

Oxalate Nephropathy

Sutatip Chinpraditsuk, Aphichat Chatkrailert

Renal division, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Thammasat university

Abstract

The exact function of oxalate in the body is unknown. Eighty percent of blood oxalate is synthesized by enzymes in the liver and the rest is derived from diet. Factors that influence oxalate absorption from the intestine include dietary calcium and fat intake and intestinal microflora. The main route of oxalate excretion is through the kidney. In the situation where oxalate metabolism is impaired such as hereditary disorder or disorders of the gastrointestinal tract, urinary oxalate excretion increases to compensate for the increase in circulating oxalate. The increase in oxalate concentration in renal parenchyma and tubules can result in many forms of kidney dysfunction including acute and chronic oxalate nephropathy or calcium oxalate urolithiasis. Prolonged exposure to oxalate can cause permanent kidney damage and chronic kidney disease. Further impairment in oxalate excretion leads to oxalate accumulation in other organs such as eyes, bone and heart. Kidney biopsy can reveal the presence of oxalate crystals in renal parenchyma and tubules accompanied by tubular injury and damage. Current evidence suggest that calcium oxalate crystal may trigger interleukin-1 β -dependent innate immunity via the NLRP3 in intrarenal mononuclear phagocytes and directly damage tubular cells. Specific treatments including liver and/or kidney transplantation or pancreatic enzyme supplementation can eliminate oxalate accumulation. Other supportive care include increased water intake, calcium supplement and dietary fat and oxalate restriction. Among patients who receive hemodialysis, blood oxalate should be kept at the lowest level in order to prevent oxalate accumulation in other organs.

Keywords: oxalate; renal failure; CKD; chronic kidney disease; kidney stone; nephrolithiasis

Corresponding author: Sutatip Chinpraditsuk

Email: kunochin@gmail.com



All material is licensed under terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY-NC-ND 4.0) license unless otherwise stated.

โรคไตจากออกซาเลต

สุธาทิพย์ ชินประดิษฐ์สุข, อภิชาติ ฉัตรไกรเลิศ

หน่วยโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

บทคัดย่อ

ออกซาเลตเป็นสารที่ไม่ทราบหน้าที่แน่ชัดในร่างกาย ร้อยละ 80 ของออกซาเลตในเลือดได้มาจากการสังเคราะห์ในตับโดยอาศัยเอนไซม์ชนิดต่างๆ ส่วนที่เหลือร้อยละ 20 ได้มาจากการรับประทานอาหาร ปัจจัยที่ส่งผลต่อการดูดซึมออกซาเลตในลำไส้ที่สำคัญ คือ ปริมาณแคลเซียม ปริมาณไขมันในอาหาร และจุลินทรีย์ในลำไส้ ส่วนการขับออกซาเลตออกจากร่างกายอาศัยการขับทางไตออกทางปัสสาวะเป็นหลัก ในกรณีที่มีความผิดปกติของเมแทบอลิซึมของออกซาเลต เช่น โรคทางพันธุกรรมหรือโรคเกี่ยวกับลำไส้ ความเข้มข้นของออกซาเลตในเลือดจะเพิ่มสูงขึ้นส่งผลให้ร่างกายพยายามขับออกซาเลตออกทางปัสสาวะเพิ่มขึ้น การที่ความเข้มข้นของออกซาเลตในไตสูงขึ้นเป็นระยะเวลานานติดต่อกันสามารถส่งผลให้เกิดความผิดปกติในไตได้หลายรูปแบบ เช่น โรคไตจากออกซาเลตแบบเฉียบพลันหรือเรื้อรัง โรคนี้มาจากออกซาเลต ซึ่งจะนำไปสู่การเกิดโรคไตเรื้อรังในที่สุด เมื่อไตขับออกออกซาเลตออกจากร่างกายไม่ได้จึงทำให้เกิดการสะสมของออกซาเลตในอวัยวะต่างๆ เช่น ตา กระดูก และ หัวใจ เป็นต้น การเจาะขึ้นเนื้อไตสามารถพบผลึกออกซาเลตในเนื้อไตและท่อไต ร่วมกับการเสียหายของท่อไตและเนื้อไต การศึกษาที่เกี่ยวข้องกับพยาธิสรีรวิทยาในปัจจุบันเชื่อว่าแคลเซียมออกซาเลตสามารถไปกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันภายในร่างกายผ่านตัวรับสัญญาณเอ็นแอลอาร์พีสาม (NLRP3) การรักษาแบ่งเป็นการรักษาแบบจำเพาะเจาะจงที่มีเป้าหมายเพื่อกำจัดสาเหตุที่ทำให้มีการคั่งของออกซาเลต เช่น การปลูกถ่ายตับและไต การรับประทานเอนไซม์ตับอ่อนเสริมในผู้ป่วยที่ตับอ่อนมีปัญหาทำให้ไม่สามารถผลิตเอนไซม์ได้ และการรักษาแบบประคับประคอง ได้แก่ การดื่มน้ำเพิ่มขึ้น การรับประทานยาเม็ดแคลเซียม การรับประทานอาหารที่มีปริมาณออกซาเลตและไขมันต่ำ เป็นต้น หากผู้ป่วยมีความจำเป็นต้องได้รับการบำบัดทดแทนไต ควรพยายามควบคุมระดับของออกซาเลตในเลือดให้ต่ำที่สุด ทั้งนี้เพื่อป้องกันการสะสมของออกซาเลตในอวัยวะอื่นๆ

คำสำคัญ: ไตวาย; ไตเสื่อม; ตาบอดเจ็บ; นิ่วในไต; ออกซาเลต; ปลูกถ่ายอวัยวะ

โรคไตออกซาเลต (oxalate nephropathy) คือ โรคไตที่เกิดจากการมีผลึกแคลเซียมออกซาเลตสะสมอยู่ในท่อไตและเนื้อไต ส่งผลให้ไตทำงานได้ลดลง โดยเกิดจากภาวะที่มีออกซาเลตเพิ่มขึ้นในร่างกาย ทำให้ไตซึ่งเป็นอวัยวะในการขับออกซาเลตต้องปรับตัวให้มีการขับออกซาเลตเพิ่มขึ้น และเมื่อไตทำงานได้ลดลงจนไม่สามารถขับออกซาเลตได้เพียงพอ ออกซาเลตจะไปสะสมตามอวัยวะต่าง ๆ เช่น ไต หัวใจ กระดูก ซึ่งออกซาเลตที่เพิ่มขึ้นนี้เกิดได้ทั้งจากความผิดปกติทางพันธุกรรมทำให้มีการสร้างออกซาเลตมากเกินไป หรือเกิดจากปัจจัยใด ๆ ที่ทำให้ร่างกายดูดซึมออกซาเลตเพิ่มขึ้น โดยอาการของโรค ได้แก่ ไตวายเฉียบพลันและไตวายเรื้อรัง โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่มักจะทราบว่าป็นโรคไตออกซาเลตเมื่อไตวายเรื้อรังจนใกล้ระยะที่จะต้องรับการบำบัดทดแทนไตแล้ว จากการศึกษาของ Benoit และคณะ¹ ได้เก็บข้อมูล

