ปัจจัยสำคัญในการเกิดนิ่ว

อุดม พัฒนถาบุตร

การรวบรวมข้อเท็จจริงจากเอกสารเรื่องนิ่ว 89 รายการ สามารถสรุปและเสนอข้อคิดเห็นใหม่ถึงสาเหตุของการเกิดนิ่ว ในทางเดินปัสสาวะ โดยอธิบายตามเกณฑ์ 6 ประการ ดังต่อไปนี้.-

1. *การเป็นน้ำยาเกินอิ่มตัวของปัสสาวะ เป็นบรรทัดฐานของการเกิดนิ่ว*
2. *มีปริมาณของสารที่เป็นองค์ประกอบสำคัญของนิ่วสูงขึ้นในปัสสาวะทำให้เกิดนิ่ว*
3. *มีปริมาณของสารที่ห้ามการเกิดนิ่วลดลงในปัสสาวะ ทำให้เกิดนิ่ว*
4. *เกิดมีสารอื่นในปัสสาวะทำให้เกิดนิ่ว*
5. *มีภาวะเฉพาะซึ่งอำนวยต่อการตกผลึกได้แก่ ตำแหน่ง อัตราไหล อุณหภูมิและความเป็นกรดหรือด่าง*
6. *มีลักษณะการเปลี่ยนแปลงเป็นวงจรในปัสสาวะทำให้เกิดระดับของการปลอดนิ่ว (quiesent phase) การแปรรูป (turning point phase) และการเป็นนิ่ว (active phase) อยู่ในปัสสาวะของคนปกติและคนเป็นนิ่ว*

1. การเป็นน้ำยาเกินอิ่มตัวของปัสสาวะ (Hypersaturated Solution)

หน้าที่ของไตในคนนั้นได้มีวิวัฒนาการมาเพื่อการสงวนน้ำไว้ในร่างกาย เพราะฉะนั้นปัสสาวะของคนจึงเป็นน้ำยาเกินอิ่มตัว (hypersaturated solution) ภาวะเช่นนี้ย่อมล่อแหลมต่อการเกิดนิ่วเป็นอย่างยิ่ง ฉะนั้น hypersaturation จึงเป็นความจริงชั้นปฐมที่ใช้พิจารณาร่วมกับเหตุผลอื่นของการเกิดนิ่ว และชวนให้ค้นหาความจริงเป็นที่สุด ไม่เช่นนั้นแล้วคนเราควรจะถ่ายปัสสาวะเป็นก้อนหินอยู่เป็นปกติวิสัย และยิ่งไปกว่านั้น intercellular fluid ซึ่งเป็น metasolution ของแคลเซี่ยมก็ไม่ทำให้คนเรากลายเป็นมนุษย์หิน ด้วยเหตุนี้จึงเป็นไปได้ว่า การต่อต้านการเกิดหินปูน (anticalcification) ของของเหลวทั้งสองชนิดนี้น่าจะอยู่บนพื้นฐานเดียวกัน(1)

2. องค์ประกอบสำคัญของนิ่ว (Stone-Forming Salts)

