

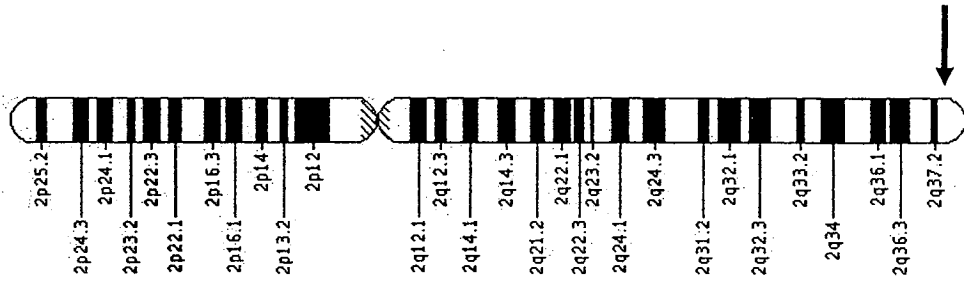
บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

สาเหตุการเกิดโรค PH1

โรค PH1 เป็นโรคทางพันธุกรรมที่เกิดจากความผิดปกติจากการทำงานของเอนไซม์ AGT ซึ่งผลิตจากยีน AGXT ที่ผิดปกติไป โดยปกติยีน AGXT อยู่บนโครโมโซมแท่งที่ 2 ตำแหน่ง 2q37.3 แสดงในภาพที่ 2 ประกอบด้วย 11 เอ็กซอน มีขนาด 10 กิโลเบส (Purdue *et al.*, 1991) ยีน AGXT แบ่งเป็น 2 แอลลีล คือ แอลลีลหลัก (major allele) และแอลลีลรอง (minor allele) โดยที่แอลลีลรองต่างจากแอลลีลหลัก 3 ตำแหน่ง คือ c.32C>T (p.Pro11Leu) ในเอ็กซอน 1 c.1020A>G (p.Ile340Met) ในเอ็กซอน 10 และ 74 bp duplication ในอินทรอน 1 (Purdue *et al.*, 1990) ความถี่ของแอลลีลรองที่พบในประชากรโลกมีการกระจายตัวต่างกัน ตัวอย่างเช่น ในแถบยุโรปและอเมริกาเหนือมีความถี่ประมาณ 15 - 20% แต่จะเพิ่มสูงขึ้นเป็น 28% ในประชากรเผ่าซามิ (Saami) ซึ่งอยู่ทางตอนเหนือของสวีเดน และลดลงเหลือเพียง 2 - 3% ในประชากรแถบเอเชียอาทิเช่น อินเดีย จีน และญี่ปุ่น (Caldwell *et al.*, 2004) อย่างไรก็ตามพอลิมอร์ฟิซึมแบบ p.Ile340Met และ 74 bp duplication ไม่มีผลต่อการแสดงออก ในขณะที่พอลิมอร์ฟิซึมแบบ p.Pro11Leu มีผลต่อการแสดงออกของเอนไซม์ AGT ดังนี้ (Lumb and Danpure, 2000)

1. ลดความเสถียรของเอนไซม์ AGT ทำให้การจับตัวกันเองของ 2 หน่วยย่อย (dimerization) ลดลง โดยเฉพาะในสถานะที่มีอุณหภูมิสูง การที่หน่วยย่อยของเอนไซม์ AGT อยู่เดี่ยว ๆ และไม่เกิดการจับกันเอง (dimerize) จะทำให้ถูกทำลายโดยเอนไซม์ย่อยโปรตีนได้ง่าย
2. ลดความสามารถในการทำงานของเอนไซม์ AGT โดยทำให้กระบวนการเร่งปฏิกิริยาทางเคมีในการสลายไกลอออกซาเลทเกิดได้น้อยลง .
3. ทำให้เอนไซม์ AGT ประมาณ 5% เปลี่ยนตำแหน่งเป้าหมาย จากปกติส่งไปยังเพอร์ออกซิโซมเปลี่ยนเป็นไมโทคอนเดรีย เนื่องจากการเปลี่ยน proline เป็น leucine ทำให้เกิด mitochondrial targeting sequence (MTS) ที่แรงขึ้น
4. ส่งผลต่อการแสดงออกของเอนไซม์ AGT ร่วมกับการกลายพันธุ์ชนิดต่างๆ ที่พบใน PH1 โดยมักเกี่ยวข้องกับความสามารถในการเร่งปฏิกิริยาของเอนไซม์หรือลดความเสถียรของเอนไซม์ลง