ผลการเจาะขึ้นเนื้อไตของผู้ป่วย 2,265 คนในประเทศเบลเยียม พบว่ามีเพียง 22 คน (ร้อยละ 1) ที่เป็นโรคไตออกซาเลต โดยสาเหตุเกิดจากมีปัจจัยที่ทำให้ดูดซึมออกซาเลตเพิ่มขึ้นทั้งหมด คือ การผ่าตัดลำไส้เพื่อลดน้ำหนัก การทานยาลดไขมัน orlistat ตับอ่อนอักเสบเรื้อรัง การผ่าตัดตับอ่อน และโรคลำไส้อักเสบเรื้อรัง ในประเทศไทยยังไม่มีข้อมูลความชุกของโรคไตออกซาเลตเนื่องจากพบได้น้อย และการวินิจฉัยต้องอาศัยการเจาะขึ้นเนื้อไตเพื่อยืนยัน แต่สามารถพบการเกิดโรคไตออกซาเลตแบบเฉียบพลันได้เป็นระยะ จากการรับประทานอาหารที่มีออกซาเลตสูง โดยเฉพาะมะเฟืองซึ่งเป็นผลไม้ในประเทศเขตร้อนและเป็นที่ยอมรับรับประทานในประเทศไทย ถึงแม้ว่าโรคไตออกซาเลตจะพบได้น้อย แต่ก็ยังเป็นสาเหตุของโรคไตวายทั้งเรื้อรังและเฉียบพลันได้ในประเทศไทย อีกทั้งโรคไตออกซาเลตบางชนิดยังมีความเสี่ยงของการเกิดซ้ำ

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: สุธาทิพย์ ชินประดิษฐ์สุข
อีเมล: kunochin@gmail.com



All material is licensed under terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY-NC-ND 4.0) license unless otherwise stated.

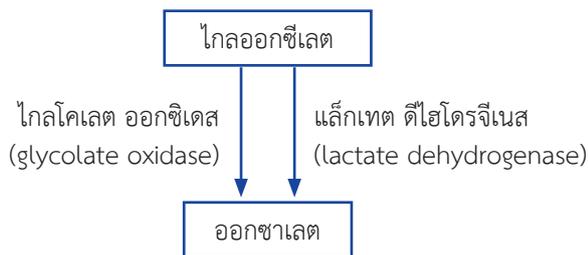
ของโรคหลังการปลูกถ่ายไตอีกด้วย จึงมีความจำเป็นที่อายุแพทย์โรคไตควรมีความรู้เกี่ยวกับโรคไตออกซาเลต สามารถวินิจฉัยได้ตั้งแต่ระยะก่อนไตวายเรื้อรัง เพื่อป้องกันการบำบัดทดแทนไต และให้คำแนะนำกับประชาชนเพื่อป้องกันการเกิดโรคได้

เมแทบอลิซึมของออกซาเลต

ออกซาเลตเป็นสารที่ยังไม่ทราบแน่ชัดว่าทำหน้าที่ใดในร่างกาย โดยออกซาเลตในเลือดจะถูกไตขับออกอย่างรวดเร็วทางปัสสาวะ ร่างกายเกิดออกซาเลตได้จาก 2 กลไกคือ²

1. จากการทานอาหารที่มีออกซาเลต โดยปกติร่างกายจะดูดซึมออกซาเลตได้เพียงร้อยละ 5-15 เนื่องจากออกซาเลตจะมีการจับกับแคลเซียมในทางเดินอาหาร และขับออกทางอุจจาระร่วมกับแบคทีเรียบางชนิด เช่น ออกซาโลแบคทีเรียฟอร์มิจีนัส (*Oxalobacter formigenes*) ช่วยสลายออกซาเลตในทางเดินอาหารก่อนถูกดูดซึมผ่านผนังลำไส้

2. จากการผลิตขึ้นเองภายในเซลล์ตับ ระดับออกซาเลตในเลือดร้อยละ 60-80 มาจากตับ โดยมีไกลออกซีเลต (glyoxylate) เป็นสารตั้งต้นหลักในการผลิต และใช้เอนไซม์ในการเปลี่ยนไกลออกซีเลตเป็นออกซาเลตดังรูปที่ 1



รูปที่ 1 แสดงเอนไซม์ที่เปลี่ยนไกลออกซีเลตเป็นออกซาเลต

กระบวนการควบคุมการสร้างออกซาเลตเกิดจากเอนไซม์ในเซลล์ตับดังต่อไปนี้ ช่วยเปลี่ยนไกลออกซีเลตเป็นสารอื่น ๆ เช่น ไกลซีน (glycine) หรือไกลโคเลต (glycolate) เพื่อลดสารตั้งต้นในการสร้างออกซาเลต จึงเป็นผลให้สร้างออกซาเลตลดลงด้วย

1. เอลจีที (AGT; alanine-glyoxylate aminotransferase)
2. จีอาร์เอชพีอาร์ (GRHPR; glyoxylate reductase-hydroxypyruvate reductase)
3. เอชโอจีเอ (HOGA; 4-hydroxy-2-oxoglutarate aldolase)

ภาวะออกซาเลตสูงในปัสสาวะ (hyperoxaluria)

หมายถึง ปริมาณออกซาเลตในปัสสาวะมากกว่า 45 มิลลิกรัมต่อวัน เกิดจากความผิดปกติของเมแทบอลิซึมของออกซาเลต ทำให้ออกซาเลตในเลือดเพิ่มขึ้นจึงขับออกทางไตเพิ่มขึ้น แบ่งตามสาเหตุได้ดังนี้

1. ออกซาเลตในปัสสาวะสูงแบบปฐมภูมิ (primary hyperoxaluria; PH)