สารสำคัญที่เป็นส่วนประกอบของนิ่วในทางเดินปัสสาวะคือ แคลเซี่ยม อ๊อกซาเลท, ยูริคแอซิด และฟอสเฟท เมื่อเป็นนิ่วจะอยู่ในสภาพของ Stone Forming Salt ถึงแม้ว่าสารเหล่านี้ละลายอยู่ในปัสสาวะด้วยอัตราความเข้มข้นเกินอิ่มตัว แต่ส่วนใหญ่จะมีปริมาณทั้งหมดเท่ากับเกณฑ์ปกติ Lennquist (1976) พบว่าสถิติของการเป็นนิ่วทั้งหมดมี hyperparathyroid เป็นสาเหตุอยู่เพียง 0.02–0.07 % เพราะฉะนั้นการมีปริมาณแคลเซี่ยมสูงในปัสสาวะ จึงมิใช่สมุฏฐานสำคัญของการเกิดนิ่ว แต่เป็นการอธิบายสาเหตุการเกิดนิ่วให้เห็นได้ชัดเจนกว่าการเป็นนิ่วในรายอื่นเท่านั้น ตำราในปัจจุบันที่ย้ำพวก hyperparathyroid หรือ gout ในเรื่องสาเหตุของการเกิดนิ่วจึงเป็นการกล่าวที่มีนัยสำคัญน้อย ความสำคัญน่าจะอยู่ที่ความแตกต่างอย่างอื่นในปัสสาวะของคนเป็นนิ่ว (เป็นส่วนน้อย) กับคนไม่เป็นนิ่ว (เป็นส่วนใหญ่) ใน hyperparathyroid หรือ gout และย้ำที่ความแตกต่างนั้นในเรื่องสาเหตุของการเกิดนิ่วน่าจะเป็นสิ่งถูกต้องมากกว่า Hunt (1963) พบว่าอัตราส่วนของ ionized calcium และ protein bound calcium ในคนเป็นนิ่วและคนปกติไม่แตกต่างกัน แต่อย่างไรก็ตาม Modlin (1967) ยืนยันถึงบทบาทของ ionized calcium ในการเกิดนิ่วว่าต้องอธิบายโดยอัตราส่วนเป็นร้อยละไม่ใช่ปริมาณทั้งหมด หรือความเข้มข้นในปัสสาวะอย่างที่เข้าใจกัน และพบว่าชนเผ่า Bantu ซึ่งคนเป็นนิ่วหายากมาก มีอัตราส่วนร้อยละของ ionized calcium สูงกว่าคนผิวขาวทั้งคนปกติ

(1) ใช้เป็นข้อมูลในการให้ความสำคัญของแมกนีเซี่ยมในการเกิดนิ่ว

และคนเป็นนิว และกล่าวว่า การทดลองใด ๆ ที่ทำไว้แล้วอาจไม่ถูกต้องเพราะไม่อยู่บนพื้นฐานของสรีรวิทยาของปัสสาวะ Rush et al (1977) พบว่า cyclic Adenosine Monophosphate (CAMP) มีอยู่ใน plasma 70 % และอีก 30 % ผลิตโดยเซลล์ของ renal tubule การหาปริมาณของ CAMP พาราฮอร์โมนและแคลเซี่ยมในเลือดและปัสสาวะสามารถแยกการมีภาวะแคลเซี่ยมสูงในปัสสาวะ (hypercalciuria) ที่เกิดจาก hyperparathyroid การผิดปกติของการดูดซึมของแคลเซี่ยมในลำไส้ และการผิดปกติของ renal tubule ได้ และสามารถรักษาภาวะเหล่านี้ให้หายตามสาเหตุนั้นได้ ถ้าตั้งนิยามไว้ว่านิวเกิดในคนที่ได้รับแคลเซี่ยมและไวตามินเพียงพอ และร่างกายมีพาราไธรอยด์ไต และลำไส้ทำหน้าที่ในเกณฑ์ปกติ บทบาทของแคลเซี่ยมในเรื่องการเกิดนิวน่าจะอธิบายโดยเหตุผลอื่นซึ่งไม่ใช่ปริมาณของแคลเซี่ยมในปัสสาวะ Cooke (1971) ศึกษาการกระจายของแคลเซี่ยมในไต 152 ราย และ Lassiter et al (1963) ศึกษาโดย micropuncture ของ renal tubule ภายหลังการฉีด radioisotope calcium ในหนู พบว่ามี calcium concentration gradient อยู่ใน medulla ทำให้มีความเข้มข้นของแคลเซี่ยมสูงที่ renal papilla ก่อให้เกิดก้อนหินปูนขึ้นในบริเวณนี้ และเป็นที่มาของการเกิดนิวในไต Pyrah (1961) อธิบายว่า อาจมีแคลเซี่ยมผ่านออกได้ทางไตในรูป calcium complex ซึ่ง tubule ไม่สามารถดูดซึมกลับได้ทำให้เกิด hypercalciuria Granberg et al (1975) พบว่าการปล่อยแคลเซี่ยมจากกระดูก เป็นเพราะการถูกกระตุ้นของ sympathetic ใน parathyroid เนื่องจากมี psycho-social stress

3. สารห้ามการเกิดนิ่ว (Inhibitting Substance)

สารที่ห้ามการรวมตัวของส่วนประกอบของนิวน่าจะมีในปัสสาวะอย่างแน่นอน และมีจำนวนมากกว่า 1 สาร ได้แก่