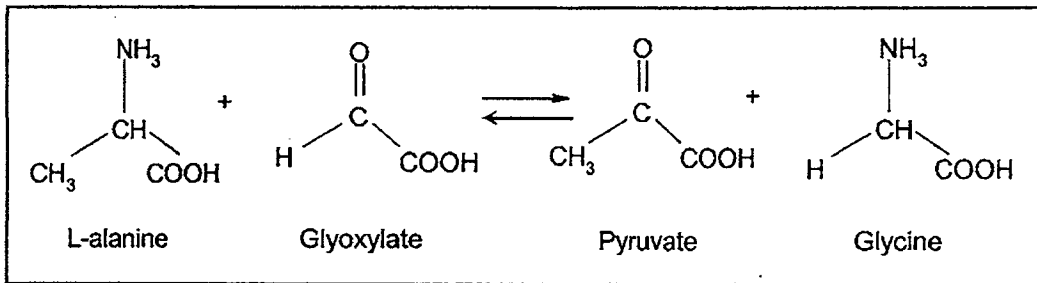


ภาพที่ 2 ตำแหน่งของยีน AGXT (ลูกศรชี้) บนโครโมโซมหมายเลข 2

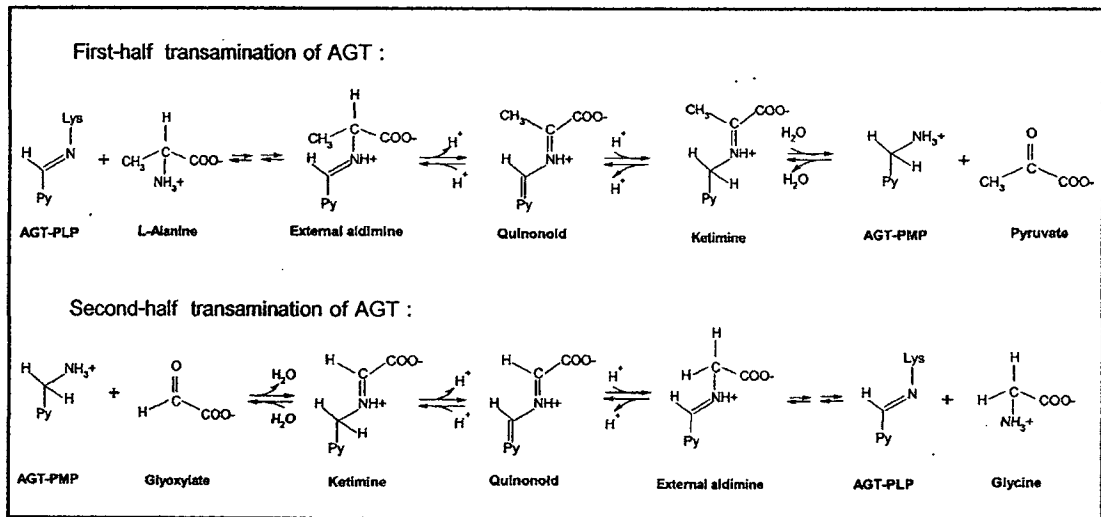
(<http://ghr.nlm.nih.gov/chromosome/2>)

กลไกการทำงานของเอนไซม์ AGT

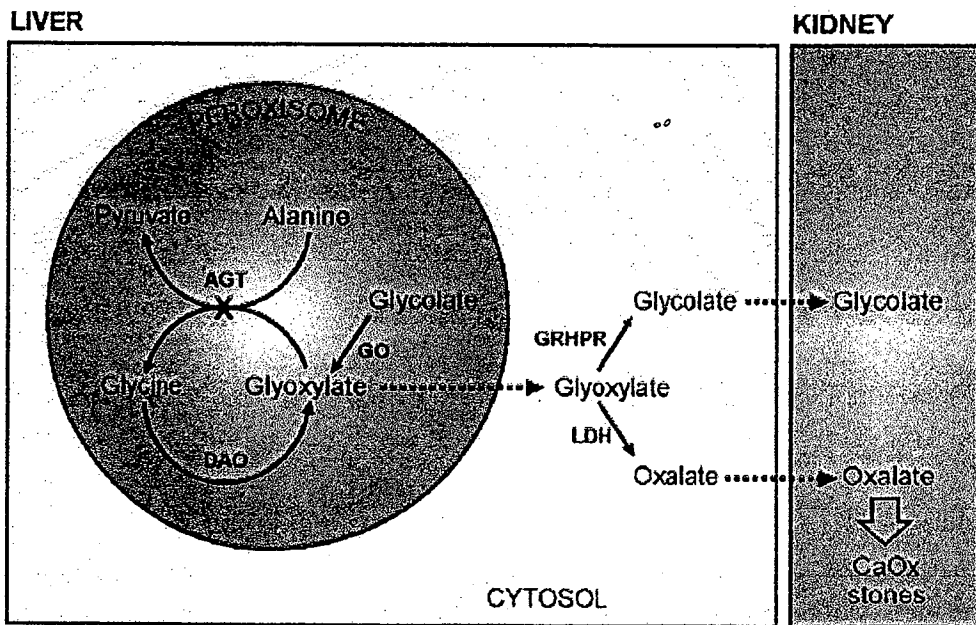
เอนไซม์ AGT ในมนุษย์ทำงานเฉพาะในเพอร์อกซิโซมของเซลล์ตับเท่านั้น จากภาพที่ 3 แสดงให้เห็นถึงกระบวนการทำงานของเอนไซม์ AGT ซึ่งโดยปกติจะทำหน้าที่เปลี่ยนอะลานีน เป็น ไพรูเวท และเปลี่ยนไกลออกซิลเลทให้เป็นไกลซีน จะเห็นว่าการทำงานของเอนไซม์ชนิดนี้ต้องใช้สารตั้งต้น 2 ชนิด ปฏิกริยาจึงจะเกิดขึ้นได้ ในความเป็นจริงนั้นปฏิกริยานี้มีจุดประสงค์เพื่อกำจัด ไกลออกซิลเลทซึ่งเป็นสารที่เป็นพิษต่อเซลล์ แต่ต้องมีการใช้อะลานีนเข้ามาช่วยในปฏิกริยาจึงจะทำให้เอนไซม์ AGT ทำงานได้อย่างสมบูรณ์ ดังนั้นปฏิกริยานี้ประกอบด้วย 2 ขั้นตอนย่อย ดังภาพที่ 4 โดยขั้นตอนย่อยแรกจะเป็นปฏิกริยาการเปลี่ยนอะลานีน (L-alanine) เป็นไพรูเวท (pyruvate) โดยใช้ตัวเร่งปฏิกริยา คือ AGT-PLP ซึ่งเป็นเอนไซม์ AGT ที่มี pyridoxal 5'-phosphate (PLP) เป็นโคแฟกเตอร์ และส่งผลให้ AGT-PLP เปลี่ยนเป็น AGT-PMP ซึ่งก็คือเอนไซม์ AGT ตัวเดิมแต่เปลี่ยนโคแฟกเตอร์เป็น pyridoxamine 5'-phosphate (PMP) เพื่อให้เหมาะสมสำหรับการเร่งปฏิกริยาในขั้นตอนย่อยที่ 2 ซึ่งจะเปลี่ยนไกลออกซิลเลท (glyoxylate) เป็นไกลซีน (glycine) ส่วน AGT-PMP ก็จะถูกเปลี่ยนกลับมาเป็น AGT-PLP ตามเดิม เพื่อวนกลับมาเร่งปฏิกริยาในขั้นตอนย่อยแรกต่อไป (Cellini *et al.*, 2007) แต่ถ้าหากเอนไซม์ AGT เกิดการกลายพันธุ์ จะส่งผลให้กระบวนการทำงานของเอนไซม์ AGT ผิดปกติตามไปด้วย ดังภาพที่ 5 จะเห็นว่าไกลออกซิลเลทไม่สามารถถูกเปลี่ยนเป็นไกลซีนได้ตามปกติ จึงทำให้ไกลออกซิลเลทในเพอร์อกซิโซมถูกส่งออกมาที่ไซโทพลาสซึม หลังจากนั้นจะถูกเปลี่ยนเป็นออกซาเลท (oxalate) โดยเอนไซม์แลคเตท ดีไฮโดรจีเนส (lactate dehydrogenase; LDH) ออกซาเลทที่เกิดขึ้นจะถูกกำจัดออกไปที่ไต แล้วเกิดการตกผลึกในรูปแคลเซียมออกซาเลท (CaOx stones) ทำให้เป็นนิ่วที่ไต และเกิดอาการไตวายในที่สุด (Danpure *et al.*, 2001)



