไม่

Hypocitraturia อาจเกิดได้จากภาวะอื่น ๆ ได้อีก เช่น ในภาวะ malabsorption ซึ่งเชื่อว่าเกิดจากการมี magnesium depletion ทำให้ปริมาณ magnesium ในปัสสาวะลดลง ทำให้ขาดสารที่จะไป chelate กับ citrate citrate ในปัสสาวะ จึงถูก reabsorb กลับเข้าสู่ร่างกายมากขึ้น<sup>(35)</sup> ผู้ป่วยนัวไค ในรายงานนี้ทุกคนมีสภาพร่างกายสมบูรณ์แข็งแรงและไม่มีโรคขาดอาหาร โรคท้องร่วงเรื้อรังแต่อย่างใด ระดับ magnesium ในเลือดและปัสสาวะอยู่ในเกณฑ์ปกติ และไม่แตกต่างจากค่าของประชากรกลุ่มเปรียบเทียบอื่น ๆ ดังนั้นจึงเป็นไปได้ยากที่จะอธิบายปรากฏการณ์ของ hypocitraturia ในผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 และ 3 ว่าเกิดจากการขาด magnesium

กลุ่มประชากรที่นำมาศึกษาทุกกลุ่มที่มีสภาพร่างกายโดยทั่วไปอยู่ในเกณฑ์ปกติ (ยกเว้นกลุ่มที่ 3 ที่มีนัวไค) มีสมรรถภาพการทำงานของไต (โดยดูจาก creatinine clearance) ใกล้เคียงกัน ดังนั้น การพบว่ามีประชากรกลุ่มที่ 2 และ 3 ขับ sodium และ potassium ออกทางปัสสาวะน้อยกว่า

กลุ่มที่ 1 (Table 3) อาจแปลความหมายได้สองประการ ประการแรก อาจเป็นไปได้ว่าประชากรกลุ่มที่ 2 และ 3 ซึ่งเป็นผู้ที่อาศัยอยู่ในชนบทรับประทานเกลือ sodium น้อยกว่ากลุ่มที่ 1 เนื่องจากโดยทั่ว ๆ ไป ปริมาณเกลือ sodium ที่รับประทาน จะได้สัดส่วนกับปริมาณของเกลือ sodium ถูกขับออกมาในปัสสาวะ<sup>(36)</sup> และปริมาณ sodium ที่ถูกขับทางปัสสาวะจะเป็นตัวควบคุมปริมาณ potassium และ calcium ที่ถูกขับออกมาทางปัสสาวะอีกทอดหนึ่ง<sup>(17)</sup> ดังนั้น ถ้าประชากรทั้ง 2 กลุ่ม รับประทานเกลือ sodium น้อย อาจทำให้มีปริมาณ sodium และ potassium ในปัสสาวะน้อยตามไปด้วย แต่จากการสังเกตในระหว่างทำการศึกษา คณะผู้วิจัยคิดว่า ประชากรในกลุ่มที่ 2 และ 3 น่าจะรับประทานเกลือ sodium ในจำนวนที่มากพอ ทั้งในรูปของน้ำปลา เกลือป่น และในอาหารต่าง ๆ หากจะมีความแตกต่างในปริมาณของเกลือ sodium ที่ประชากรแต่ละกลุ่มรับประทานจริง ก็ไม่น่าจะมากจนถึงขนาดที่ทำให้ปริมาณ sodium และ potassium ในปัสสาวะของประชากรกลุ่มทั้งสองน้อยกว่ากลุ่มที่ 1 ถึงเกือบเท่าตัว (Table 3) เหตุผลที่สำคัญอีกประการหนึ่งที่แย้งข้อสันนิษฐานแรกนี้คือ หากประชากรในกลุ่มที่ 2 และ 3 รับประทานเกลือ sodium น้อยกว่าจนมีผลทำให้ปริมาณ potassium ในปัสสาวะลดลงจริง จะอธิบายการเกิด hypokalemia ในประชากร 2 กลุ่มได้อย่างไร (Table 2) ดังได้กล่าวแล้วว่าในการศึกษานี้ คณะผู้วิจัยไม่ได้ศึกษาคุณค่าทางโภชนาการของอาหารที่ประชากรแต่ละกลุ่มรับประทาน จึงไม่อาจยืนยันได้ชัดเจนว่า ประชากรแต่ละกลุ่มรับประทานเกลือ sodium วันละเท่าไร

