นิพนธ์ต้นฉบับ . Original Article

บทบาทของ *Klebsiella pneumoniae* จากก้อนนิ่วต่อการเจริญและการเกาะกลุ่มของผลึกแคลเซียมออกซาเลต

กฤตยา แซ่ลี้[1,2,3], อรุณลักษณ์ ลุลิตานนท์[2, 3], ณัฐยา แซ่อึ้ง[2, 3], เสกสิทธิ์ สังคีรี[2,3], วิทูรย์ ประสงค์วัฒนา[4], พัชรี บุญศิริ[4] และ ราตรี ทวิชากรตระกูล[2,3,*]
[1]บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยขอนแก่น
[2]สาขาวิชาเทคนิคการแพทย์ คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
[3]ศูนย์วิจัยและพัฒนาการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
[4]ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

Role of *Klebsiella pneumoniae* from Stone on Calcium Oxalate Crystal Growth and Aggregation

Krittaya Saelee[1,2,3], Aroonlug Lulitanond[2, 3], Nattaya Sae-Ung[2,3], Seksit Sungkeeree[2,3], Vitoon Prasongwatana[4], Patcharee Boonsiri[4] and Ratree Tavichakorntrakool[2, 3,*]
[1]Graduate School, Khon Kaen University, Khon Kaen
[2]School of Medical Technology, Faculty of Associated Medical Sciences, Khon Kaen University, Khon Kaen
[3]Centre for Research and Development of Medical Diagnostic Laboratories, Faculty of Associated Medical Sciences, Khon Kaen University, Khon Kaen
[4]Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen

Received: 20 June 2022 / Revised: 14 August 2022 / Accepted: 17 August 2022

บทคัดย่อ

หลักการและวัตถุประสงค์: *Klebsiella pneumoniae* เป็นแบคทีเรียชนิดหนึ่งที่แยกได้จากก้อนนิ่วไต คาดว่าเชื้อนี้มีบทบาทต่อการเกิดนิ่ว ดังนั้นคณะผู้วิจัยจึงต้องการศึกษาผลของ *K. pneumoniae* ต่อการเจริญและการเกาะกลุ่มของผลึกแคลเซียมออกซาเลตโมโนไฮเดรต

วิธีการศึกษา: ศึกษาผลของ *K. pneumoniae* ที่แยกได้จากก้อนนิ่วต่อการเจริญและการเกาะกลุ่มของผลึกที่เกิดขึ้นในสารละลายสังเคราะห์ โดยประเมินการเจริญและการเกาะกลุ่มของผลึกแคลเซียมออกซาเลตโมโนไฮเดรต และรายงานผลเป็นค่าความแตกต่างของพื้นที่ผลึกและจำนวนการเกาะกลุ่มกันของผลึก ตามลำดับ

ผลการศึกษา: พบว่า *K. pneumoniae* ทำให้เกิดการเจริญของผลึกแคลเซียมออกซาเลตโมโนไฮเดรต ($p<0.001$) และการเกาะกลุ่มของผลึกแคลเซียมออกซาเลตโมโนไฮเดรต ($p<0.001$) เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับสภาวะที่ไม่มี *K. pneumoniae*

สรุป: *K. pneumoniae* สามารถเพิ่มการเจริญและการเกาะกลุ่มของแคลเซียมออกซาเลตโมโนไฮเดรตได้ในหลอดทดลอง อย่างไรก็ตามควรมีการศึกษาผลของ *K. pneumoniae* ในสภาวะต่างๆ ต่อกระบวนการเกิดนิ่วต่อไป

คำสำคัญ: โรคนิ่วไต, *Klebsiella pneumoniae,* แคลเซียมออกซาเลต, การเจริญของผลึก, การเกาะกลุ่มของผลึก

Abstract

Background and Objective: *Klebsiella pneumoniae* is a common bacterium isolated from kidney stone. It may play an important role in stone genesis. Therefore, we aimed to investigate the effects of *K. pneumoniae* on calcium oxalate monohydrate (COM) crystal growth and aggregation.

Methods: *K. pneumoniae* from stone was used to investigate the COM crystal growth and aggregation in artificial solution. The COM crystal growth and aggregation were evaluated and reported as the delta crystal area and number of crystal aggregates, respectively.