เกิดจากโรคทางพันธุกรรมที่มีการถ่ายทอดบนโครโมโซมร่างกายแบบด้อย (autosomal recessive) ทำให้ยีนที่ควบคุมการสร้างเอนไซม์ที่ใช้เปลี่ยนไกลออกซีเลตเป็นสารอื่น ๆ ผิดปกติทำให้ไม่สามารถสร้างเอนไซม์ได้ มีผลทำให้ไกลออกซีเลตเปลี่ยนเป็นออกซาเลตได้เพิ่มขึ้น มี 3 ชนิด คือ

- ชนิดที่หนึ่ง (PH type 1) เกิดจากยีนเอจีเอกซ์ที (AGXT) ผิดปกติ
- ชนิดที่สอง (PH type 2) เกิดจากยีนจีอาร์เอชพีอาร์ (GRHPR) ผิดปกติ
- ชนิดที่สาม (PH type 3) เกิดจากยีนเอชโอจีเอหนึ่ง (HOGA1) ผิดปกติ

2. ออกซาเลตในปัสสาวะสูงแบบทุติยภูมิ (secondary hyperoxaluria; SH)

เกิดจากมีการดูดซึมออกซาเลตทางระบบทางเดินอาหารเพิ่มขึ้นคือ³

- ทานอาหารที่มีออกซาเลตสูง เช่น ใบชา ถั่ว และผักผลไม้ ตัวอย่างดังตารางที่ 1 หรือได้รับสารที่มีสารตั้งต้นของออกซาเลตผสมอยู่ เช่น วิตามินซี เอชอีทีเอ็น ไกลคอล (ethylene glycol) ยาแก้ปวดเมทอกซีฟลูเรน (methoxyflurane) และยาขยายหลอดเลือดนาฟิโดฟูริว ออกซาเลต (naftidrofuryl oxalate)

ตารางที่ 1 แสดงปริมาณกรดออกซาลิกต่อน้ำหนักผัก 100 กรัม^{4,5}

ชื่ออาหาร	ปริมาณกรดออกซาลิก (มิลลิกรัม)
ผักชีฝรั่ง	1,700
มันสำปะหลัง	1,260
ใบชะพลู	1,088.4
ผักโขม	1,090
มะเฟืองเปรี้ยว	700
แครอท	500
หัวไชเท้า	480
กระเทียม	360

- มีโรคหรือภาวะที่ทำให้การดูดซึมไขมันที่ลำไส้ลดลงผิดปกติ โดยปกติออกซาเลตจะจับกับแคลเซียมในทางเดินอาหาร ทำให้ออกซาเลตอยู่ในรูปที่ไม่ละลายน้ำ จึงไม่ถูกดูดซึมเข้ากระแสเลือดผ่านทางลำไส้และจะถูกขับออกมากับอุจจาระ แต่ถ้าผู้ป่วยมีโรคหรือภาวะที่ทำให้การดูดซึมไขมันผิดปกติ

- กรดไขมันที่ไม่ถูกดูดซึมจะจับกับแคลเซียม ทำให้เหลือปริมาณออกซาเลตที่ถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดมากขึ้น ตัวอย่างเช่น
 - ความผิดปกติที่ตับอ่อน เช่น ตับอ่อนอักเสบเรื้อรัง และภาวะหลังการตัดตับอ่อนทั้งหมดหรือบางส่วน
 - ความผิดปกติของลำไส้ เช่น การตัดลำไส้เล็กด้วยสาเหตุใด ๆ การผ่าตัดลดน้ำหนัก และโรคลำไส้อักเสบเรื้อรัง Crohn's และ Celiac
 - การใช้ยา เช่น ยาลดไขมันในเลือด orlistat และยา กลุ่ม somatostatin

- แบคทีเรียที่ช่วยสลายออกซาเลตในทางเดินอาหารมีจำนวนลดลง เกิดจากการใช้ยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันหรือรักษาโรค มีผลให้ *Oxalobacter formigenes* ถูกทำลายไปด้วย โดยมีการศึกษาพบว่าผู้ที่รับประทานยาปฏิชีวนะมีอุบัติการณ์การเกิดนิ่วในทางเดินปัสสาวะมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ โดยปัจจัยเสี่ยงสำคัญ คือ ผู้ที่เพิ่งทานยามาไม่นาน และอายุน้อย แต่ยังมีข้อจำกัดของการศึกษา คือ ไม่ได้เก็บปัสสาวะในกลุ่มที่เกิดนิ่วว่ามีภาวะ hyperoxaluria หรือไม่⁶
- มีความผิดปกติของโปรตีนที่ทำหน้าที่ขับออกซาเลตบนผิวของผิวลำไส้เล็กมีหน้าที่ขับออกซาเลตออกจากร่างกายในสัตว์ทดลองที่ถูกทำให้สูญเสียการสร้างโปรตีนนี้จะแสดงลักษณะของออกซาเลตสูงในปัสสาวะและเกิดอาการคือนิ่ว⁷ ภาวะนี้จึงมีการศึกษาว่าความผิดปกติของโปรตีนนี้ในมนุษย์จะมีผลเช่นเดียวกับสัตว์ทดลองหรือไม่

เมื่อผู้ป่วยเกิดภาวะไตวายทำให้ไม่มีความสามารถในการขับออกซาเลตได้ลดลง ออกซาเลตส่วนเกินนี้จะไปสะสมในเนื้อเยื่อต่าง ๆ ของร่างกาย (systemic oxalosis) เช่น ตา ไต กระดูก ผิวหนัง และหัวใจ⁸

ภาวะออกซาเลตในปัสสาวะสูงกับไต

มีผลทำให้เกิดโรคไต 3 ชนิด โดยผู้ป่วยบางรายอาจมีโรคหลายชนิดร่วมกันได้ ได้แก่

1. นิ่วในทางเดินปัสสาวะ ผู้ป่วยอาจมีอาการปวดท้อง ปัสสาวะเป็นเลือด หรือติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะได้
2. โรคไตออกซาเลตแบบเฉียบพลัน ผู้ป่วยมักจะมาพบแพทย์ด้วยอาการของโรคไตวายเฉียบพลัน เกิดจากการได้รับอาหารหรือสารที่มีออกซาเลตในปริมาณสูงในระยะเวลายาว ๆ จนเกินความสามารถของไตในการขับออกซาเลต ผู้ป่วยบางรายอาจรุนแรงจนต้องรับการบำบัดทดแทนไต แต่พยากรณ์โรคดี ผู้ป่วยเกือบทั้งหมดมีการฟื้นฟูการทำงานของไตสมบูรณ์
3. โรคไตออกซาเลตแบบเรื้อรัง จะมีอาการของโรคไตวายเรื้อรังร่วมกับอาการของอวัยวะที่ผลึกแคลเซียมออกซาเลตไปสะสม เช่น ตา หัวใจ และผิวหนัง เกิดจากโรคหรือภาวะที่ทำให้