Magnesium : แมกนีเซี่ยมมีบทบาทสำคัญในการเป็น anticalcification ของbody fluid แมกนีเซี่ยมเป็น intracellular cation ที่สำคัญรองลงมาจากโปแตสเซี่ยม อัตราส่วน ECF Mg^{++}/ICF Mg^{++} มีค่าเท่ากับ 1/335 หน้าที่ของ ECF Mg^{++} เกี่ยวกับ neuromuscular excitibility เท่านั้นการเคลื่อนเข้าและออกจากเซลล์ของแมกนีเซี่ยมเหมือนกับโปแตสเซี่ยม ส่วนการเคลื่อนเข้าและออกจากกระดูกของแมกนีเซี่ยมเช่นเดียวกับแคลเซี่ยม กลไกที่ควบคุมระดับของแมกนีเซี่ยมในร่างกายยังไม่

ทราบแน่นอน แต่เข้าใจว่า aldosterone และ parathormone ควบคุมอยู่ Pathnadabutr (1978) พบว่าในอัตราปกติของแคลเซียม ปริมาณของแมกนีเซี่ยมในปัสสาวะของคนเป็นนิ่วไม่เพียงพอทำให้อัตราส่วนของแมกนีเซี่ยม /แคลเซี่ยม ในปัสสาวะของคนเป็นนิ่วต่ำกว่าคนปกติ Evan (1967) พบว่าในปัสสาวะของคนเป็นนิ่วมีปริมาณของแมกนีเซี่ยมลดลงแต่แคลเซี่ยมปกติ Takasaki (1972) กำหนดระดับ osmolarity ของปัสสาวะให้สูงพบว่าอัตราส่วนของ แมกนีเซี่ยม/แคลเซี่ยมในปัสสาวะของคนเป็นนิ่วต่ำกว่าในคนปกติ Elliot (1971,1972) พบว่าการเพิ่มปริมาณของแมกนีเซี่ยมในปัสสาวะในคนปกติ โดยการกินแมกนีเซี่ยม ไม่เพิ่มอำนาจการละลายของแคลเซี่ยมในปัสสาวะ Gershoff (1967) พบว่าในคนเป็นนิ่วถ้าให้กินแมกนีเซี่ยมอ๊อกไซด์ในขนาด 200 mg วันละ 3 ครั้ง ติดต่อกันเป็นเวลานานพอจะลดการเป็นนิ่วแบบอุบัติซ้ำได้ Bunce (1965) พบว่าต้องอาศัยปริมาณของฟอสเฟทสูงด้วยในการละลายแคลเซี่ยมในปัสสาวะ ข้อมูลที่ได้จากการศึกษาเหล่านี้ อธิบายได้ว่า การรักษาสมดุลย์ของแมกนีเซี่ยมกับแคลเซี่ยมเพื่อป้องกันการเกิดนิ่วนั้น ควบคุมโดย Homeostasis และอาศัยจากปริมาณของแมกนีเซี่ยมและแคลเซี่ยมที่มีอยู่ก่อนแล้วในร่างกาย ถ้ามีความผิดปกติของกลไกนี้ หรือมีการใช้ปริมาณของแมกนีเซี่ยมที่มีอยู่ภายใน (Endogenous source) จนถึงที่สุดแล้ว แมกนีเซี่ยมที่กินเข้าไป (exogenous source) จึงจะมีบทบาทในการป้องกันการเกิดนิ่ว

Small polypeptides :

Howard และ Thomas (1967) ร่วมกับนักวิจัยอีกหลายคนได้ใช้เวลานานถึง 10 ปี โดยศึกษาเป็นขั้นตอนติดต่อกัน จนในที่สุดพบว่าในปัสสาวะนอกจากแมกนีเซี่ยมแล้วยังมีสารอื่นที่มีคุณสมบัติป้องกันการเกิดนิ่ว และด้วยวิธี dialization และ ultrafiltration เขาสามารถกำหนดได้ก่อนว่าสารนี้มีลักษณะเป็นกรดสูงและมีน้ำหนักอณูต่ำ ต่อจากนั้นจึงใช้วิธี paper electrophoresis และ chromatography ค้นหาสารที่มีคุณสมบัติต่อต้านการเกิดหินปูนในกระดูกอ่อน และต่อต้านการตกผลึกหรือป้องกันการเกิดนิ่วในปัสสาวะ และพบว่าสารนี้คือ peptide B ของ amino acid กลุ่มหนึ่งได้แก่ aspartic acid, glutamic acid, serine, glycine, alamine, threonine และ cysteic acid มีน้ำหนักอณู 580 และ peptide C ของ amino acid กลุ่มเดียวกันมีน้ำหนักอณู 950 1 n mole ของ peptide B สามารถป้อง-