Results: *K. pneumoniae* can significantly increase the COM crystal growth ($p<0.001$) and aggregation ($p<0.001$) when compared to condition without *K. pneumoniae*.

Conclusion: *K. pneumoniae* could increase COM crystal growth and aggregation *in vitro*. However, the effects of *K. pneumoniae* in the different conditions on COM crystal growth and aggregates should be further investigated.

Keywords: kidney stone disease, *Klebsiella pneumoniae*, calcium oxalate, crystal growth, crystal aggregation

Corresponding author: Ratree Tavichakorntrakool, E-mail: ratree.t@gmail.com or ratree.t@kku.ac.th

บทนำ

โรคนิ่วไตเป็นโรคหนึ่งที่มีอุบัติการณ์สูงทางภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทย[1-3] มีการศึกษาเกี่ยวกับปัจจัยการเกิดโรคนิ่วไตในด้านต่าง ๆ เช่น ภาวะพร่องโพแทสเซียมและแมกนีเซียมในกล้ามเนื้อ[4,5] และภาวะซิเตรตในปัสสาวะ[6] นอกจากนี้ยังมีการศึกษาผลของเม็ดเลือดแดงต่อการเกิดนิ่วในหลอดทดลอง[7,8] จากการศึกษาพบว่าเม็ดเลือดแดงที่แตกมีผลต่อการเจริญและการเกาะกลุ่มของผลึกแคลเซียมออกซาเลตโมโนไฮเดรตอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับเม็ดเลือดแดงที่ไม่แตก[8] จากการศึกษาก่อนหน้านี้ของคณะผู้วิจัย[9] ที่สามารถแยกเชื้อแบคทีเรียได้จากผู้ป่วยโรคนิ่วไต ถึงร้อยละ 36 แบ่งเป็นแบคทีเรียที่ไม่สามารถสร้างเอนไซม์ยูรีเอส (urease) เช่น *Escherichia coli* และแบคทีเรียที่สามารถสร้างเอนไซม์ยูรีเอส เช่น *Proteus mirabilis* และ *Klebsiella pneumoniae* โดยแบคทีเรียที่แยกได้จากก้อนนิ่วเหล่านี้น่าจะมีบทบาทสำคัญต่อการเกิดนิ่ว จึงได้มีการศึกษาต่อเนื่องมาเกี่ยวกับการชักนำให้เกิดผลึกในปัสสาวะสังเคราะห์โดย *P. mirabilis* ที่แยกได้จากผู้ป่วยโรคนิ่วไต[10] พบว่า *P. mirabilis* สามารถชักนำให้เกิดผลึกแมกนีเซียมแอมโมเนียมฟอสเฟตในปัสสาวะสังเคราะห์ ซึ่งผลการศึกษาสอดคล้องกับงานวิจัยของคณะผู้วิจัยอื่นก่อนหน้านี้[11,12] อย่างไรก็ตามการศึกษาเกี่ยวกับบทบาทของ *K. pneumoniae* ต่อการเกิดนิ่วแคลเซียมออกซาเลตยังมีค่อนข้างน้อย โดยเฉพาะอย่างยิ่งเชื้อที่แยกได้จากก้อนนิ่วของผู้ป่วยโรคนิ่วไต ดังนั้นคณะผู้วิจัยจึงต้องการศึกษาบทบาทของ *K. pneumoniae* ที่แยกได้จากก้อนนิ่วต่อการเจริญและเกาะกลุ่มของผลึกแคลเซียมออกซาเลต เพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐานและข้อมูลเพิ่มเติมเกี่ยวกับการเกิดนิ่วแคลเซียมออกซาเลตต่อไป