ภาพที่ 3 ปฏิกิริยาทางเคมีที่ใช้เอนไซม์ AGT เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา (Cellini *et al.*, 2007)



ภาพที่ 4 กลไกการทำงานของเอนไซม์ AGT (Cellini *et al.*, 2007)

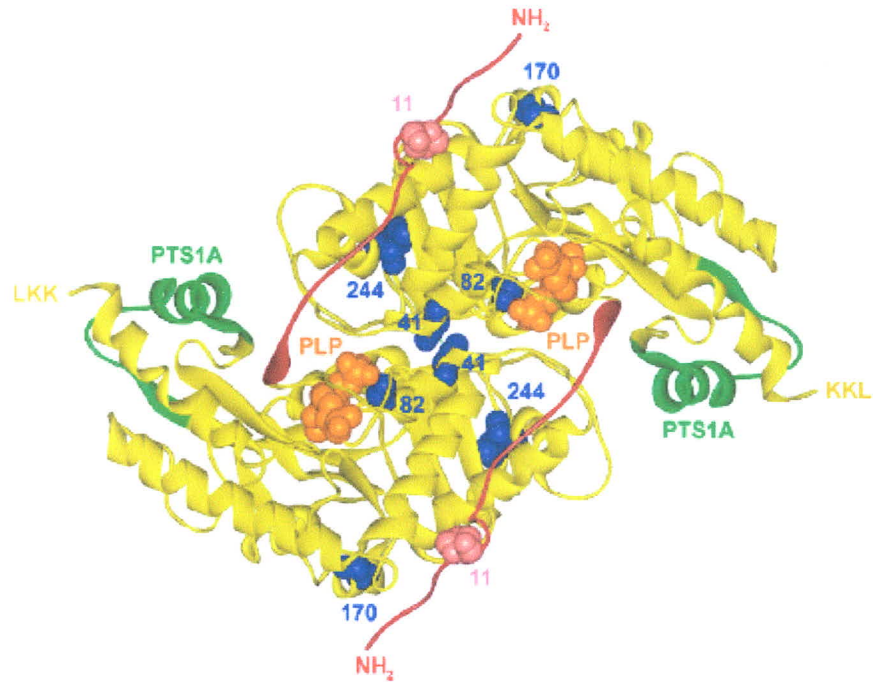


ภาพที่ 5 กระบวนการทำงานของเอนไซม์ AGT ที่ผิดปกติซึ่งส่งผลให้เกิดโรค PH1 (Danpure, 2006)