กันการตกผลึกได้ถึง 16,000 n mole ของแคลเซี่ยมในรูปของ hydroxyapatite จึงกล่าวได้ว่าpeptide B มีคุณภาพที่เหนือกว่า pyrophosphate ประมาณ 500 เท่าโดยเกณฑ์น้ำหนัก หรือ 1000 เท่าโดยเกณฑ์ molar และพิสูจน์ได้อย่างชัดแจ้งว่ากลไกในการป้องกันการตกผลึกของแคลเซี่ยมในปัสสาวะนี้ไม่ใช่ chelation และเชื่อว่าคนเป็นนิ่วก็เพราะในปัสสาวะขาด peptide เหล่านี้หรือมีอยู่ในรูปของ inactivator การศึกษาที่ต้องทำต่อไปคือการทราบที่มาและสรีรวิทยาของ peptide นี้ Rothshiid et al (1972) พบว่าอัลบูมินผลิตในร่างกายโดยเซลล์ของตับ (hepatocyte) ผลิตไม่เกิน 1/3 ของสมรรถนะทั้งหมดที่เซลล์ตับมีอยู่ ฉะนั้นในคนจึงไม่เกิด hyperalbuminemia ถ้าภาวะแวดล้อมมีอุณหภูมิสูงขึ้นกว่า 37° ซ. มีอิทธิพลต่อเซลล์ตับทำให้การผลิตอัลบูมินยิ่งน้อยลงกว่าเกณฑ์ 1/3 Pathnadabutr (1977) เชื่อว่าในอากาศที่ร้อนกว่า 37° ซ ทำให้ตับผลิตอัลบูมินได้น้อยลง อะมิโนแอซิดต่าง ๆ ที่เกิดในเส้นทางเมตาโบลิซึ่มของอัลบูมินย่อมลดลง เพบไทด์อณูต่ำที่จำเป็นต่อการป้องกันการเกิดนิ่วอาจลดลงด้วย ฉะนั้นคนผิวขาวที่เคยอยู่ในเขตหนาวเป็นนิ่วมากกว่าเมื่อมาอยู่ในเขตร้อน การเกิดนิ่วน่าจะอธิบายด้วยการลดลงของการผลิตอัลบูมินมากกว่าการที่ร่างกายขาดน้ำ (dehydration) ดังที่เคยเข้าใจกันมาก่อน เพราะคนเหล่านั้นสามารถดื่มน้ำได้เพียงพอกับความต้องการของร่างกายอยู่เสมอ การเป็นนิ่วจึงไม่น่าเกิดจากร่างกายขาดน้ำ

Mucopolysaccharides :

Foye et al (1976) ด้วยวิธี sulfate analysis และ electrophoresis สามารถสกัด mucopolysaccharide จากปัสสาวะของคนปกติและคนเป็นนิ่ว พบว่าระดับของ sulfation ในคนเป็นนิ่วสูงกว่าคนปกติ และเชื่อว่า sulfated mucopolysaccharide ทำให้เกิดภาวะไม่ละลายของเกลือแคลเซียมในปัสสาวะ เป็นปัจจัยของการเกิดนิ่วที่มีแคลเซียมเป็นส่วนประกอบ

Polymerization & depomerization :