วิธีการศึกษา

ตัวอย่างสำหรับการศึกษา

การศึกษาครั้งนี้ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์มหาวิทยาลัยขอนแก่น (HE581501 และ HE 621366) ซึ่งการศึกษานี้ใช้เชื้อแบคทีเรีย *K. pneumoniae* ที่แยกได้จากก้อนนิ่วของผู้ป่วยโรคนิ่วไต[9] จำนวนหนึ่งสายพันธุ์ โดยทำการเพาะเลี้ยงบนอาหารเลี้ยงเชื้อ MacConkey agar ที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียสข้ามคืน หลังจากนั้นนำมาเพาะเลี้ยงใน Luria-Bertani broth ที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 24 ชั่วโมง ซึ่งการศึกษานี้มีชุดควบคุมการทดลองสำหรับการเจริญและการเกาะของผลึกแคลเซียมออกซาเลตเป็นตัวควบคุมผลลบ (intact red blood cells) และตัวควบคุมผลบวก (red blood cell membrane fragments) ตามการศึกษาก่อนหน้านี้[8,13] ที่พบว่า red blood cell membrane fragments ทำให้เกิดการเจริญและการเกาะกลุ่มของผลึกแคลเซียมออกซาเลตโมโนไฮเดรตได้

สารเคมีที่ใช้ในการศึกษา

อาหารเลี้ยงเชื้อ MacConkey จากบริษัท Oxoid (Hampshire, UK) อาหารเลี้ยงเชื้อเหลว Luria-Bertani จากบริษัท Becton Dickinson (Maryland, USA) แคลเซียมคลอไรด์ไดไฮเดรต จากบริษัท Merck (Darmstadt, Germany) โซเดียมออกซาเลต จากบริษัท Ajax Chemical (New South Wales, Australia) และโซเดียมคลอไรด์ จากบริษัท AppliChem GmbH (Darmstadt, Germany)

การเตรียมผลึกแคลเซียมออกซาเลตโมโนไฮเดรต

เตรียมผลึกแคลเซียมออกซาเลตโมโนไฮเดรต[14] โดยการผสมแคลเซียมคลอไรด์ไดไฮเดรต และโซเดียมออกซาเลต ให้มีความเข้มข้นสุดท้ายเป็น 5.0 และ 0.5 mM ตามลำดับ ในสารละลายทริสบัฟเฟอร์/ไฮโดรคลอไรด์บัฟเฟอร์ ความเข้มข้น 10 mM และโซเดียมคลอไรด์ ความเข้มข้น 90 mM ที่ pH 7.4 วางไว้ที่อุณหภูมิห้องข้ามคืน หลังจากนั้นนำมาปั่นล้างผลึกด้วยเมทานอลที่ 1,500 rpm เป็นเวลา 10 นาที รอผลึกแห้งแล้วจึงเก็บตะกอนของผลึกไว้สำหรับการทดสอบขั้นต่อไป

การประเมินการเจริญของผลึกแคลเซียมออกซาเลตโมโนไฮเดรต

ประเมินการเจริญของผลึกแคลเซียมออกซาเลตโมโนไฮเดรต[14] ในจานเพาะเลี้ยงเชื้อแบบ 6 หลุม (6-well culture plate) โดยการผสมแคลเซียมคลอไรด์ไดไฮเดรต และโซเดียมออกซาเลต ให้มีความเข้มข้นสุดท้ายเป็น 5.0 และ 0.5 mM ตามลำดับ ในสารละลายทริสบัฟเฟอร์/ไฮโดรคลอไรด์บัฟเฟอร์ ความเข้มข้น 10 mM และโซเดียมคลอไรด์ ความเข้มข้น 90 mM ที่ pH 7.4 นำสารละลายที่เตรียมไว้ไปอบที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 1 ชั่วโมง (T_0) หลังจากนั้นใส่ตัวควบคุมผลลบ หรือตัวควบคุมผลบวก หรือ *K. pneumoniae* แล้วอบต่อเป็นระยะเวลา 1 ชั่วโมง (T_1) ภายใต้บรรยากาศปกติ เมื่อครบเวลาทำการถ่ายภาพผลึกทั้งหมด 15 low power fields (LPF) จากนั้นทำการวัดขนาดของผลึกจำนวน 100 ผลึก/LPF/การทดสอบ วัดขนาดของผลึกแคลเซียมออกซาเลตด้วยโปรแกรม Image J (US National Institutes of Health, USA) ซึ่งการเจริญของผลึกได้จากการคำนวณหาค่าความแตกต่างของพื้นที่ผลึก [Δ crystal area = crystal area ที่ T_1 - crystal area ที่ T_0][14] และรายงานผลเป็นค่า Δcrystal area (μm^2)