ผู้ป่วยมีออกซาเลตในปัสสาวะสูงเป็นระยะเวลานาน ร่วมกับความสามารถของไตในการขับออกซาเลตลดลง พยากรณ์โรคมักไม่ดี ผู้ป่วยส่วนมากมักต้องรับการบำบัดทดแทนไตภายในปีแรกหลังจากได้รับการวินิจฉัย¹

ในปัจจุบันยังไม่ทราบแน่ชัดว่าเหตุใดทำให้ผู้ป่วยแต่ละรายมีการเกิดโรคไม่เหมือนกัน แม้จะมีภาวะออกซาเลตในปัสสาวะสูงเหมือนกัน แต่มีการศึกษาถึงตัวรับสัญญาณของระบบภูมิคุ้มกันชนิดโดยกำเนิด (innate immunity) คือ nucleotide-binding domain, leucine-rich repeat inflammasome (NLRP3) ที่พบว่าเป็นปัจจัยหลักในการทำให้เกิดโรคไตออกซาเลตทั้งแบบเฉียบพลันและเรื้อรัง⁹

พยาธิสรีรวิทยาของโรคไตออกซาเลต

การสะสมของผลึกออกซาเลตในเนื้อไตเกิดจากมีความเข้มข้นของออกซาเลตในท่อไตมากเกินไปจนความสามารถในการละลาย อาจเกิดร่วมกับมีสารยับยั้งการเกิดนิ่ว เช่น แมกนีเซียมและซิเตรตลดลง จึงเกิดการตกตะกอน ผลึกออกซาเลตที่ตกตะกอนจะสามารถเกาะกับเซลล์เยื่อบุผิวของท่อไต และยังเป็นแกนเพื่อให้ผลึกออกซาเลตมาเกาะเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ จนมีขนาดใหญ่ขึ้นและอุดกั้นบริเวณท่อไต¹⁰ นอกจากนี้ออกซาเลตที่เกาะกับผิวเยื่อบุท่อไตจะสามารถกระจายเข้าไปภายในเนื้อไตได้โดยยังไม่ทราบกลไกที่แน่ชัด สมมติฐานคือเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดแมกโครฟาจ (macrophage) ที่ทำหน้าที่เก็บกินผลึกออกซาเลตทำให้เกิดการกระจายของออกซาเลตไปทั่วเนื้อไต¹¹ ผลึกออกซาเลตภายในเซลล์เยื่อบุผิวท่อไตและเนื้อไต จะถูกกลไกของร่างกายพยายามกำจัดโดย macrophage จะกลืนผลึกออกซาเลต ทำให้ไลโซโซม (lysosome) ซึ่งมีลักษณะเป็นถุงบรรจุเอนไซม์ที่ย่อยสลายสลายแตกออก เอนไซม์ภายในถุงชื่อคาเธปซิน บี (cathepsin B) จะหลั่งออกมากระตุ้นตัวรับสัญญาณของ innate immunity คือ NLRP3 ซึ่งประกอบด้วยโปรตีนสามชนิด ผลของการกระตุ้นคือมีการพัฒนาของสารชักนำการอักเสบ interleukin-1 beta ให้อยู่ในรูปแบบที่สามารถชักนำให้เกิดการอักเสบของบริเวณนั้นได้ ทำให้เนื้อไตอักเสบ ท่อไตได้รับความเสียหาย เกิดภาวะไตวายตามมาได้¹² โดยในปัจจุบันมีหลักฐานสนับสนุน NLRP3 ว่าเกี่ยวข้องกับกลไกการเกิดโรคไตออกซาเลตแบบเฉียบพลันมากมาย แต่ในส่วนของโรคไตออกซาเลตแบบเรื้อรังก็พบว่าเกี่ยวข้องกัน แต่ยังคงมีการศึกษาเพื่อสนับสนุนเพิ่มเติม^{9,13} กรณีของนิ่วแคลเซียมออกซาเลตพบว่ามีโปรตีนในทางเดินปัสสาวะ เช่น ยูโรมอดูลิน (uromodulin) มาทอหุ้มผลึกออกซาเลตจึงเป็นการป้องกันไม่ให้ผลึกออกซาเลตนั้นไปกระตุ้นการอักเสบ โดยที่ไม่ทราบกลไกแน่ชัด

การวินิจฉัยโรคไตออกซาเลต

การวินิจฉัยได้จากประวัติ การตรวจร่างกาย ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ และสิ่งที่ยืนยันการวินิจฉัยคือ การเจาะชิ้นเนื้อไตพบหลักฐานของผลึกออกซาเลตในท่อไตร่วมกับมีเนื้อไตอักเสบ โดยคำจำกัดความของโรคไตออกซาเลตมีดังนี้²

1. การทำงานของไตค่อย ๆ เสื่อมถอยลง
2. มีการสะสมของผลึกแคลเซียมออกซาเลตภายในเซลล์บุผิวของท่อไต ภายในท่อไต และภายในเนื้อไตทำให้ท่อไตได้รับความเสียหายและเนื้อไตอักเสบ
3. ต้องไม่มีสาเหตุที่ทำให้เกิดโรคไตอื่น นอกเหนือจากรอยโรคที่ไม่จำเพาะเจาะจงของเส้นเลือดขนาดเล็ก และ/หรือรอยโรคจากโรคไตเบาหวาน
4. ควรมีปัจจัยเอื้อ (enabling-condition) ที่ทำให้ออกซาเลตสูงในปัสสาวะ เช่น มีโรคหรือภาวะที่ทำให้ลำไส้ดูดซึมไขมันผิดปกติ

โดยผลึกออกซาเลตภายในท่อไตเมื่อดูภายใต้กล้องจุลทรรศน์แสงโพลาไรซ์ จะมีลักษณะคล้ายรูปพัดหรือเป็นแฉก (fan-shaped and rosette-shaped)¹⁴

การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่สนับสนุนโรคไตออกซาเลต

1. ปริมาณออกซาเลตในปัสสาวะ

มาตรฐานในการส่งตรวจคือการเก็บปัสสาวะแบบ 24 ชั่วโมง โดยควรเก็บส่งตรวจสองครั้ง และนำค่าที่ได้มาปรับตามพื้นที่ผิวของร่างกาย¹⁵ ค่าปกติในทุกช่วงอายุคือ ไม่เกิน 45 มิลลิกรัมต่อพื้นที่ผิวของร่างกาย 1.73 ตารางเมตรต่อวัน¹⁶ โดยตัวอย่างปริมาณออกซาเลตในปัสสาวะที่ได้จากการศึกษาผู้ป่วยที่มีภาวะ hyperoxaluria จากสาเหตุต่าง ๆ ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ปริมาณออกซาเลตในปัสสาวะในภาวะ hyperoxaluria จากการศึกษิต่าง ๆ กัน