Wexler (1963) อธิบายว่าการเกิดนิ่วเป็นผลสะท้อนของการแปรปรวนของเมตาบอลิซัมของร่างกายที่มีต่อปัสสาวะ อาจเกิดขึ้นได้ทั่วไปในเผ่าพันธุ์ของมนุษย์และสัตว์และไม่เชื่อว่าชนิดของน้ำและอาหารที่กินเข้าไปเป็นสาเหตุโดยตรง การเพิ่มสมรรถนะของ adrenocortical เมื่อต่อมไธมัสเสื่อมลง มีผลทางฮอร์โมนทำให้มี polymerization และ depomerization ของ ground substance ของไต และอธิบายว่าอันแรกเป็นฤทธิ์ของ deoxycor-

ticosteroid ส่วนอันหลังเป็นฤทธิ์ของ hydrocortisone และการเกิด depolymerization ของ ground substance ก่อให้เกิดการรวมตัวของหินปูนขึ้น เมื่อมีขนาดโตพอจะดัน basement membrane และ epithelium แล้วหลุดเข้ามาอยู่ในปัสสาวะทำให้เป็นจุดเริ่มต้นของการเกิดนิ่ว

Inorganic pyrophosphase : Fleisch (1962–1968) แยก pyrophosphate ออกจากปัสสาวะได้ และได้ศึกษาบทบาทของสารเคมีนี้ทั้งในแง่สาเหตุและการรักษานิ่ว พบว่า pyrophosphate หยุดยั้งการเป็นนิ่วโดยการไม่ให้ Amorphous phosphate เปลี่ยนเป็นผลึกของ hydroxyapatite และถึงแม้จะเกิดผลึกขึ้นแล้ว pyrophosphate ก็สามารถหยุดการเกิดผลึกใหม่ได้ กลไกของการป้องกันการเกิดนิ่วของ pyrophosphate คือการลด Crystalluria ของ calcium phosphate และ Calcium oxalate แต่ไม่สามารถลด Crystalluria ของ Magnesium ammonium phosphate และ Uric acid ได้ ปริมาณของ pyrophosphate ที่ป้องกันตกผลึกของเกลือ Calcium นี้ อยู่ในอัตราระหว่าง 10–100 m Mole/L มีข้อสังเกตอันหนึ่งที่ได้จากการศึกษานี้คือ ปัสสาวะจริงมีคุณสมบัติเหนือกว่าปัสสาวะเทียม ในการละลายเกลือ Calcium ได้มากกว่า โดยไม่ต้องขึ้นกับ pH ผลการศึกษาของ Thomas (1963) Dhamomitta (1967) Sutor (1969)....Chulkaratana (1971) Finlayson (1971) ล้วนแต่สนับสนุนว่า pyrophosphate เป็น inhibitor ด้วยเหตุผลเช่นเดียวกัน

Organic Acid : Shorr (1948), Henneman (1952) อธิบายว่าระดับของ Citric acid ในเลือดและปัสสาวะถูกควบคุมโดย Adreno corticoid และ Sex hormone Hodgkinson (1962) พบว่าระดับของ Citric acid ในปัสสาวะของผู้ชายต่ำกว่าในผู้หญิง Elliot (1971) พบว่าในปัสสาวะของคนเป็นนิ่วชนิด Calcium oxalate มี Citric acid และ hippuric acid ลดลง แต่ไม่พบความแตกต่างของ Citric acid ในปัสสาวะผู้ชายและผู้หญิงเนื่องจากจำนวนคนที่ใช้ศึกษามากกว่าของ Hodgkinson สองเท่า Howard et al (1972) นำเอาสารเคมี 12 ชนิดมารวมกันเป็นน้ำยา ให้มีสัดส่วนเท่ากับปัสสาวะและกำหนด pH เท่ากับ 6.5 พบว่าปัสสาวะที่ทำขึ้นเทียมนี้มีคุณสมบัติป้องกันการเกิดหินปูนในกระดูกอ่อนได้ เช่นเดียวกับปัสสาวะของคนปกติ และให้ความสำคัญของสารเคมี 4 อย่าง คือ Ca^{++}, citrate, Mg^{++} และ P ว่ามีบทบาทสำคัญในการป้องกันการเกิดนิ่ว และไม่น่าจะมีสารอื่นที่มีคุณสมบัติเช่นนี้อีกในปัสสาวะ กลไกที่ citric acid ป้องกันการเกิดนิ่วนั้น เข้าใจว่า

เป็นขบวนการของ Chelation คือการรวมตัวของ C–P–citrate เป็นรูปเชิงซ้อน (complex form) ที่ละลายอยู่ในปัสสาวะได้โดยไม่ตกผลึกหรือตะกอน