การประเมินการเกาะกลุ่มของผลึกแคลเซียมออกซาเลตโมโนไฮเดรต

ประเมินการเกาะกลุ่มของผลึกแคลเซียมออกซาเลตโมโนไฮเดรต[15] โดยเติมผลึกแคลเซียมออกซาเลตโมโนไฮเดรต 100 µg/mL ลงในสารละลายที่มีชุดควบคุมการทดลองแต่ละอย่าง (ความเข้มข้นสุดท้ายเป็น 10^5 cells/mL) หรือ *K. pneumoniae* (ความเข้มข้นสุดท้ายเป็น 10^5 CFU/mL)

ในจานเพาะเลี้ยงเชื้อแบบ 6 หลุมที่มี saturated aggregation buffer[15] นำสารละลายที่ได้ไปอบที่ 37 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 1 ชั่วโมง หลังจากนั้นทำการประเมินภายใต้กล้องจุลทรรศน์หัวกลับ (CK2-M021, Olympus Japan) โดยประเมินและถ่ายภาพจำนวน 45 LPF/หลุม หลังจากนั้นนับจำนวนผลึกแคลเซียมออกซาเลตโมโนไฮเดรตที่มีการเกาะกลุ่มกันตั้งแต่สองผลึกขึ้นไป

การวิเคราะห์ทางสถิติ

การศึกษาแต่ละอย่างได้ทำการทดลองซ้ำสามครั้ง นำเสนอข้อมูลด้วยค่าเฉลี่ย±ค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐานของค่าเฉลี่ย (mean±SEM) ทำการทดสอบ multiple comparisons โดยใช้สถิติ Bonferroni ด้วยโปรแกรม SPSS (IBM Corp, Armonk, NY, USA) ปัจจัยที่มีค่า $p<0.05$ ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลการศึกษา

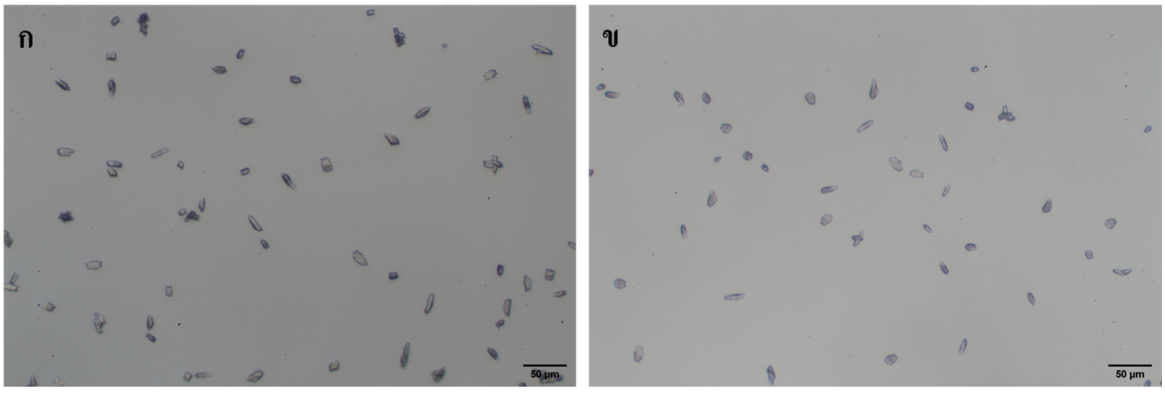
ผลของ *K. pneumoniae* ต่อการเจริญของผลึกแคลเซียมออกซาเลตโมโนไฮเดรต

จากการศึกษาพบว่าสภาวะที่มี *K. pneumoniae* ในสารละลายสังเคราะห์มีผลต่อการเจริญของผลึกแคลเซียมออกซาเลตโมโนไฮเดรต โดยมีค่า Δcrystal area สูงกว่าสภาวะที่ไม่มี *K. pneumoniae* อย่างมีนัยสำคัญ ($p<0.001$) (ตารางที่ 1 และรูปที่ 1) ซึ่งชุดควบคุมผลการเจริญของผลึกแคลเซียมออกซาเลต (Δcrystal area) ในตัวควบคุมผลลบมีความแตกต่างจากตัวควบคุมผลบวกอย่างมีนัยสำคัญ (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ผลของ *K. pneumoniae* ต่อการเจริญและการเกาะกลุ่มของผลึกแคลเซียมออกซาเลตโมโนไฮเดรต (ค่าเฉลี่ย±ค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐานของค่าเฉลี่ย)