ปัจจัยที่ทำให้เกิดภาวะ hyperoxaluria	ปริมาณออกซาเลตในปัสสาวะ (มิลลิกรัม/24 ชั่วโมง)
PH type 1	มากกว่า 90 ¹⁷
PH type 2	มากกว่า 42 ¹⁷
PH type 3	80-194 ¹⁸
ลำไส้มีการดูดซึมออกซาเลตเพิ่มขึ้น	มากกว่า 90 ¹⁷
การรับประทานวิตามินซี	98 ¹⁹
การรับประทานสาร ethylene glycol	29 ²⁰
การได้รับยา methoxyflurane	96-480 ²¹
ไม่ทราบสาเหตุ	น้อยกว่า 63 ¹⁷

2. ระดับออกซาเลตในเลือด

ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังโดยเฉพาะระยะท้าย ๆ ใต้จะมีความสามารถในการขับออกซาเลตลดลงจนปริมาณออกซาเลตในปัสสาวะอาจตรวจพบอยู่ในเกณฑ์ปกติได้ จึงต้องพิจารณาใช้การตรวจระดับออกซาเลตในเลือดทดแทนในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่มีค่าอัตราการกรองของไตน้อยกว่า 45 มิลลิตรต่อนาทีต่อพื้นที่ผิวร่างกาย 1.73 ตารางเมตร²² โดยใช้ได้ทั้งการช่วยวินิจฉัยและติดตามผลการรักษาโรค แต่ก็ยังมีข้อจำกัดในแง่ของการเก็บรักษาระหว่างการขนส่งเพื่อไปยังสถานที่ตรวจที่ต้องเก็บในอุณหภูมิ - 80 องศาเซลเซียส

3. การส่งตรวจทางรังสีวิทยา

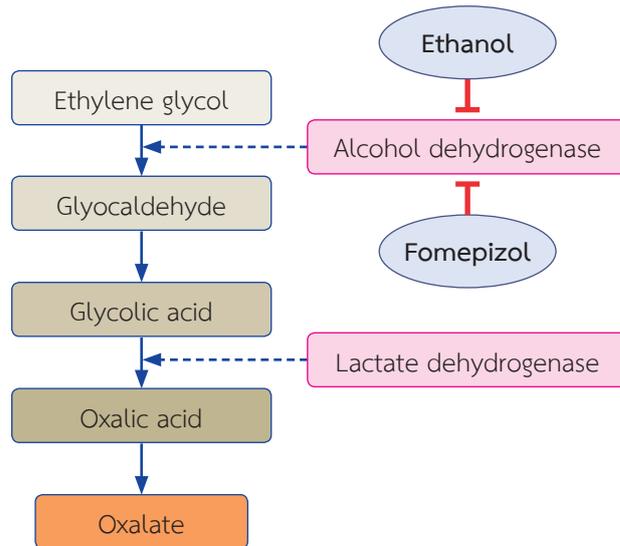
นิยมส่งตรวจอัลตราซาวด์ระบบทางเดินปัสสาวะ อาจพบลักษณะของแคลเซียมออกซาเลตสะสมในเนื้อไต (nephrocalcinosis) โดยสีของเนื้อไตบริเวณที่มีแคลเซียมออกซาเลตสะสมจะมีสีขาวมากขึ้นกว่าปกติ หรือ นิ้วในทางเดินปัสสาวะ แต่มีข้อจำกัดคือ อัลตราซาวด์สามารถตรวจพบ nephrocalcinosis ที่เมดัลลา (medulla) ได้ดีกว่าส่วนคอร์เทกซ์ (cortex) ซึ่งการใช้เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT scan) จะตรวจพบได้ดีกว่า โดยหากนำก้อนนิ้วไปตรวจวิเคราะห์พบเป็นนิ้วจากผลึกแคลเซียมออกซาเลตจะสนับสนุนภาวะ hyperoxaluria

4. การส่งตรวจอื่น ๆ เพื่อหาสาเหตุของ hyperoxaluria

การส่งตรวจทางพันธุศาสตร์และการเจาะชิ้นเนื้อตับเพื่อยืนยันโรคในกลุ่ม primary hyperoxaluria การใช้เวชศาสตร์นิวเคลียร์เพื่อติดตามการดูดซึมออกซาเลตของลำไส้ เป็นต้น

การรักษาโรคไตออกซาเลต

โรคไตออกซาเลตแบบเฉียบพลัน มักเกิดจากการได้รับอาหารหรือยาที่มีออกซาเลตเป็นส่วนประกอบ หรือส่วนประกอบในอาหารหรือยานั้น ๆ สามารถเปลี่ยนเป็นออกซาเลตในร่างกายได้ ตัวอย่างที่พบได้ในประเทศไทย เช่น การรับประทานน้ำมะเฟืองสดปริมาณมาก การได้รับสาร ethylene glycol จากการปนเปื้อนหรือความตั้งใจ เป็นต้น แม้ว่าผู้ป่วยจะไม่มีโรคไตใด ๆ อยู่เดิมนั้นก็อาจทำให้เกิดโรคไตออกซาเลตแบบเฉียบพลันได้ การรักษาโดยทั่วไป คือ หยุดรับอาหารหรือยานั้น ๆ การรักษาภาวะขาดน้ำโดยให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำหรือทางปาก และให้การบำบัดทดแทนไตหากมีข้อบ่งชี้ พยากรณ์โรคของผู้ป่วยส่วนใหญ่ดี คือสามารถหยุดการบำบัดทดแทนไตได้ ค่าการทำงานของไตกลับสู่ภาวะเดิมก่อนเป็นโรคได้ ยกเว้นกรณีเกิดจากการได้รับ ethylene glycol ควรให้การรักษาด้วยเอทานอล (ethanol) หรือ โฟมีพิซอล (fomepizol) ร่วมกับการรักษาแบบทั่วไป เพื่อป้องกันไม่ให้ ethylene glycol เปลี่ยนเป็นออกซาเลต ดังรูปที่ 2 นอกจากนี้พยากรณ์โรคค่อนข้างแย่ในผู้ป่วยบางราย คือ อาจจะต้องรับการบำบัดทดแทนไตไปตลอดชีวิต หรือค่าการทำงานของไตไม่กลับสู่ภาวะเดิม