Amino Acid: Elliot (1965) เติม Sodium chloride ลงในน้ำยาของ Calcium Oxalate เพื่อให้มี ionic strength ต่างกัน พบว่ายังไม่มี amino acid ใดๆ มีอำนาจเพิ่มการละลายของ calcium oxalate ได้

Trace metals: คนเราได้รับ Trace metals ที่จำเป็นต่อชีวิตจากพืชและสัตว์ ที่มาของ Trace metals เหล่านี้อยู่ในดินทั้งสิ้น ภาวะ Trace metals ในดินมากหรือน้อยอาจเป็นการอธิบายภาวะทางภูมิศาสตร์ที่เรียกว่า "Stone delt" Elliot (1973) พบว่า iron และ Cadmium สูงในปัสสาวะของคนเป็นนิ่วนั้นเข้าใจว่าไม่มีส่วนร่วมในสาเหตุของการเกิดนิ่ว

4. สารอื่นในปัสสาวะที่ทำให้เกิดนิ่ว (The unusual substances in Urine enhance crytallization of the stone forming salt)

Chulkaratana (1971) พบว่า hydroxyproline ในปัสสาวะที่เกิดจากการกินเข้าไปทำให้ออกซาเลทสูงขึ้นและตกผลึกในปัสสาวะ Pathnadabutr (1977) อธิบายจากพื้นฐานความจริงว่า collagen fibre เป็นโปรตีนชนิดเดียวในร่างกายของสัตว์ที่เลี้ยงลูกด้วยน้ำนมที่มี hydroxyproline สูงถึง 14% เชื่อว่าผลสะท้อนจากการแปรปรวนที่ไม่ถึงขั้นเป็นโรค (physiologic range) ในเส้นทางเมตาโบลิซึมของเนื้อเยื่อนี้ ทำให้ hydroxyproline ถูกขับออกทางปัสสาวะเกิดการตกผลึกของแคลเซี่ยมออกซาเลทมีมากขึ้นเป็นที่มาของการเกิดนิ่ว Hirch (1906), Brosig et al (1972) พบว่ามีสารบางชนิดดูดซึมในลำไส้และขับออกได้ทางปัสสาวะโดยไม่เปลี่ยนแปลงโครงสร้าง สารนี้มีขนาด 20–100 μ ได้แก่ผงแป้ง ผลึกแคลเซี่ยมออกซาเลทและผง PVC เรียกขบวนการนี้ว่า persorption เป็นจุดเริ่มต้นของก้อนนิ่ว Boyce (1971) พบว่านิ่วในคนเป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่ มี matrix เป็นสารชนิดเดียวกับ alkaline secretion ของลำไส้ใหญ่

5. ภาวะเฉพาะซึ่งอำนวยต่อการตกผลึก (Crystallizer, Flow–Rate, Temperature and pH)

โดยทั่วไปน้ำยาของสารที่เป็น electrovalent จะคงความเป็น ion ทั้งในสภาพของสารละลายและผลึก แต่แตกต่างกันใน hypersaturation iron จะปะปนกันอยู่ไม่เป็นระเบียบมีระยะและการทำมุมไม่แน่นอนและไม่สม่ำเสมอ

กัน ส่วน crystallization ผลึกจะมี ion ที่เรียงรายกันอยู่อย่างเป็นระเบียบสม่ำเสมอ และมีระยะและการทำมุมที่แน่นอน ปัสสาวะของคนเป็น hypersaturation ย่อมมีภาวะทั้งสองนี้อยู่ เพราะฉะนั้นการอธิบายว่า crystal เป็นที่มาของการเกิดนิ่วน่าจะถูกต้องที่แห่งหนึ่งในทางเดินปัสสาวะอำนวยให้เกิด crystal เรียกว่า crystallizer และที่สำคัญที่สุดคือ crystallizer นี้อาศัย flow-rate, temperature และ pH เป็นปัจจัยสำคัญ เมื่อเกิดผลึกขึ้นแล้ว Lonsdale (1968) camber et al, (1972) และ Foye et al, (1976) เชื่อว่า epitaxy เป็นปัจจัยต่อมาในการเติบโตของนิ่ว ได้แก่การที่ผลึกประกบตัวกันเข้า ทำให้มีขนาดโตขึ้นจนกลายเป็นนิ่วในที่สุด