โครงสร้างของเอนไซม์ AGT

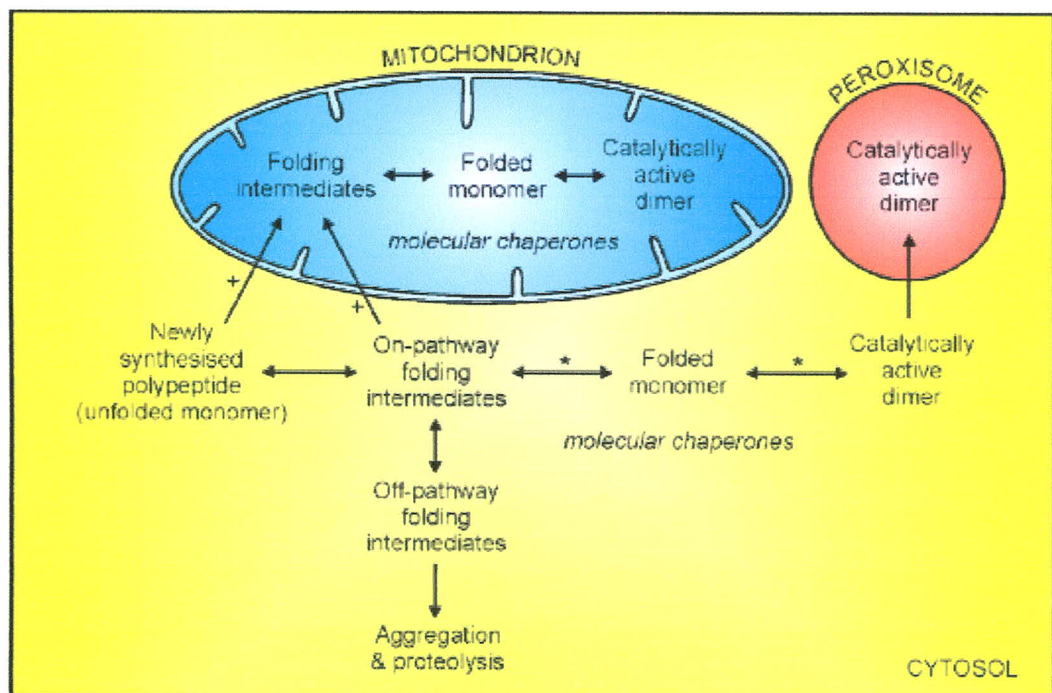
เอนไซม์ AGT ประกอบด้วยการจับตัวกันของสายพอลิเพปไทด์ 2 หน่วยย่อยที่เหมือนกัน (homodimeric protein) แต่ละหน่วยมีกรดอะมิโน 392 ตัว และมีขนาด 43 กิโลดาลตัน (Takada *et al.*, 1990) แบ่งเป็น 3 โดเมน คือ

1. โดเมนปลายด้านอะมิโน (ภาพที่ 6 บริเวณสีแดง) มีกรดอะมิโน 20 ตัว เป็นส่วนที่มีผลต่อการจับตัวกันของ 2 หน่วยย่อย (dimerization) (Zhang *et al.*, 2003) โดยที่การจับตัวกันนี้มีความสำคัญมากต่อความสามารถในการทำงานของเอนไซม์ AGT หากหน่วยย่อยแต่ละหน่วยไม่สามารถจับกันได้จะเกิดความไม่เสถียรและนำไปสู่การรวมตัวเป็นกลุ่มก้อนหรือถูกย่อยสลายได้อย่างรวดเร็ว ทำให้เอนไซม์ AGT ไม่สามารถทำงานได้ตามปกติ (Danpure *et al.*, 1993) ดังนั้นหากโดเมนส่วนนี้มีความผิดปกติก็จะส่งผลกระทบต่อการทำงานของเอนไซม์ที่ผิดปกติด้วย นอกจากนี้การเปลี่ยนกรดอะมิโนในตำแหน่งที่ 11 (ภาพที่ 6 ตำแหน่งสีชมพู) จาก proline เป็น leucine ที่พบในพอลิมอร์ฟิซึม แบบ p.Pro11Leu นั้นสามารถทำให้เกิด mitochondrial targeting sequence (MTS) ซึ่งเป็นสัญญาณสำคัญที่นำเอนไซม์ AGT ไปสู่มิตochondria ส่งผลให้เอนไซม์ AGT ประมาณ 5% เปลี่ยนตำแหน่งเป้าหมาย จากปกติส่งไปยัง เพอร์อกซิโซมเปลี่ยนเป็นไมโทคอนเดรีย (Purdue *et al.*, 1990)
2. โดเมนที่อยู่ตรงกลางซึ่งมีขนาดใหญ่ (ภาพที่ 6 บริเวณสีเหลือง) มีกรดอะมิโน 260 ตัว เป็นบริเวณ active site และบริเวณที่สัมผัสกันของ 2 หน่วยย่อย นอกจากนี้กรดอะมิโนในตำแหน่งที่ 209 (ภาพที่ 6 ตำแหน่งสีส้ม) คือ Lysine ยังเป็นตำแหน่งที่มีความสำคัญมาก เนื่องจากเป็นบริเวณจับกับโคแฟกเตอร์ของเอนไซม์ AGT คือ Pyridoxal 5'-Phosphate (PLP) หากเกิดความผิดปกติขึ้นในบริเวณนี้จน PLP ไม่สามารถเข้ามาจับได้จะทำให้เอนไซม์ AGT ไม่สามารถทำงานได้ (Coulter-Mackie, Lian and Wong, 2005)
3. โดเมนปลายด้านคาร์บอกซี (ภาพที่ 6 บริเวณสีเขียว) มีกรดอะมิโน 110 ตัว มี peroxisomal targeting sequence (PTS) อยู่ส่วนปลาย มีลำดับจำเพาะเป็นกรดอะมิโน 3 ตัว คือ KKL (Lysine-Lysine-Leucine) เป็นสัญญาณสำคัญที่นำเอนไซม์ AGT ไปยังเพอร์อกซิโซม (Motley *et al.*, 1995)



ภาพที่ 6 โครงสร้างของเอนไซม์ AGT (Zhang *et al.*, 2003)

กลไกการส่งเอนไซม์ AGT สู่ตำแหน่งเป้าหมาย



ภาพที่ 7 กลไกการส่งเอนไซม์ AGT สู่ตำแหน่งเป้าหมาย (Danpure, 2006)