รูปที่ 2 แสดงกลไกของ ethanol และ fomepizol ที่ป้องกัน ethylene glycol ไม่ให้เปลี่ยนเป็นออกซาเลตโดยการแย่งจับกับเอนไซม์ alcohol dehydrogenase โดยกระบวนการนี้เกิดขึ้นที่ตับ²³

โรคไตออกซาเลตแบบเรื้อรัง เกิดได้ทั้งจากภาวะออกซาเลตที่เกิดจากโรคทางปฐมภูมิและทุติยภูมิ ดังแสดงในตารางที่ 3 และในปัสสาวะสูงแบบปฐมภูมิและทุติยภูมิ การรักษาแบ่งเป็นการรักษาการรักษาระดับประคอง (supportive treatment) ที่ใช้ได้ทั้งในผู้ป่วย การรักษาแบบจำเพาะเจาะจง (specific treatment) สำหรับ primary hyperoxaluria ได้แสดงไว้ในตารางที่ 4

ตารางที่ 3 การรักษาระดับประคอง (supportive treatment)

การรักษา	เหตุผล	หมายเหตุ
ดื่มน้ำเพื่อให้ปริมาณปัสสาวะมากกว่า 2-3 ลิตรต่อวัน	ลดความเข้มข้นของออกซาเลตในปัสสาวะ ป้องกันการตกตะกอนของแคลเซียมออกซาเลต	มีหลักฐานว่าช่วยลดการเกิดนิ่ว และช่วยชะลอการเกิดไตวายเรื้อรังในผู้ป่วยกลุ่ม primary hyperoxaluria
การเลือกทานอาหารที่มีออกซาเลตต่ำ	ลดการดูดซึมออกซาเลตจากลำไส้	1. มีหลักฐานจากการศึกษาขนาดเล็กพบว่าช่วยลดออกซาเลตในปัสสาวะของผู้ป่วย hyperoxaluria จากการผ่าตัดลำไส้ 2. ประโยชน์ในผู้ป่วย primary hyperoxaluria ไม่ชัดเจน เนื่องจากออกซาเลตในปัสสาวะมาจากการสร้างมากผิดปกติของร่างกาย 3. ควรเลือกทานอาหารที่มีไขมันต่ำและปริมาณแคลเซียมปกติด้วย
การใช้ยากลุ่มแคลเซียม	เพื่อเพิ่มแคลเซียมในลำไส้ ลดการดูดซึมของออกซาเลต	ลดออกซาเลตในปัสสาวะ โดยแนะนำแคลเซียมซิเตรต (calcium citrate) เนื่องจากมีซิเตรตช่วยป้องกันการเกิดนิ่ว
การทานยาที่มีซิเตรตเป็นส่วนประกอบ เช่น โซเดียมหรือ โพแทสเซียม	ซิเตรตเป็นสารยับยั้งการเกิดนิ่ว	1. มีหลักฐานช่วยลดการเกิดนิ่วอื่น ๆ ที่มีแคลเซียมเป็นส่วนประกอบ แต่ยังไม่มีการศึกษาในนิ่วจากแคลเซียมออกซาเลตโดยตรง 2. ระวังการใช้โพแทสเซียมในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังโดยเฉพาะระยะท้าย
ยายับยั้ง NLRP3 inflammasome	ปัจจุบันมีหลักฐานว่า NLRP3 เป็นปัจจัยหลักในการเกิดโรคไตออกซาเลต	กำลังอยู่ในระหว่างการศึกษา
ยากลุ่มออกซาเลตดีคาบ็อกซิเลส (oxalate decarboxylase)	ช่วยลดสลายออกซาเลตในลำไส้ เพื่อไม่ให้ดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย	มีหลักฐานว่าช่วยลดออกซาเลตในเลือดของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง แต่ยังคงต้องศึกษาเพิ่มเติมว่ามีประโยชน์ในผู้ป่วย hyperoxaluria จริงหรือไม่
การทานจุลินทรีย์ Oxalobacter formigenes	ช่วยลดสลายออกซาเลตในลำไส้ เพื่อไม่ให้ดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย	ไม่ช่วยลดออกซาเลตในปัสสาวะในผู้ป่วย primary hyperoxaluria และยังไม่เคยศึกษาในกลุ่มผู้ป่วย secondary hyperoxaluria

ตารางที่ 4 การรักษาแบบจำเพาะเจาะจงของ primary hyperoxaluria แต่ละชนิด²²

		การรักษา
ชนิดของ primary hyperoxaluria	ชนิดที่ 1	<ol style="list-style-type: none"> 1. การรับประทานวิตามินบี6 (pyridoxine) เนื่องจากช่วยในการทำงานของเอนไซม์ AGT โดยการตอบสนองต่อ ยาதுได้จาก การลดลงของออกซาเลตในปัสสาวะมากกว่าร้อยละ 30 เมื่อเทียบกับก่อนการรักษา 2. ยาลูมาซิแรน (lumasiran) องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาได้รับรองว่าสามารถใช้ลดออกซาเลตในปัสสาวะของผู้ป่วยชนิดที่ 1 ได้จริงโดยจะไปยับยั้งเอนไซม์ glycolate oxidase เพื่อไม่ให้ glycolate เปลี่ยนเป็นออกซาเลต ดังรูปที่ 1 3. ยานีโดซิแรน (nedosiran) กลไกของยา คือ ยับยั้งเอนไซม์ lactate dehydrogenase เพื่อไม่ให้ glycolate เปลี่ยนเป็นออกซาเลต ดังรูปที่ 1 เช่นกัน โดยยานี้กำลังอยู่ในขั้นตอนของการศึกษา 4. การปลูกถ่ายตับและไตในคราวเดียวกัน (combined liver and kidney transplantation) หรืออาจพิจารณาปลูกถ่ายตับก่อนไตก็ได้ แต่ไม่ควรปลูกถ่ายไตเพียงอย่างเดียว ยกเว้นในผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการทานวิตามินบี 6
	ชนิดที่ 2	การปลูกถ่ายไต
	ชนิดที่ 3	ยังไม่มีรายงานผู้ป่วยมีภาวะไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายจนต้องรับการบำบัดทดแทนไตจาก primary hyperoxaluria ชนิดที่ 3