Lonsdale (1968) กล่าวโดยสถิติว่าครึ่งหนึ่งของนิ่วในโลกนี้เป็นแคลเซี่ยมอ๊อกซาเลท King jr. (1967) สรุปจากเอกสารการค้นคว้าการเกิดนิ่วจำนวน 144 เรื่องมีความเห็นว่า crystalluria พบในคนปกติทุกคนแต่มีคนเป็นส่วนน้อยเท่านั้นที่เป็นนิ่วจากเหตุผลทั้งสองข้อนี้ทำให้การค้นพบจุดเริ่มต้นของผลึกแคลเซี่ยมอ๊อกซาเลทอาจเป็นการอธิบายการเกิดนิ่วทั้งหมดที่มีโครงสร้างแบบเดียวกัน

Boyce (1968) ศึกษา ultrastructure ของนิ่ว และไตของคนเป็นนิ่วโดย electron microscope ทั้งวิธีพื้นฐานและ Scanning พบว่าแกนกลางของนิ่วเป็น "fibrous matrix" มีมีลักษณะตกผลึกได้ (crystallizable) มีผลึกของ mono & dihydrate ของแคลเซี่ยมอ๊อกซาเลทเกาะอยู่โดยรอบ พบที่เซลล์ของเยื่อบุตั้งแต่ proximal tubule ลงมา จึงเรียกว่า "intranephrongenic calculosis" และในบางแห่งพบ "intranephrongenic calcification" อยู่ใน Mytochondria ของเซลล์แล้วแตกออกลงสู่ tubule พบเฉพาะในคนปกติและคนเป็นนิ่วที่ปัสสาวะไม่ติดเชื้อ ส่วนใน staghorn stone กลับไม่พบ intranephrongenic calcification ทั้งนี้เพราะ hydroxyapatite ตกผลึกภายใน renal pelvis ที่มีปัสสาวะติดเชื้อแล้ว Vermuelen (1967) ทำให้เกิดนิ่วในหนูโดยกิน oxamide[1] เรียกอนุภาคซึ่งเป็นจุดเริ่มต้นของการเกิดนิ่วว่า "Embryo or primodium" พบบริเวณ renal papilla มีลักษณะเป็นกลุ่มก้อนของผลึกแคลเซี่ยมอ๊อกซาเลท โดยอธิบายว่าเมื่อ hypersaturation ของแคลเซี่ยมอ๊อกซาเลทถึงจุดสุดยอด ประกอบกับมี pH ที่เหมาะสมทำให้แคลเซี่ยมอ๊อกซาเลทจับกันเป็นผลึก เนื่องจากอยู่ในท่อเล็กมากถึงอุดตันเร็ว ทำให้มีการคั่งจนผลึกมีขนาดโตขึ้นและในที่สุดจะหลุดลงมากลายเป็นนิ่วในทางเดินปัสสาวะ

(1) the diamide of oxalic acid

เขาเชื่อว่าการเกิดนิ่วทั้งในระยะเริ่มต้นและในระยะต่อมาเป็นผลของการเปลี่ยนแปลงทาง physico-chemical และ biochemical ของปัสสาวะ ข้อสันนิษฐานดังกล่าวนี้น่าจะอยู่บนพื้นฐานหรือเป็นที่มาของ Randall's plaques และ Carr' bodies ที่รู้จักกันดีมานานแล้ว