เอนไซม์ AGT มีกระบวนการจัดส่งอย่างเป็นระบบ ดังแสดงในภาพที่ 7 โดยหลังจากพอลิเพปไทด์ของแต่ละหน่วยย่อยของเอนไซม์ AGT ถูกสังเคราะห์ขึ้นด้วยกระบวนการแปลรหัส (translation) ที่ไรโบโซมในไซโทพลาสซึมเสร็จแล้ว จะเกิดการกระบวนการ folding ของสายพอลิเพปไทด์แต่ละสาย หากกระบวนการ folding ไม่เกิดขึ้นจะทำให้พอลิเพปไทด์แต่ละสายจับตัวรวมกันตักตะกอน แล้วถูกย่อยสลายไปในที่สุด โดยปกติกระบวนการ folding จะต้องผ่านช่วง intermediates ซึ่งท้ายสุดก็จะสามารถ folding ได้สำเร็จ หน่วยย่อยแต่ละหน่วยก็จะมาจับกันเป็น dimer ในไซโทพลาสซึม หลังจากนั้น dimer หรือเอนไซม์ AGT ที่พร้อมทำงานจะถูกส่งเข้าไปยังเพอร์ออกซิโซม แต่ถ้าหากผ่านช่วง intermediates มาแล้วแต่ท้ายที่สุดเกิดการ folding ไม่สำเร็จ ก็จะทำให้กลุ่มของพอลิเพปไทด์ในช่วง intermediates ถูกส่งเข้าไปยังไมโทคอนเดรียแทน แล้วจึงเกิดการ folding จนสำเร็จ หลังจากนั้นหน่วยย่อยแต่ละหน่วยจึงมาจับกัน (dimerization) กลายเป็นเอนไซม์ AGT ที่พร้อมทำงานภายในไมโทคอนเดรีย จะเห็นได้ว่าหากกระบวนการ folding ในไซโทพลาสซึมไม่เกิดก็จะทำให้เอนไซม์ถูกย่อยสลายไป แต่ถ้าเกิดแล้วไม่สำเร็จก็จะทำให้เอนไซม์ถูกส่งเข้าไปยังไมโทคอนเดรียแทน ส่งผลให้เอนไซม์ AGT ที่จะเข้าไปทำงานภายในเพอร์ออกซิโซมลดน้อยลง จึงเกิดการสะสมของสารพวกออกซิเลทมากขึ้น เนื่องจากขาดเอนไซม์ AGT เข้าไปสลายไกลออกซิเลท ดังนั้นหากมีการกลายพันธุ์ของยีน AGXT ซึ่งส่งผลกระทบต่อกระบวนการ folding ของพอลิเพปไทด์ ก็จะทำให้การส่งเอนไซม์ไปยังเพอร์ออกซิโซมเกิดความผิดปกติด้วย

ตัวอย่างการกลายพันธุ์ที่พบในยีน AGXT

ในปัจจุบันมีรายงานการกลายพันธุ์ของยีน AGXT ประมาณ 146 ชนิด ซึ่งพบว่าประมาณ 57% ของการกลายพันธุ์ที่เกิดจากการแทนที่ของเบสเพียงหนึ่งตำแหน่ง แล้วส่งผลกระทบต่อการเปลี่ยนแปลงในระดับโปรตีน หรือที่เรียกว่า missense mutation นั้นมีผลต่อการแสดงออกของยีน (Williams *et al.*, 2009) โดยส่วนใหญ่จะส่งผลร่วมกับพอลิมอร์ฟิซึมแบบ p.Pro11Leu ที่พบในแอลลีลรอง ทำให้ระดับความผิดปกติในการทำงานของเอนไซม์ AGT มีมากขึ้น ซึ่งการกลายพันธุ์แบบต่าง ๆ ที่พบในยีน AGXT และมักพบได้บ่อย ดังแสดงในภาพที่ 8 มีดังนี้

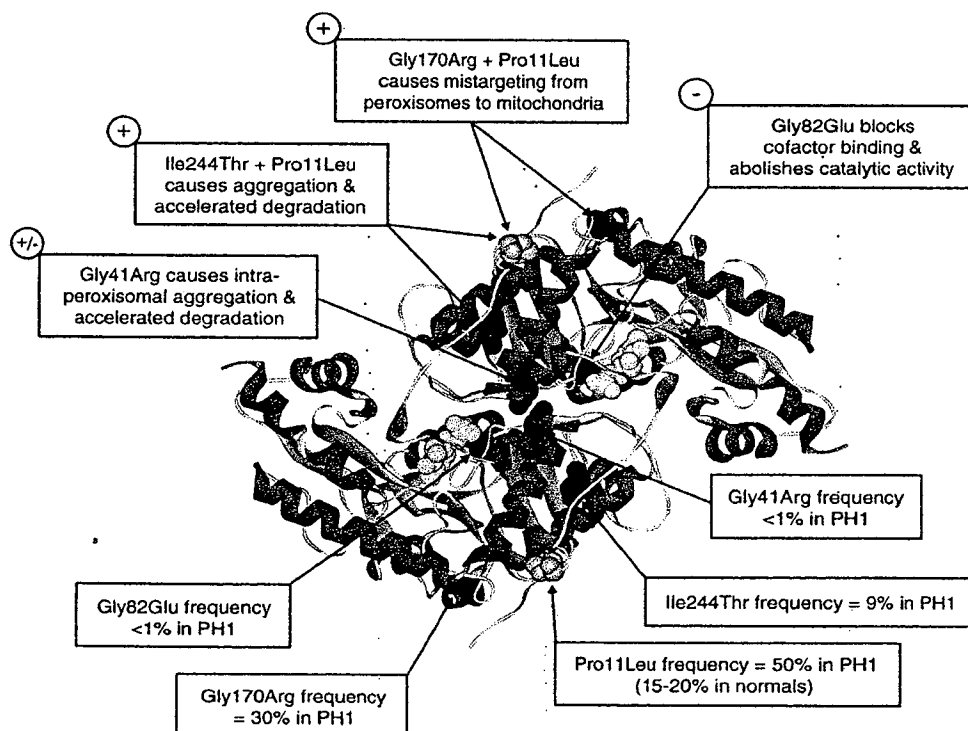
1. การกลายพันธุ์แบบ p.Gly82Gln (Purdue *et al.*, 1992)