สาเหตุของ secondary Hyperoxaluria ส่วนใหญ่เกิดจากการที่ลำไส้ดูดซึมออกซาเลตได้มากขึ้น อาจเป็นจากการผ่าตัดลำไส้ภาวะหรือโรคที่ทำให้การดูดซึมไขมันผิดปกติ การรักษาแบบจำเพาะเจาะจงในกลุ่มนี้คือ ต้องแก้ตามสาเหตุ เช่น การให้เอนไซม์จากตับอ่อนทดแทนกรณีตับอ่อนอักเสบเรื้อรัง หรือผ่าตัดตับอ่อน การผ่าตัดแก้การตัดต่อลำไส้ (reversal of the bypass) ก็มีรายงานว่าสามารถลดออกซาเลตในปัสสาวะและทำให้การทำงานของไตดีขึ้นได้ แต่อย่างไรก็ตามการผ่าตัดก็ไม่สามารถทำได้กับผู้ป่วยทุกคน และยังมีความเสี่ยงของการผ่าตัด จึงต้องระมัดระวังในการพิจารณาใช้วิธีนี้ในการรักษา

การบำบัดทดแทนไต (renal replacement therapy) โดยเฉพาะใน primary hyperoxaluria เนื่องจากมีความผิดปกติในการสร้างออกซาเลตมากผิดปกติ จึงมีออกซาเลตในปัสสาวะเฉลี่ยสูงกว่า secondary hyperoxaluria ควรเริ่มรับการบำบัดทดแทนไตเมื่ออัตราการกรองของไตลดลงจนน้อยกว่า 20-30 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อพื้นที่ผิวร่างกาย 1.73 ตารางเมตร เนื่องจากระยะนี้ไตจะขับออกซาเลตได้ลดลง ระดับออกซาเลตในเลือดจะเพิ่มขึ้น โดยเป้าหมายคือเพื่อให้ระดับออกซาเลตในเลือดก่อนการเข้าบำบัดทดแทนไตแต่ละครั้งต้องไม่เกิน 2.7-4.05 มิลลิกรัมต่อลิตร²³ เพื่อป้องกันไม่ให้ออกซาเลตไปสะสมในอวัยวะอื่นเพิ่ม โดยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (hemodialysis) มีประสิทธิภาพในการขจัดออกซาเลตในเลือดได้ดีกว่าการล้างไตทางช่องท้อง (peritoneal dialysis) แนะนำให้เลือกตัวกรองชนิดประสิทธิภาพสูง (high flux) และปรับอัตราการไหลของเลือดระหว่างการฟอกเลือด (blood flow rate) ให้สูงที่สุด เพื่อการขจัดออกซาเลตที่ดีที่สุด นอกจากนี้ อาจพิจารณาเพิ่มระยะเวลา

การฟอกเลือด เพิ่มจำนวนการฟอกเลือดต่อสัปดาห์ หรือล้างไตทางช่องท้องร่วมด้วย เพราะการล้างไตทางช่องท้องจะช่วยเพิ่มการขจัดออกซาเลตและช่วยลดระดับออกซาเลตหลังการฟอกเลือดที่ระดับออกซาเลตมักจะติดกลับขึ้นมาสูงกว่าช่วงฟอกเลือดเสร็จใหม่ ๆ จึงลดความเสี่ยงที่ระดับออกซาเลตในเลือดจะมากเกินจุดที่สามารถละลายได้และอาจตะกอนเป็นผลึกแคลเซียมออกซาเลตตามอวัยวะต่าง ๆ โดยต้องดูความพร้อมของผู้ป่วยและครอบครัวด้วย

การปลูกถ่ายไต (kidney transplantation) ในผู้ป่วย primary hyperoxaluria เป้าหมายเพื่อลดการสะสมของออกซาเลตในอวัยวะอื่น ๆ จึงควรพิจารณาปลูกถ่ายไตตั้งแต่ไตขับออกซาเลตได้ลดลง (preemptive kidney transplantation) และต้องปลูกถ่ายตับร่วมด้วยในชนิดที่ 1 ข้อมูลการปลูกถ่ายไตในผู้ป่วย secondary hyperoxaluria ยังไม่มีชัดเจน แต่ต้องระวังไตที่ปลูกถ่ายมีการสะสมของแคลเซียมออกซาเลตที่ไตซ้ำ (recurrent nephrocalcinosis) เนื่องจากออกซาเลตที่เคยสะสมอยู่ในอวัยวะอื่น ๆ จะถูกปล่อยกลับเข้ามาในกระแสเลือด เมื่อการทำงานของไตดีขึ้นจนขจัดออกซาเลตได้ หรือมีการสะสมของออกซาเลตใหม่หลังการปลูกถ่ายไต (de novo) โดยมีรายงานว่าบางโรงพยาบาลได้ทำการปลูกถ่ายลำไส้พร้อมกับปลูกถ่ายไต ผู้ป่วยมีผลการรักษาที่ดี แต่อย่างไรก็ตามผู้ป่วยในรายงานมีอยู่น้อยและยังต้องรอการศึกษาต่อไป

โรคไตออกซาเลตเป็นโรคไตที่เกิดจากการมีผลึกแคลเซียมออกซาเลตสะสมอยู่ในท่อไตและเนื้อไต สามารถยืนยันการวินิจฉัยได้จากการเจาะชิ้นเนื้อไต โดยสาเหตุเกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรมที่ทำให้ร่างกายสร้างออกซาเลตมากขึ้น หรือมีการดูดซึมออกซาเลตเข้าสู่ร่างกายมากขึ้น อาจเกิดจากการทานอาหาร