Chamber et al (1972) ศึกษาโดย electron probe analyser ซึ่งถือว่าเป็นวิธีการตรวจหาผลึกของแคลเซี่ยมอ๊อกซาเลทที่ไวที่สุดเขาเรียกส่วนเล็กที่สุดของนิ่วที่ตรวจว่า "nucleus" ประกอบด้วย ผลึกของแคลเซี่ยมอ๊อกซาเลทเป็นส่วนใหญ่บางชั้นอาจมีแคลเซี่ยมฟอสเฟทปนอยู่บ้าง และพบว่า hypercalciuria ถ้าร่วมกับ hyperoxaluria ทำให้เกิดนิ่วพวกแคลเซี่ยมอ๊อกซาเลท แต่ถ้าเกิดในปัสสาวะที่เป็นด่างจะเกิดนิ่วพวกแคลเซี่ยมฟอสเฟท Robertson et al (1969) พบว่าความแตกต่างของ crystalluria ในปัสสาวะคนปกติและคนเป็นนิ่วอยู่ที่ขนาดและปริมาณไม่ใช่จำนวนของผลึก ผลึกรูปแปดเหลี่ยมของแคลเซี่ยมอ๊อกซาเลทในคนปกติมีขนาด 3–4 μ ในคนเป็นนิ่ว 10–12 μ และในคนเป็นนิ่วยังพบ polycrystallins ขนาด 200 μ ซึ่งจะไม่พบเลยในปัสสาวะของคนปกติในมาตรการเดียวกันถ้าให้คนปกติและคนเป็นนิ่วกินโซเดียมอ๊อกซาเลทถึงแม้ว่าความเข้มข้นของอ๊อกซาเลทในปัสสาวะสูงขึ้นทั้งในคนปกติและคนเป็นนิ่ว แต่ crystalluria ของแคลเซี่ยมอ๊อกซาเลทเพิ่มในคนเป็นนิ่ว และลดลงในคนปกติ อธิบายว่าเป็นเพราะ flow-rate ในคนปกติเพิ่มขึ้น[2] และการศึกษานี้พบเช่นเดียวกับของ chamber คือปัสสาวะที่มี pH มากกว่า 6.2 เกิดผลึกของแคลเซี่ยมฟอสเฟท และต่ำกว่า 6.2 เกิดผลึกของแคลเซี่ยมอ๊อกซาเลท Sutor (1969) ทดลองการตกผลึกของแคลเซี่ยมอ๊อกซาเลท ในน้ำยาต่าง ๆ พบว่าละลายทั้งในภาวะกรด และด่าง แต่ถ้าผลึกเกิดขึ้นใน pH[3] ระดับหนึ่งแล้วการเพิ่ม pH ทำให้การตกผลึกช้าลง แต่เมื่อเติม dyestuft ลงในน้ำยาเหล่านี้จะลดการตกผลึกลงมาก และพบอีกว่า ผลึกที่เกิดใน lower hypersaturation ใช้เวลานานกว่า high hypersaturation

ทฤษฎีของ Finlayson (1972) กล่าวไว้ว่า crystallizer ในทางเดินปัสสาวะแห่งแรกอยู่ที่ Duct of Bellini แห่งที่ 2 อยู่ที่ renal pelvis ถ้า flow-rate ใน duct Bellini ช้าลงพอจะทำให้ hypersaturation เกิดการตกผลึก

(2) creatinine concentration ลดลงในคนปกติเท่านั้น
(3) pH 6.5 เท่ากับ pH ส่วนใหญ่ของปัสสาวะ 24 ชั่วโมง

ด้วยอัตรา 0.79 / min. ผลึกของแคลเซี่ยมอ๊อกซาเลทจะมีขนาด 200 μ ภายในเวลา 3.3 ชั่วโมงผลึกนี้เมื่อหลุดลงมาใน renal pelvis จะใช้เวลา 4 วันจึงกลายเป็นนิ่วที่มีขนาดโตพอจนตาเปล่ามองเห็นได้ ถ้ามีพยาธิสภาพอื่นใน renal prelvis ด้วย จะทำให้นิ่วโตเร็วกว่านี้ เมื่อประมวลการพบผลึกดังกล่าวมาแล้วรวมทั้งในการทดลองและในคน เข้ากับทฤษฎีนี้ทำให้ทราบว่าอะไรทำให้เกิดนิ่ว และที่ยังไม่ทราบคือ นิ่วเกิดขึ้นได้อย่างไร และในบรรดาการทดลองที่ทำให้ตกผลึก หรือเกิดหินปูน ที่ทำขึ้นนอกร่างกายจะต้องปรับอุณหภูมิเท่ากับ 37° ซ เพราะเกณฑ์อุณหภูมิที่ส่งเสริมการตกผลึกและการเกิดหินปูน จึงกล่าวได้ว่าอุณหภูมิปกติของร่างกายมนุษย์เป็นเกณฑ์พอดีการเกิดนิ่วทุกชนิด