ตัวแปรที่ทำการศึกษา	Δcrystal area (μm^2)	จำนวนผลึกแคลเซียมออกซาเลตโมโนไฮเดรตที่เกาะกลุ่ม (ผลึก/LPF)
สภาวะที่ไม่มี *K. pneumoniae*	38.91±6.53	2.29±0.27
สภาวะที่มี *K. pneumoniae*	125.53±8.61$^{*, **, \#}$	3.96±0.34$^{*, **}$
ตัวควบคุมผลลบ	37.03±5.87	2.00±0.23
ตัวควบคุมผลบวก	348.97±27.12$^{*, **}$	4.89±0.42$^{*, **}$

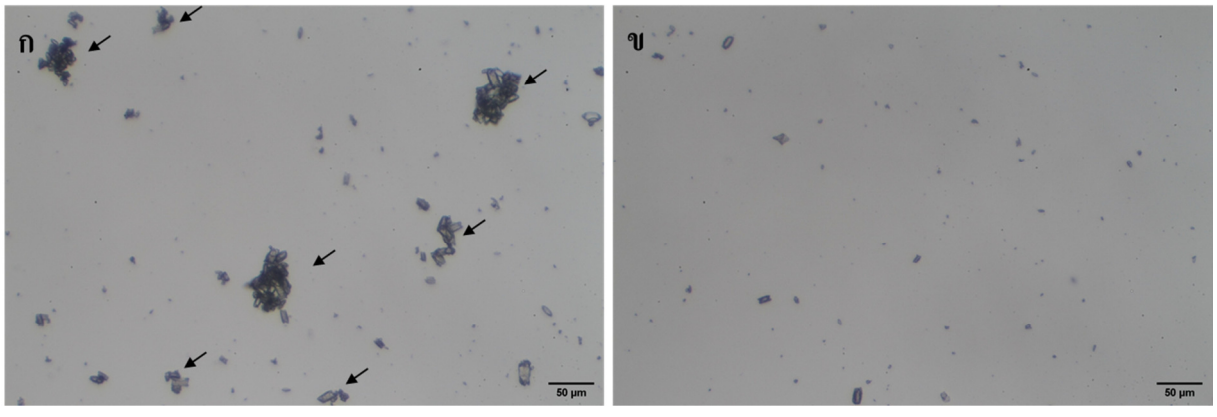
*, **และ $^{\#}$ หมายถึง มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.05$) เมื่อเปรียบเทียบกับสภาวะที่ไม่มี *K. pneumoniae*, ตัวควบคุมผลลบ และตัวควบคุมผลบวก ตามลำดับ



รูปที่ 1 ผลของ *K. pneumoniae* (ก) ต่อการเจริญของผลึกแคลเซียมออกซาเลตโมโนไฮเดรตเปรียบเทียบกับสภาวะที่ไม่มี *K. pneumoniae* (ข) รูปมีกำลังขยาย 100 เท่า และสเกลบาร์ (——) มีขนาด 50 ไมโครเมตร

ผลของ *K. pneumoniae* ต่อการเกาะกลุ่มของผลึกแคลเซียมออกซาเลตโมโนไฮเดรต

จากการศึกษาพบว่าสภาวะที่มี *K. pneumoniae* ในสารละลายสังเคราะห์มีผลต่อการเกาะกลุ่มของผลึกแคลเซียมออกซาเลตโมโนไฮเดรต โดยมีจำนวนผลึกแคลเซียมออกซาเลตที่เกาะกลุ่มกันมากกว่า 2 ผลึก สูงกว่าสภาวะที่ไม่มี *K. pneumoniae* อย่างมีนัยสำคัญ ($p<0.001$) (ตารางที่ 1 และรูปที่ 2) ซึ่งชุดควบคุมผลการทดสอบการเกาะกลุ่มของผลึกแคลเซียมออกซาเลตโมโนไฮเดรต (จำนวนผลึกแคลเซียมออกซาเลตที่เกาะกันตั้งแต่สองผลึกขึ้นไป) ในตัวควบคุมผลลบมีความแตกต่างจากตัวควบคุมผลบวกอย่างมีนัยสำคัญ (ตารางที่ 1)