เป็นการกลายพันธุ์ที่มักพบร่วมกับแอลลีลหลัก ส่งผลให้เอนไซม์ AGT สูญเสียความสามารถในการเร่งปฏิกิริยา โดยไม่เกี่ยวข้องกับเรื่องความเสถียรของเอนไซม์, การจับกันของ 2 หน่วยย่อยหรือการส่งผิดเป้าหมายแต่อย่างใด สาเหตุเกิดจากการเปลี่ยนกรดอะมิโนในตำแหน่งที่ 82 (ภาพที่ 6 ตำแหน่งสีน้ำเงิน) ที่อยู่ใกล้กับกรดอะมิโนตำแหน่งที่ 209 ซึ่งเป็นบริเวณจับของ PLP ที่ทำหน้าที่เป็นโคแฟกเตอร์ของเอนไซม์ AGT โดยการเปลี่ยนจาก glycine เป็น glutamate

นั้นส่งผลให้รูปร่างบริเวณนั้นเกิดการเปลี่ยนแปลง จึงทำให้ PLP ไม่สามารถเข้ามาจับได้ตามปกติ ด้วยเหตุนี้เอนไซม์ AGT ที่มีกลายพันธุ์แบบนี้จึงไม่สามารถทำงานได้

2. การกลายพันธุ์แบบ p.Gly41Arg (Danpure *et al.* 1993)

เป็นการกลายพันธุ์ที่มักพบร่วมได้ทั้งกับแอลลีลหลักและแอลลีลรอง แต่การแสดงผลออกร่วมกับแอลลีลรอง คือ พอลิมอร์ฟิซึม แบบ p.Pro11Leu จะมีระดับความรุนแรงของโรคมากกว่าซึ่งส่งผลให้เอนไซม์ AGT ที่กลายพันธุ์แบบนี้เกิดความไม่เสถียร เนื่องจากหน่วยย่อยทั้ง 2 หน่วยไม่สามารถจับกันได้ สาเหตุเกิดจากการเปลี่ยนกรดอะมิโนในตำแหน่งที่ 41 (ภาพที่ 6 ตำแหน่งสีน้ำเงิน) ซึ่งอยู่ในโดเมนส่วนกลางและเป็นส่วนสำคัญของการจับกันของ 2 หน่วยย่อย โดยธรรมชาติ glycine เป็นกรดอะมิโนที่มีขนาดเล็กสุด ดังนั้นการเปลี่ยนจาก glycine เป็น arginine ทำให้กรดอะมิโนในตำแหน่งที่ 41 มีขนาดใหญ่ขึ้น แต่ช่องว่างสำหรับการจับกันมีขนาดจำกัดเหมาะสำหรับ glycine เท่านั้น เป็นผลให้หน่วยย่อยทั้ง 2 หน่วยของเอนไซม์ AGT ไม่สามารถจับกันได้ ด้วยเหตุนี้เองการกลายพันธุ์แบบนี้จึงส่งผลให้พบเอนไซม์ AGT ในผู้ป่วยได้น้อย เนื่องจากโดนย่อยสลายไปอย่างรวดเร็ว



ภาพที่ 8 ตำแหน่งในโครงสร้างของเอนไซม์ AGT ที่มักพบการกลายพันธุ์ (Danpure, 2005)

3. การกลายพันธุ์แบบ p.Ile244Thr (Santana *et al.*, 2003)

เป็นการกลายพันธุ์ที่ทำให้กรดอะมิโนในตำแหน่งที่ 224 เปลี่ยนจาก Isoleucine (Ile) เป็น Threonine (Thr) มักพบบ่อยเป็นอันดับสอง โดยพบประมาณ 6 – 9% จากผู้ป่วยโรค PH1 ที่ตรวจพบ แต่ในบางภูมิภาคของประเทศสเปนพบการกลายพันธุ์ชนิดนี้สูงกว่าปกติ ส่งผลให้ เอนไซม์ AGT ที่กลายพันธุ์แบบนี้เกิดความไม่เสถียรจึงโดนย่อยสลายไปอย่างรวดเร็ว

4. การกลายพันธุ์แบบ p.Gly170Arg (Danpure *et al.*, 1989)

เป็นการกลายพันธุ์ที่พบบ่อยที่สุดในผู้ป่วยโรค PH1 (Purdue *et al.*, 1990) โดยพบประมาณ 15 – 35% เป็นการกลายพันธุ์ที่ทำให้กรดอะมิโนในตำแหน่งที่ 170 เปลี่ยนจาก glycine (Gly) เป็น arginine (Arg) มักพบร่วมกับแอลลีลรอง โดยเฉพาะพอลิมอร์ฟิซึมแบบ p.Pro11Leu ซึ่งทำให้เกิดสัญญาณ MTS อย่างอ่อน ประกอบกับการกลายพันธุ์แบบ p.Gly170Arg ยิ่งส่งผลให้สัญญาณ MTS แรงมากขึ้น (Lumb, Drake and Danpure, 1999) ทำให้เอนไซม์ AGT ที่เกิดกลายพันธุ์ชนิดนี้ 90 – 95% เปลี่ยนตำแหน่งเป้าหมายจากเพอร์ออกซิไซมเป็นไมโทคอนเดรีย