ข้อสันนิษฐานที่สองสำหรับการอธิบายการพบปริมาณ sodium และ potassium ในปัสสาวะ 24 ชั่วโมงของประชากรกลุ่มที่ 2 และ 3 ต่ำ คือ มีการสูญเสีย sodium และ potassium ออกทางอื่นที่ไม่ใช่ทางไต และการสูญเสียนี้น่าจะมีมากพอสมควรเพราะ 1. ปริมาณ potassium ในปัสสาวะของประชากรกลุ่มที่ 2 และ 3 น้อยกว่าค่าปกติ (ปกติประมาณ 40-60 mEq/วัน) และ 2. เกิด hypokalemia ในประชากรกลุ่มที่ 2 และ 3 บางราย (Table 2, 3) เนื่องจากประชากรทุกคนที่นำมาศึกษาไม่มีโรคของระบบทางเดินอาหาร ดังนั้น การสูญเสีย sodium และ potassium ทางอุจจาระ จึงเป็นสิ่งเกินวิสัยที่จะเป็นไปได้ เช่นนั้นจะมีการสูญเสียทางเหงื่อได้หรือไม่? เนื่องจากการศึกษานี้ กระทำในช่วงฤดูร้อนเพียงฤดูเดียว มีอุณหภูมิเฉลี่ยกลางวันประมาณ 36-38°C. จึงมีโอกาสเป็นไปได้ว่า จะมีการสูญเสียเหงื่อจำนวนมาก โดยเฉพาะในกลุ่มประชากรในชนบท อาจมีโอกาสมากกว่าประชากรที่อยู่ในเมือง จากการ



วัดปริมาณน้ำดื่มของผู้ป่วยที่เป็นโรคหัวใจในช่วงที่มีอากาศร้อนจัด (พจน์ ศรีบุญถือ, ข้อมูลที่ไม่ได้ตีพิมพ์) พบว่าจะมีปริมาณสูงถึง 4 ลิตร ต่อวัน และจะเพิ่มเป็น 6 ลิตรต่อวันหรือมากกว่านั้น หากทำงานกลางแจ้งด้วย ดังนั้น เราพอจะประมาณหยาบ ๆ ได้ว่าปริมาณน้ำที่สูญเสียทางเหงื่อควรมีประมาณ 4 ลิตรต่อวัน มีผู้รายงานไว้ว่า ขณะออกกำลังกายสูญเสีย sodium และ potassium ทางเหงื่อประมาณ 25-80 mEq และ 4-8 mEq ต่อเหงื่อ 1 ลิตร ตามลำดับ (37) ดังนั้น ในเหงื่อจำนวน 4 ลิตร อาจมีการสูญเสีย sodium และ potassium ถึง 100 และ 30 mEq ต่อวัน ตามลำดับ ซึ่งถ้าหากร่างกายไม่ได้รับ potassium ในอาหารที่มากพอ อาจมีผลทำให้เกิดภาวะขาด potassium ได้ การพบ hypokalemia, low urine sodium, low urine potassium รวมตลอดถึงการพบ hypocitraturia ในประชากรกลุ่มที่ 2 และ 3 ล้วนสนับสนุนข้อสันนิษฐานประการหลังทั้งสิ้น ซึ่งรายละเอียดตรงประเด็นนี้ น่าจะได้ทำการศึกษาต่อไปในภายหลัง

ดังได้กล่าวมาแล้วว่าปริมาณ sodium ในปัสสาวะมีอิทธิพลควบคุมปริมาณ calcium ในปัสสาวะได้ (17) การพบว่าปริมาณ calcium ในปัสสาวะของประชากรทั้ง 3 กลุ่มมีเท่า ๆ กัน ทั้ง ๆ ที่ปริมาณ sodium ในปัสสาวะของประชากรกลุ่มที่ 2 และ 3 มีน้อยกว่า (Table 3) เป็นเครื่องแสดงโดยอ้อมว่า ประชากรกลุ่มที่ 2 และ 3 มีแนวโน้มที่จะขับ calcium ได้มากกว่ากลุ่มที่ 1 ข้อสันนิษฐานดังนี้ สามารถยืนยันได้โดยดูจากค่า calcium/sodium molar ratio ในปัสสาวะ จะเห็นได้ว่า ค่าดังกล่าวของประชากรกลุ่มที่ 2 และ 3 สูงกว่าค่าเดียวกันของกลุ่มที่ 1 ชัดเจน ซึ่งแปลความหมายได้ว่าเมื่อเทียบปริมาณเกลือ sodium ที่รับประทานให้เท่า ๆ กันในประชากรแต่ละกลุ่มแล้ว ประชากรในกลุ่ม 2 และ 3 สามารถขับ calcium ออกทางปัสสาวะได้สูงกว่าประชากรในกลุ่มที่ 1 คณะผู้วิจัยเชื่อว่า hypercalciuria น่าจะเป็นความผิดปกติที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคหัวใจในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ แต่การที่ปัสสาวะ 24 ชั่วโมงของผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจส่วนใหญ่มีค่าเฉลี่ยไม่เกิน 250 มิลลิกรัม อาจเป็นเพราะอาหารที่รับประทานมีปริมาณแคลเซียมต่ำดังได้อธิบายมาแล้ว ซึ่งข้อสันนิษฐานนี้ น่าจะสอดคล้องกับการศึกษาในต่างประเทศที่ทำมาแล้ว (22-25)