รูปที่ 2 ผลของ *K. pneumoniae* (ก) ต่อการเกาะกลุ่มของผลึกแคลเซียมออกซาเลตโมโนไฮเดรตเปรียบเทียบสภาวะที่ไม่มี *K. pneumoniae* (ข) รูปมีกำลังขยาย 100 เท่า สเกลบาร์ (——) มีขนาด 50 ไมโครเมตร และลูกศรแสดงผลึกที่เกาะกลุ่มกัน

วิจารณ์

จากการศึกษาก่อนหน้านี้ของคณะผู้วิจัย[9] ที่แยกเชื้อแบคทีเรียทั้งชนิดที่ไม่สามารถและสามารถสร้างเอนไซม์ยูรีเอสได้จากก้อนนิ่วไต จึงตั้งสมมุติฐานว่าแบคทีเรียที่แยกได้จากก้อนนิ่วไตน่าจะมีบทบาทสำคัญต่อการเกิดนิ่ว จึงมีการศึกษาเกี่ยวกับการวิเคราะห์เปรียบเทียบลักษณะของแบคทีเรียและโปรตีโอมของเซลล์ *E. coli* ที่แยกได้จากปัสสาวะและก้อนนิ่วของผู้ป่วยรายเดียวกัน[16] พบว่าขนาดโคโลนีของแบคทีเรียและความยาวของเซลล์แบคทีเรีย ตลอดจนรูปแบบการแสดงออกของโปรตีนของ *E. coli* ที่แยกได้จากก้อนนิ่วแตกต่างจาก *E. coli* ที่แยกได้จากปัสสาวะของผู้ป่วยโรคนิ่วไตรายเดียวกันอย่างมีนัยสำคัญ คาดว่าเกี่ยวข้องกับการปรับตัวของแบคทีเรียที่อยู่ในก้อนนิ่วไต เพื่อให้สามารถอยู่รอดในก้อนนิ่ว และเป็นแหล่งของเชื้อที่อาจก่อให้เกิดการติดเชื้อซ้ำในทางเดินปัสสาวะของผู้ป่วยโรคนิ่วไต ต่อมามีการศึกษาในหลอดทดลองเกี่ยวกับบทบาทของแบคทีเรียต่อการเกิดนิ่วแคลเซียม พบว่า outer membrane vesicle[17] ของ *E. coli* ส่งเสริมการเจริญและการเกาะกลุ่มของผลึกแคลเซียมออกซาเลต นอกจากนี้ยังมีการศึกษาของคณะผู้วิจัยอื่น พบว่า flagella ของ *E. coli* ส่งเสริมการเจริญและการเกาะกลุ่มของผลึกแคลเซียมออกซาเลตได้[18] ซึ่ง *E. coli* มีส่วนเกี่ยวข้องกับการจับกับแคลเซียมอิออน จึงอาจส่งผลต่อการการเจริญและการเกาะกลุ่มของผลึกแคลเซียมออกซาเลตได้ และอีกการศึกษาหนึ่งที่ทำในสัตว์ทดลองพบว่า *E. coli* ส่งเสริมการเกาะของผลึกแคลเซียมออกซาเลตกับเนื้อเยื่อไต[19] อย่างไรก็ตามการศึกษาเกี่ยวกับบทบาทของ *K. pneumoniae* ต่อการเกิดนิ่วแคลเซียมยังมีค่อนข้างน้อย โดยเฉพาะเชื้อที่แยกได้จากก้อนนิ่วของผู้ป่วยโรคนิ่วไต ซึ่งการศึกษานี้ใช้เชื้อ *K. pneumoniae* ซึ่งอยู่ในวงศ์ *Enterobacteriaceae*[20,21] สามารถเจริญได้ทั้งในภาวะที่มีและไม่มีออกซิเจน ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่าเชื้อ *K. pneumoniae* สามารถทำให้มีการเจริญและการเกาะกลุ่มของผลึกแคลเซียมออกซาเลตโมโนไฮเดรตได้สูงกว่าสภาวะที่ไม่มี *K. pneumoniae* อย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งผลการศึกษานี้ให้ผลสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ที่พบว่า *K. pneumoniae* สามารถทำให้มีการเจริญและการเกาะกลุ่มของผลึกแคลเซียมออกซาเลตโมโนไฮเดรตได้[13] อย่างไรก็ตามผลการทดสอบที่ได้อาจมีความแตกต่างกันบ้างอาจเนื่องมาจากสายพันธุ์ของ *K. pneumoniae* ที่ใช้ในการศึกษา ซึ่งการศึกษานี้ใช้เชื้อแบคทีเรียที่แยกได้จากก้อนนิ่วไตตลอดจนวิธีการศึกษาในบางขั้นตอน อย่างไรก็ตามการศึกษานี้เป็นการศึกษานำร่อง โดยจำลองการเจริญและการเกาะกลุ่มของผลึกในหลอดทดลอง ซึ่งอาจให้ผลการศึกษาที่แตกต่างจากร่างกายของสิ่งมีชีวิตหรือมนุษย์ เนื่องจากในปัสสาวะของมนุษย์มีสารหลายชนิด ทั้งที่เป็นสารยับยั้งการเกิดนิ่วและสารก่อนิ่วที่แตกต่างกันในสิ่งมีชีวิต ตลอดจนปัจจัยเกี่ยวกับการเจริญของเชื้อแบคทีเรียในแต่ละสภาวะแวดล้อม เช่น ปริมาณของออกซิเจน ที่มีผลต่อเมแทบอลิซึมของแบคทีเรีย จึงอาจส่งผลต่อการเกิดนิ่วที่แตกต่างกัน จึงควรมีการศึกษากลไกการเกิดนิ่วในเซลล์ไลน์ สภาวะแวดล้อมของออกซิเจนที่อาจส่งผลต่อแบคทีเรียต่อไปในอนาคต