หรือสารที่มีออกซาเลตเป็นส่วนประกอบปริมาณมากหรือมีความผิดปกติที่ทำให้ลำไส้ดูดซึมออกซาเลตมากขึ้น ออกซาเลตในเลือดจะถูกขับออกทางปัสสาวะเป็นหลัก ทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะ hyperoxaluria ซึ่งความเข้มข้นของออกซาเลตในปัสสาวะที่มากเกินไป ความสามารถในการละลาย เป็นปัจจัยหลักที่ทำให้เกิดการตกตะกอนของผลึกออกซาเลตในท่อไต และเกิดการอุดตันของท่อไตได้นอกจากนั้นเซลล์เม็ดเลือดขาว macrophage จะเข้ามาเก็บกินผลึกออกซาเลต และกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายให้หลั่งสารชักนำการอักเสบต่าง ๆ ผ่าน NLRP3 ทำให้ท่อไตได้รับความเสียหายและเนื้อไตอักเสบ หากเป็นโรคไตออกซาเลตแบบเฉียบพลันซึ่งมักเกิดจากการได้รับออกซาเลตปริมาณมาก เช่น การทานน้ำมะเฟืองสด การพยากรณ์ส่วนใหญ่ดี ให้การรักษาแบบทั่วไป คือ หยุดรับประทานอาหารหรือสารนั้น ๆ ร่วมกับให้สารน้ำ มักหยุดการบำบัดทดแทนไตได้ ยกเว้นสาเหตุจาก ethylene glycol ที่ต้องให้ ethanol หรือ fomepizol ร่วมด้วย การพยากรณ์โรคก็แยกว่า อาจต้องรับการบำบัดทดแทนไตไปตลอดชีวิต ส่วนโรคไตออกซาเลตแบบเรื้อรังเกิดจากการมีภาวะ hyperoxaluria เป็นเวลานาน การรักษาแบ่งเป็นแบบทั่วไป เช่น การดื่มน้ำปริมาณมาก การทานอาหารที่มีออกซาเลตต่ำ การใช้ยากดภูมิคุ้มกัน เป็นต้น และการรักษาแบบจำเพาะเจาะจง เช่น การปลูกถ่ายทั้งตับและไตใน PH type 1 การให้เอนไซม์จากตับอ่อนทดแทน เป็นต้น หากผู้ป่วยเข้าสู่ภาวะไตวายเรื้อรังจนความสามารถของไตในการขับออกซาเลตจะลดลงทำให้ระดับของออกซาเลตในเลือดสูงขึ้น จนเกิดการสะสมของผลึกออกซาเลตตามอวัยวะต่าง ๆ ดังนั้นเป้าหมายของการรักษา คือ การควบคุมออกซาเลตในเลือดให้ต่ำที่สุด เพื่อป้องกันการสะสมของออกซาเลตในอวัยวะอื่น เช่น การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมร่วมกับการล้างไตทางช่องท้อง การทำ preemptive kidney transplantation เป็นต้น

เอกสารอ้างอิง

1. Buyschaert B, Aydin S, Morelle J, Gillion V, Jadoul M, Demoulin N. Etiologies, Clinical Features, and Outcome of Oxalate Nephropathy. *Kidney Int Rep.* 2020;5:1503-9.
2. Demoulin N, Aydin S, Gillion V, Morelle J, Jadoul M. Pathophysiology and Management of Hyperoxaluria and Oxalate Nephropathy: A Review. *American Journal of Kidney Diseases.* Forthcoming 2022.
3. Huang Y, Zhang YH, Chi ZP, Huang R, Huang H, Liu G, et al. The handling of oxalate in the body and the origin of oxalate in calcium oxalate stones. *Urologia internationalis.* 2020;104:167-76.
4. Chanapa P. The risk factors of kidney stones focusing on

calcium and oxalate. *Songklanagarind Medical Journal.* 2012;29:299-308.

5. Ferrara L. Averrhoa carambola Linn: Is it really a toxic fruit? *International Journal of Medical Reviews.* 2018;5:2-5.
6. Liu M, Nazzari L. Enteric hyperoxaluria: role of microbiota and antibiotics. *Current opinion in nephrology and hypertension.* 2019;28:352-9.
7. Dawson PA, Russell CS, Lee S, McLeay SC, van Dongen JM, Cowley DM, et al. Urolithiasis and hepatotoxicity are linked to the anion transporter Sat1 in mice. *The Journal of clinical investigation.* 2010;120:706-12.
8. Beck BB, Hoyer-Kuhn H, Göbel H, Habbig S, Hoppe B. Hyperoxaluria and systemic oxalosis: an update on current therapy and future directions. *Expert opinion on investigational drugs.* 2013;22:117-29.
9. Anders H-J, Suarez-Alvarez B, Grigorescu M, Foresto-Neto O, Steiger S, Desai J, et al. The macrophage phenotype and inflammasome component NLRP3 contributes to nephrocalcinosis-related chronic kidney disease independent from IL-1-mediated tissue injury. *Kidney international.* 2018;93:656-69.
10. Glew RH, Sun Y, Horowitz BL, Konstantinov KN, Barry M, Fair JR, et al. Nephropathy in dietary hyperoxaluria: A potentially preventable acute or chronic kidney disease. *World journal of nephrology.* 2014;3:122.
11. Geraghty R, Wood K, Sayer J. Calcium oxalate crystal deposition in the kidney: identification, causes and consequences. *Urolithiasis.* 2020;48:1-8.
12. Mulay SR, Anders H-J. Crystallopathies. *New England Journal of Medicine.* 2016;374:2465-76.
13. Ermer T, Eckardt K-U, Aronson PS, Knauf F. Oxalate, inflammasome, and progression of kidney disease. *Current opinion in nephrology and hypertension.* 2016;25:363.
14. Fogo AB, Lusco MA, Najafian B, Alpers CE. *AJKD atlas of renal pathology: oxalosis.* American Journal of Kidney Diseases. 2017;69:e13-e4.
15. Bhasin B, Ürekli HM, Atta MG. Primary and secondary hyperoxaluria: Understanding the enigma. *World journal of nephrology.* 2015;4:235.
16. Milliner DS, Harris PC, Cogal AG, Lieske JC. Primary hyperoxaluria type 1. 2017;25:1-37.
17. Coulter-Mackie MB, White CT, Hurley RM, Chew BH, Lange D.

- Primary hyperoxaluria type 1. Gene ReviewsTM [Internet]. In: Pagon RA, Ardinger HH, Adam MP, Bird TD, Dolan CR, Fong CT, Stephens K, editors. Seattle (Washington):University of Washington, 1993-2013.
18. Monico CG, Persson M, Ford GC, Rumsby G, Milliner DS. Potential mechanisms of marked hyperoxaluria not due to primary hyperoxaluria I or II. *Kidney international*. 2002;62:392-400.
 19. Ramaswamy C, Williams J, Griffiths D. Reversible acute renal failure with calcium oxalate cast nephropathy—possible role of ascorbic acid. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1993;8:1387-9.
 20. Parry MF, Wallach R. Ethylene glycol poisoning. *The American journal of medicine*. 1974;57:143-50.
 21. Frascino JA, Vanamee P, Rosen PP. Renal oxalosis and azotemia after methoxyflurane anesthesia. *New England Journal of Medicine*. 1970;283:676-9.
 22. Cochat P, Rumsby G. Primary hyperoxaluria. *New England Journal of Medicine*. 2013;369:649-58.
 23. Rosenstock JL, Joab TM, DeVita MV, Yang Y, Sharma PD, Bijol V. Oxalate nephropathy: a review. *Clinical Kidney Journal*. 2021;14:1859-993.