ประการสุดท้าย คณะผู้วิจัยพบว่า ชาวชนบทที่ไม่มีโรคหัวใจมีความผิดปกติใน metabolism หลาย ๆ อย่างคล้ายคลึงกับผู้ป่วยที่เป็นโรคหัวใจ ดังจะเห็นได้จากค่าที่แสดงใน Table 2-5 ดังต่อไปนี้คือ ระดับ potassium ในเลือดค่อนข้างต่ำ, ปริมาณ sodium, potassium และ citrate ในปัสสาวะต่ำ

ปริมาณ calcium ในปัสสาวะปกติ แต่มีค่าสัดส่วน calcium/sodium และสัดส่วน calcium/total solute ในปัสสาวะใกล้เคียงกับค่าเดียวกันของประชากรกลุ่มที่ 3 และสูงกว่ากลุ่มที่ 1 ทำให้ดูประหนึ่งว่า ชาวชนบทที่ไม่มีโรคหัวใจนั้น อาจไม่ใช่กลุ่มประชากร "ปกติ" ก็เป็นไปได้

ผลจากการศึกษานี้ทำให้เกิดคำถามต่าง ๆ ขึ้นมากมาย อะไรเป็นสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยโรคหัวใจขับ calcium ออกมา มากกว่าปกติ จะเป็นผลจากอาหาร, น้ำ หรือปัจจัยภายนอกอื่น ๆ ที่แฝงอยู่ในสภาวะแวดล้อม? หรือเป็นผลจากความผิดปกติในร่างกายเอง? มีการเปลี่ยนแปลงตามสภาพฤดูกาลหรือไม่? ระดับของ vitamin D และ parathyroid hormone เป็นอย่างไร? ทำไมชาวชนบทที่ไม่มีโรคหัวใจ จึงพบความผิดปกติคล้าย ๆ กันตามไปด้วย? อะไรเป็นสาเหตุที่ทำให้ปริมาณ citrate ในปัสสาวะต่ำมากมายเช่นนั้น? คำถามเหล่านี้คงต้องอาศัยเวลาอีกมาก ที่จะพิสูจน์หาคำตอบ และคณะผู้วิจัยเชื่อว่า คำตอบที่ได้จะเป็นหนทางนำไปสู่ความเข้าใจกลไกในการเกิดโรคหัวใจที่แจ่มชัดมากขึ้น

### กิตติคุณประกาศ

ได้รับเงินอุดหนุนจาก เงินทุนวิจัยรัชดาภิเษกสมโภช คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**ภาคผนวก 1** การทำ screening test เพื่อตรวจหา cystine ในปัสสาวะ ใช้ปัสสาวะ 5 มิลลิลิตร เติม ammonium hydroxide 5 หยด และ 5% sodium cyanide 2 มิลลิลิตร ตั้งทิ้งไว้ 10 นาที แล้วเติม 5% sodium nitroprusside ที่ละลายหยด ถ้ามี cystine ในปัสสาวะ จะเกิดสี purple-red ขึ้น

### ภาคผนวก 2

- คำจำกัดความ**
- ความหมายของค่าต่าง ๆ ที่ใช้ในรายงานฉบับนี้มีดังต่อไปนี้
  - Renal failure หมายถึง การมีค่า serum creatinine มากกว่า 2 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร
  - Hypercalcemia หมายถึง การมีค่า serum calcium มากกว่า 10.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร
  - Hyperuricemia หมายถึง การมีค่า serum uric acid มากกว่า 7 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรในผู้ชาย
  - Hypokalemia หมายถึง การมีค่า serum potassium น้อยกว่า 3.5 mEq ต่อลิตร
  - Hypophosphatemia หมายถึง การมีค่า serum phosphate ต่ำกว่า 2.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร

Hyperchloremic, hypokalemic metabolic acidosis หมายถึง การมีค่า serum chloride เกิน 108 mEq ต่อลิตร, มี hypokalemia และ serum bicarbonate ต่ำกว่า 22 mEq ต่อลิตร

Renal tubular acidosis หมายถึง ภาวะที่มี hyperchloremic, hypokalemic metabolic acidosis และมี urine pH สูงกว่า 6.0

Hypercalciuria หมายถึง การมีค่า calcium ใน

ปัสสาวะ 24 ชั่วโมงมากกว่า 250 มิลลิกรัม ในขณะที่รับประทาน อาหารปกติ

Hyperuricosuria หมายถึง การมีค่า uric acid ในปัสสาวะ 24 ชั่วโมง มากกว่า 700 มิลลิกรัม

Hypocitraturia หมายถึง การมีค่า citrate ในปัสสาวะ 24 ชั่วโมง น้อยกว่า 150 มิลลิกรัม

Marked hypocitraturia หมายถึง การมีค่า citrate ในปัสสาวะ 24 ชั่วโมง น้อยกว่า 75 มิลลิกรัม

## อ้างอิง

- Unakul S, Urinary stones in Thailand, a statistical survey. *Siriraj Hosp Gazette* 1961 Apr; 13(4): 199-214
- Halstead SB, Valyasevi A. Studies of bladder stone disease in Thailand. III. Epidemiologic studies in Ubol Province. *Am J Clin Nutr* 1967 Dec; 20 (12): 1329-1339
- ทวี ศิริวงศ์, พจน์ ศรีบุญลือ, สมหมาย ศรีมหาวงษ์, ศิริพงษ์ เอกกตตาคิจ. โรคนิ่วทางเดินปัสสาวะในภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทย. รายงานการประชุมสัมมนาเชิงปฏิบัติการ เรื่องโรคนิ่วทางเดินปัสสาวะ มหาวิทยาลัยขอนแก่น, 10-11 กันยายน, 2528. 66-85
- Robertson WG, Peacock M. Pathogenesis of urolithiasis. In: Schneider HJ, ed. *Urolithiasis: Etiology, Diagnosis*. Berlin: Springer-Verlag, 1985. 185-334
- Holzbach RT, Pak CYC. Metastable supersaturation: physiochemical studies provide new insights into formation of renal and biliary tract stones. *Am J Med* 1974 Feb; 56(2): 141-143.
- Pak CYC, Oata M, Lawrence EC, Snyder W. The hypercalciurias: causes, parathyroid functions and diagnostic criteria. *J Clin Invest* 1974; Aug 54(2): 387-400
- Coe FL. Hyperuricosuric calcium oxalate nephrolithiasis. *Kidney Int* 1978 May; 13(5): 418-426
- Pak CYC, Holt K. Nucleation and growth of brushite and calcium oxalate in urine of stone-formers. *Metabolism* 1976 Jun; 25(6): 665-673
- Fleisch H. Inhibitors and promoters of stone formation. *Kidney Int* 1978; May 13(5): 361-371
- Frant MS, Ross JW Jr. Electrode for sensing fluoride ion activity in solution. *Science* 1966 Dec 23; 154(3756): 1553-1554
- Kleeman CR, Taborsky E, Epstein FH. Improved method for determination of inorganic sulfate in biologic fluids. *Proc Soc Exp Biol Med* 1956; 91: 480-483
- Welshman SG, McCambridge H. The estimation of citrate in serum and urine using a citrate lyase technique. *Clin Chim Acta* 1973; 46: 243-246
- Laker MF, Hofmann AF, Meeuse BJD. Spectrophotometric determination of urinary oxalate with oxalate oxidase prepared from moss. *Clin Chem* 1980 Jul; 26(7): 827-830
- Podenphant J, Larsen NE, Christiansen C. An easy and reliable method for determination of urinary hydroxyproline. *Clin Chim Acta* 1984 Sep; 142(1): 145-148
- Whiteman P. The quantitative determination of glycosaminoglycans in urine of alcian blue-glycosaminoglycan complexes with alcian blue 8GX. *Biochem J* 1973 Feb; 131(2): 351-357
- Kampmann J, Siersbaek-Nielsen K, Kristensen JM, Hansen JM. Rapid evaluation of creatinine clearance. *Acta Med Scand* 1974; 196: 517-520
- Kleeman CR, Bohannon J, Bernstein D, Ling Sand Maswell MH. Effect of variations in sodium intake on calcium excretion in normal humans. *Proc Soc Exp Biol Med* 1964 Jan; 115(1): 29-32
- Sriboonlue P, Sirivongs D, Bhudhiswasdi V, Tungsanga K. Urine compositions of the North-easterners of Thailand : Effect of a change in the place of urine collection. *J Med Assoc Thai* 1989 (in press).
- Coe FL. Clinical stone disease. In: Coe FL, Brenner BM and Stein JH, eds. *Contemporary Issues in Nephrology*. Vol. 5. Nephrolithiasis.