สรุป

K. pneumoniae สามารถส่งเสริมการเจริญและการเกาะกลุ่มของแคลเซียมออกซาเลตโมโนไฮเดรตได้ในหลอดทดลอง อย่างไรก็ตามควรมีการศึกษาผลของ *K. pneumoniae* ในสภาวะต่างๆ ต่อกระบวนการเกิดนิ่วต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

การศึกษานี้ได้รับการสนับสนุนทุนวิจัยจากสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย (เลขที่โครงการ RSA6180032) และทุนสำหรับคณาจารย์บัณฑิตศึกษา เพื่อให้สามารถรับนักศึกษาที่มีความสามารถและศักยภาพสูงเข้าศึกษาในหลักสูตรและทำวิจัยในสาขาที่อาจารย์มีความเชี่ยวชาญ มหาวิทยาลัยขอนแก่น (เลขที่โครงการ 592JH215) และขอขอบคุณ คุณอุดมลักษณ์ เพียรสุขเวช ที่ให้คำปรึกษาการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

เอกสารอ้างอิง

1. Nimmannit S, Malasit P, Susaengrat W, Ong-Aj-Yooth S, Vasuvattakul S, Pidetcha P. et al., Prevalence of endemic distal renal tubular acidosis and renal stone in the northeast of Thailand. Nephron 1996;72:604-10.
2. Sriboonlue P, Prasongwatana V, Chata K, Tungsanga K. Prevalence of upper urinary tract stone disease in a rural community of north-eastern Thailand. Br J Uro. 1992;69:240-4.
3. Sritippayawan S, Borvornpadungkitti S, Paemanee A, Predanon C, Susaengrat W, Chuawattana D, et al. Evidence suggesting a genetic contribution to kidney stone in northeastern Thai population. Urological Research 2009;37:141-6.
4. Bovornpadungkitti S, Sriboonlue P, Tavichakorn-trakool R, Prasongwatana V, Suwantrai S, Predanon C, et al. Potassium, sodium and magnesium contents in skeletal muscle of renal stone-formers: a study in an area of low potassium intake. J Med Assoc Thai 2000;83:756-63.
5. Prasongwatana V, Tavichakorntrakool R, Sriboonlue P, Wongkham C, Bovornpadungkitti S, Premgamone A, et al. Correlation between Na, K-ATPase activity and potassium and magnesium contents in skeletal muscle of renal stone patients. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2001;32:648-53.
6. Reungjui S, Prasongwatana V, Premgamone A, Tosukhowong P, Jirakulsomchok S, Sriboonlue P. Magnesium status of patients with renal stones and its effect on urinary citrate excretion. BJU Int 2002;90:635-9.
7. Chutipongtanate S, Thongboonkerd V. Red blood cell membrane fragments but not intact red blood cells promote calcium oxalate monohydrate crystal growth and aggregation. J Urol 2010;184: 743-9.
8. Shahid M, Sae-ung N, Pinlaor P, Boonsiri P, Sirithanaphol W, Prasogwattana W, et al. Involvement of red blood cell on calcium oxalate crystal growth and aggregation in vitro. Arch AHS 2021;33:62-9.
9. Tavichakorntrakool R, Prasongwattana V, Sungkeeree S, Saisud P, Sribenjalux P, Pimratana C, et al. Extensive characterizations of bacteria isolated from catheterized urine and stone matrices in patients with nephrolithiasis. Nephrol Dial Transplant 2012;27:4125-30.