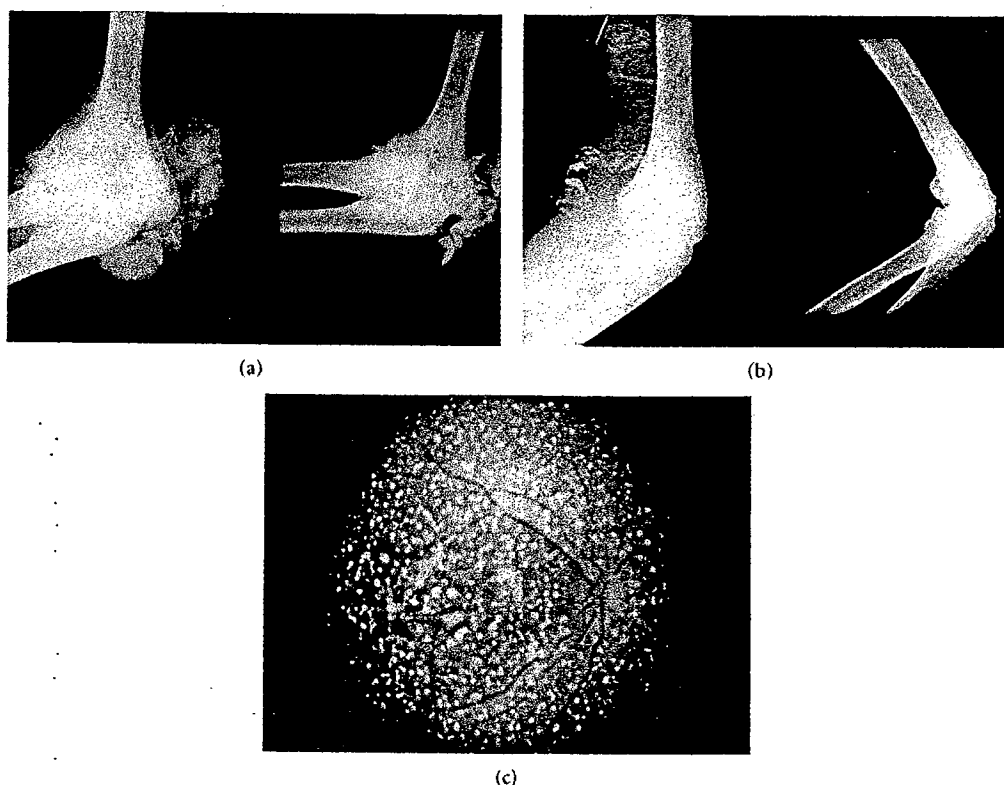
อุบัติการณ์เกิดโรค PH1

โรค PH1 เป็นโรคที่พบบได้น้อยมาก โดยสามารถพบคนที่เป็โรคนี้ 1 คนจากประชากรทั่วไป 5 – 15 ล้านคน หรือคิดเป็นอัตราเฉลี่ยเท่ากับ 0.15 ราย/ล้านคนปี (Hoppe and Langman, 2003; Woerden *et al.*, 2003) สำหรับในประเทศไทยมีรายงานการพบเด็กที่ป่วยเป็นโรค PH1 ตั้งแต่ช่วงปี ค.ศ. 1988 – 2001 เพียง 2 รายที่โรงพยาบาลศิริราช (Wasant *et al.*, 2002) และรายงานล่าสุดในปี 2007 ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ได้ตรวจพบผู้ป่วยโรค PH1 ในเด็กหญิงอายุเพียง 5 เดือน ซึ่งสุดท้ายเสียชีวิตด้วยภาวะนิ่วในไตและไตวายในที่สุด แต่ไม่ได้มีการตรวจสอบหาสาเหตุการกลายพันธุ์ในยีน AGXT (Tantbirojn *et al.*, 2007)

อาการของผู้ป่วยโรค PH1

ร่างกายของผู้ป่วยโรค PH1 จะสร้างออกซาเลทเป็นจำนวนมากกว่า 200 มิลลิกรัม/วัน ซึ่งโดยปกติไม่ควรเกิน 45 มิลลิกรัม/วัน เนื่องจากขาดเอนไซม์ที่จะเร่งปฏิกิริยาสำหรับเปลี่ยนสารตั้งต้นกำเนิดของออกซาเลท อีกทั้งออกซาเลทเป็นผลิตภัณฑ์สุดท้ายของกระบวนการเมแทบอลิซึมที่ไม่มี ความจำเป็นต่อร่างกาย และในมนุษย์ไม่มีเอนไซม์ที่สามารถย่อยสลายออกซาเลทได้ ด้วยเหตุนี้จึงทำให้ผู้ป่วยมีอัตราการขับทิ้งออกซาเลทออกมาในปัสสาวะสูงมาก ผู้ป่วยจะมีอาการทนต์หนักมาก หากไม่ได้รับการรักษาที่เหมาะสม การรักษาด้วยการฟอกเลือดเพื่อรักษาภาวะไตวายตามปกติ นั้น อาจไม่เพียงพอที่จะขจัดออกซาเลทออกจากร่างกายได้หมด จึงทำให้เกิดผลึกของแคลเซียมออกซาเลทสะสมอยู่ในอวัยวะต่างๆ ดังแสดงในภาพที่ 9 โดยเฉพาะที่ไตและระบบทางเดินปัสสาวะ