- New York: Churchill Livingstone, 1980. 1-12
20. Potts JT Jr. Diseases of the parathyroid gland and other hyper-and hypocalcemic disorders. In : Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Wilson SD, Martin JB, Fauci AS, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. 11th ed. New York: McGraw-Hill, 1987. 1870-1889
  21. Pak CYC, Sakhaee K, Crowther C, Brinkley L. Evidence justifying a high fluid intake in treatment of nephrolithiasis. *Ann Intern Med* 1980 Jul; 93(1) : 36-29
  22. Yendt ER. Renal calculi. *Can Med Assoc J* 1970 Mar 14; 102: 479-489
  23. Hodgkinson A, Pyrah LN. The urinary excretion of calcium and inorganic phosphate in 344 patients with calcium stone of renal origin. *Br J Surg* 1958 Jan; 46(1): 10-18
  24. Coe FL, Valalach AG. Hypercalciuria and hyperuricosuria in patients with calcium nephrolithiasis. *N Engl J Med* 1974 Dec 29; 291(25): 1344-1350
  25. Verbaeys A, Minnaert H, De Paepe M, Rincoir S, De Sy Wa. Results of urometabolic evaluation in 127 patients with renal calculous disease. *Urology* 1985 Jan; 25(1): 22-25
  26. อมรา จันทร์ภาณนท์. การวิจัยหาต้นเหตุของโรคนิ่วในประเทศไทย. *เวชสาร* 2498; 4: 199-208
  27. Robertson WG, Peacock M, Heyburn PJ, Marshall DH, Clark PB. Risk factors in calcium stone disease of the urinary tract. *Br J Urol* 1978 Dec; 50(7): 449-454
  28. Rudman D, Kutner MH, Redd II SC, Waters IV WC, Gerron GG, Bleifer J. Hypocitraturia in calcium nephrolithiasis. *J Clin Endocrinol Metab* 1982 Dec; 55(6): 1052-1057
  29. Schwille PO, Scholz D, Paulus M, Engelhardt W, Sigel A. Citrate in daily and fasting urine: results of controls, patients with recurrent idiopathic calcium urolithiasis and primary hyperparathyroidism. *Invest Urol* 1979 May; 16(6): 457-462
  30. Ong-aj-yooth S, Nimmannit S, Nilwarangkul S, Ong-aj-yooth L. Urinary citrate excretion in normal adults. *Siriraj Hosp Gazette* 1986 Feb; 38(2): 109-113
  31. Adler S, Zett B, Anderson B. Renal citrate in the potassium-deficient rat: role of potassium and chloride ions. *J Lab Clin Med* 1974; 84: 307-316
  32. Norman ME, Feldman NI, Cohn RM, Roth KS, McCurdy DK. Urinary citrate excretion in the diagnosis of distal renal tubular acidosis. *J Pediatr* 1978 Mar; 92(3): 394-400
  33. Nimmannit S, Nilwarangkul S, Susaengrat W, Ong-aj-yooth S, Vasuvattakul S, Malasit P. Prevalence of distal renal tubular acidosis in five khon kaen villages. In: *Proceeding of the VIth International Symposium on Urolithiasis and Related Clinical Research*, Sutton RAL, ed. New York, Plenum Publishing, 1988. (in press)
  34. Hamed IA, Czerwinski AW, Coats B, Kaufman C, Altmiller DH. Familial absorptive hypercalciuria and renal tubular acidosis. *Am J Med* 1979 Sep; 67(3): 385-391
  35. Rudman D, Dedonis JL, Fountain MT, Chandler JB, Gerron GG, Fleming GA. Hypocitraturia in patients with gastrointestinal malabsorption. *N Engl J Med* 1980 Sep 18; 303 (12): 657-661
  36. Strauss MB, Lamdin E, Smith WP, Bleifer DJ. Surfeit and deficit of sodium: a kinetic concept of sodium excretion. *Arch Intern Med* 1958 Oct; 102(4): 527-536
  37. Kohler H. Fluid metabolism in exercise. *Kidney Int* 1987; 32 Suppl 21 : 592-596