10. Saelee K, Tavichakorntrakool R, Amimanan P, Lulitanond A, Boonsiri P, Prasongwatana V, et al. Induction of crystal formation in artificial urine by *Proteus mirabilis* isolated from kidney stone patients. J Med Technol Phys Ther 2016;28:129-34.
11. Bichler KH, Eipper E, Naber K, Braun V, Zimmermann R, Lahme S. Urinary infection stones. Int J Antimicrob Agents 2002;19:488-98.
12. Miano R, Germani S, Vespasiani G. Stones and urinary tract infections. Urol Int 2007;79:32-6.
13. Chutipongtanate S, Sutthimethakorn S, Chiangjong W, Thongboonkerd V. Bacteria can promote calcium oxalate crystal growth and aggregation. J. Biol. Inorg. Chem 2013;18:299-308.
14. Khamchun S, Sueksakit K, Chaiyarit S, Thongboonkerd V. Modulatory effects of fibronectin on calcium oxalate crystallization, growth, aggregation, adhesion on renal tubular cells, and invasion through extracellular matrix. J Biol Inorg Chem 2019;24:235-46.
15. Chaiyarit S, Thongboonkerd V. Defining and systematic analyses of aggregation indices to evaluate degree of calcium oxalate crystal aggregation. Front Chem 2017;5:113.
16. Tavichakorntrakool R, Boonsiri P, Prasongwatana V, Lulitanond A, Wongkham C, Thongboonkerd V. Differential colony size, cell length, and cellular proteome of *Escherichia coli* isolated from urine vs. stone nidus of kidney stone patients. Clin Chim Acta 2017;466:112-9.
17. Amimanan P, Tavichakorntrakool R, Fong-ngern K, Sribenjalux P, Lulitanond A, Prasongwatana V. et al. Elongation factor Tu on *Escherichia coli* isolated from urine of kidney stone patients promotes calcium oxalate crystal growth and aggregation. Sci Rep 2017;7:2953.
18. Kanlaya R, Naruepantawart O, Thongboonkerd V. Flagellum is responsible for promoting effects of viable *Escherichia coli* on calcium oxalate crystallization, crystal growth, and crystal aggregation. Front Microbiol 2019;10:2507.
19. Barr-Beare, Saxena V, Hilt EE, Thomas-White K, Schober M, Li B, et al., The interaction between Enterobacteriaceae and calcium oxalate deposits. Plos One 2015;10: e0139575.

20. Chang, D, Sharma L, Dela Cruz CS, and Zhang D. Clinical epidemiology, risk factors, and control strategies of *Klebsiella pneumoniae* infection. Front Microbiol 2021;12:750662.

21. Janda JM and Abbott SM. The changing face of the family Enterobacteriaceae (order: "Enterobacterales"): new members, taxonomic issues, geographic expansion, and new diseases and disease syndromes. Clin Microbiol Rev 2021; 34:e00174-20.

SMJ