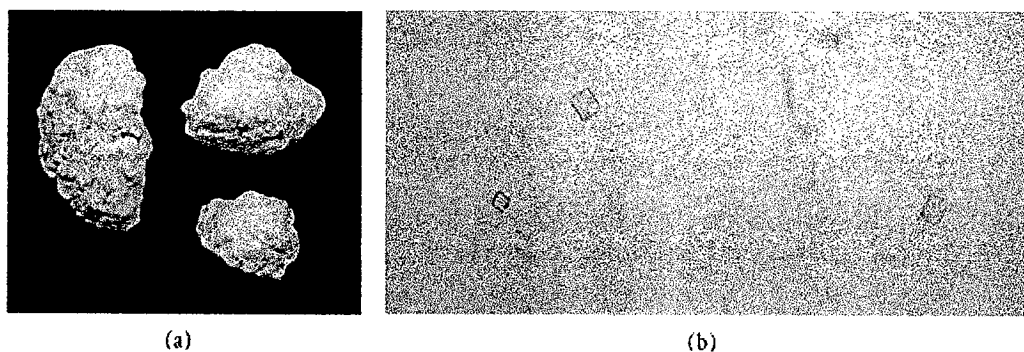
(nephrocalcinosis) เกิดนิ่วในท่อไตและทำให้ไตวาย (renal failure) ในที่สุด (Walter and Dang, 1998) ผู้ป่วยจึงมักจะเสียชีวิตตั้งแต่อายุยังไม่มากนัก ดังนั้นการตรวจปัสสาวะของผู้ป่วยจะพบผลึกแคลเซียมออกซาเลตเป็นรูปทรงปิรามิดเมื่อส่องด้วยกล้องจุลทรรศน์ (วรศักดิ์ โชติเลอศักดิ์, 2547) ดังแสดงตัวอย่างในภาพที่ 10 ซึ่งการตรวจผลึกในปัสสาวะเป็นสิ่งที่ง่ายและควรตรวจสอบเพราะง่ายต่อการวินิจฉัยโรคเบื้องต้น และเมื่อนำไปวิเคราะห์กรดอินทรีย์ในปัสสาวะจะพบ hyperoxaluria และ hyperglycolic aciduria สำหรับอาการแรกเริ่มของผู้ป่วยจะเป็นอาการทางไต เช่น ปัสสาวะเป็นเลือด หรือปวดท้องเป็นพัก ๆ (renal colic) มักเกิดก่อนอายุ 5 ขวบ ส่วนอาการไตวายจะพบได้ในช่วงอายุของผู้ป่วยที่กว้างมาก คือเริ่มพบตั้งแต่ในขวบปีแรกจนหลังอายุ 60 ปี (วรศักดิ์ โชติเลอศักดิ์, 2547)



ภาพที่ 9 ภาพการสะสมผลึกแคลเซียมออกซาเลต ในอวัยวะต่าง ๆ ของผู้ป่วยโรค PH1

โดย (a) คือ บริเวณข้อต่อ, (b) คือ กระดูก และ (c) คือ บริเวณเรตินาในดวงตา

(Harambat *et al.*, 2011)



ภาพที่ 10 ลักษณะผลึกแคลเซียมออกซาเลท (Harambat *et al.*, 2011)

โดย (a) คือ ก้อนผลึก และ (b) คือ ผลึกที่ส่องภายใต้กล้องจุลทรรศน์ ซึ่งมีรูปทรงปิระมิด

แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรค PH1

การรักษาผู้ป่วยโรค PH1 ไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้ เนื่องจากเป็นโรคทางพันธุกรรมทำได้เพียงการวินิจฉัยถึงสาเหตุของการเกิดโรคที่แท้จริงร่วมกับการรักษาตามอาการที่เกิดขึ้น โดยการใช้ยา ร่วมกับการผ่าตัด (Walter and Dang, 1998) อาทิเช่น

- การให้รับประทาน pyridoxine (วิตามิน B6), orthophosphate และ magnesium
- งดรับประทานอาหารที่มีปริมาณออกซาเลทสูง ได้แก่ ชา ผักโขม ผักกาด ถั่ว ช็อกโกแลต สตรอเบอร์รี่ เป็นต้น
- การกระตุ้นให้มีปัสสาวะออกมากขึ้นโดยการดื่มน้ำ เพื่อลดภาวะอิ่มตัววดยิ่ง (supersaturation) แล้วทำให้เกิดผลึกของสารออกซาเลทในปัสสาวะ ร่วมกับการให้ยา thiazides
- การให้ยาจำพวก glycosaminoglycans เพื่อลดการก่อตัวของผลึก
- การผ่าตัด เพื่อกำจัดก้อนนิ่ว ซึ่งในปัจจุบันมีหลายวิธี แต่วิธีที่ได้รับความนิยมมีดังนี้
 - 1) Percutaneous nephrolithotomy (PCNL) คือ การใช้กล้อง nephroscope ส่องผ่านผิวหนังบริเวณเอวเข้าสู่ไตโดยตรง แล้วจึงนำก้อนนิ่วออก
 - 2) Ureterorenoscopic stone removal (URS) คือ การใช้กล้อง ureteroscope ขนาดเล็กส่องผ่านทางกระเพาะปัสสาวะเข้าสู่ไต แล้วจึงนำก้อนนิ่วออก
 - 3) Open stone surgery (OSS) เป็นการผ่าตัดโดยเปิดชั้นผิวหนังโดยตรง มีหลายวิธี ขึ้นกับขนาดและตำแหน่งของก้อนนิ่ว
- การรักษาก้อนนิ่วด้วยวิธี Extracorporeal shockwave lithotripsy (SWL) ซึ่งจัดเป็นการรักษาแบบ non-invasive โดยใช้คลื่นกระแทกพลังงานสูงจากเครื่องกำเนิดภายนอกผ่านชั้นผิวหนังลงไป เมื่อคลื่นไปกระทบกับวัตถุที่แข็งและเปราะ เช่น ก้อนนิ่ว ก็จะทำให้แตกได้ง่าย

- การฟอกไต (invasive dialysis) โดยทำการฟอกไตทุกวัน
- การปลูกถ่ายตับ (liver transplantation) เป็นการรักษาให้หายขาด
- การปลูกถ่ายไต (renal transplantation) ในรายที่การทำงานของไตบกพร่องรุนแรงอย่างถาวร