

24

Approach to normal anion gap metabolic acidosis

ณัฐวุฒิ ไทวนำชัย

1. บทนำ

ภาวะ metabolic acidosis คือ ภาวะที่ร่างกายมีการเพิ่มขึ้นของ hydrogen (H^+) และมีการลดลงของ bicarbonate (HCO_3^-) โดยเมื่อร่วมกับภาวะที่ arterial pH น้อยกว่า 7.35 จะเรียกว่า acidemia แต่อย่างไรก็ตามไม่จำเป็นว่าภาวะ metabolic acidosis จะต้องมีการต่ำของ pH เสมอไป

สามารถแบ่งกลไกการเกิด metabolic acidosis ได้เป็น 3 กลไก ได้แก่

1.1 Increased acid generation: คือภาวะที่ร่างกายมีการกรดเพิ่มมากขึ้น โดยอาจเกิดมาจากในร่างกายเอง (intrinsic) หรือได้รับเข้าไปจากนอกร่างกาย (extrinsic) ได้แก่

a. กรดจากภายในร่างกาย: lactic acidosis, ketoacidosis, uremic acidosis

b. กรดจากนอกร่างกาย:

i. กรดจากสารจำพวกแอลกอฮอล์: methanol, ethylene glycol, propylene glycol

ii. กรดที่ไม่ใช่แอลกอฮอล์: aspirin toxicity, toluene toxicity, pyroglutamic acidosis

1.2 Decreased acid excretion: คือภาวะที่ไตไม่สามารถขับกรดที่ร่างกายสร้างขึ้นในชีวิตประจำวันออกได้ เช่น renal tubular acidosis (RTA) type I และ type IV

1.3 Loss of bicarbonate: คือ ภาวะที่มีการสูญเสียต่าง (bicarbonate) ออกไปนอกร่างกาย หรือมีการ dilute bicarbonate ในร่างกายให้เจือจางลง ได้แก่ diarrhea, RTA type II, Fanconi syndrome, ureterosigmoidostomy, pancreatic transplantation, post-hypocapnic metabolic acidosis, dilution จาก normal saline loading

2. Normal anion gap metabolic acidosis

จากการที่มีกลไกการเกิด metabolic acidosis 3 กลไก สามารถใช้ anion gap [คำนวณได้โดย $AG = Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-)$] (รูปที่ 1) มาช่วยในการจำแนกกลไกการเกิด acidosis นี้ ออกได้เป็น high anion gap metabolic acidosis ซึ่งกลไกเกิดคือ increased acid generation (กลไกที่ 1) และ normal anion

gap metabolic acidosis ซึ่งมีกลไกการเกิดคือ decreased acid excretion (กลไกที่ 2) และ loss of bicarbonate (กลไกที่ 3)

หมายเหตุ: ในกรณี serum albumin ต่ำกว่า 4.5 จะต้องปรับ serum anion gap (SAG) ให้สูงขึ้น โดยทุก 1 g/dL ที่ลดลงของ albumin จะต้องปรับ SAG เพิ่มขึ้น 2.5 mEq/L ดังสมการต่อไปนี้

$$\text{Corrected serum anion gap} = \text{serum anion gap measured} + [2.5 \times (4.5 - \text{serum albumin})]$$

อย่างไรก็ตามกรณีตรวจพบ high anion gap metabolic acidosis ยังอาจมี normal anion gap metabolic acidosis ซ่อนอยู่ได้ ดังนั้นเมื่อพบ high anion gap metabolic acidosis แล้วควรคำนวณ $\Delta\text{AG}/\Delta\text{HCO}_3^-$ เพื่อแยก 3 ภาวะต่อไปนี้ได้แก่

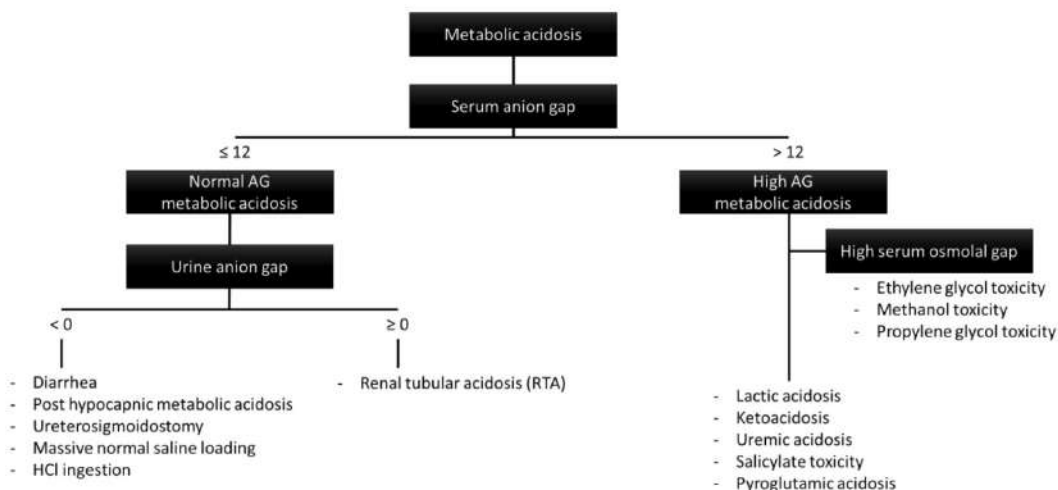
- 1) high anion gap metabolic acidosis เกิดเดี่ยว ๆ ($\Delta\text{AG}/\Delta\text{HCO}_3^-$ มีค่า 1 ถึง 2) หรือ
 - 2) เกิดร่วมกับ normal anion gap metabolic acidosis ($\Delta\text{AG}/\Delta\text{HCO}_3^-$ มีค่าน้อยกว่า 1) พบได้ในภาวะดังต่อไปนี้ 1. lactic acidosis จาก diarrhea, 2. ketoacidosis, 3. toluene toxicity, 4. D-lactic acidosis, และ 5. chronic kidney disease (CKD) ที่มี 15 ถึง 20 มล./นาที/1.73 ตร.ม.
 - 3) เกิดร่วมกับ metabolic alkalosis ($\Delta\text{AG}/\Delta\text{HCO}_3^-$ มีค่ามากกว่า 2)
- โดยกรณีที่ $\Delta\text{AG}/\Delta\text{HCO}_3^-$ มีค่าน้อยกว่า 1 จะหมายถึงภาวะ high anion gap metabolic acidosis เกิดร่วมกับ normal anion gap metabolic acidosis

3. ภาวะที่เป็นสาเหตุของ normal anion gap metabolic acidosis

ภาวะที่เป็นทำให้เกิด normal anion gap metabolic acidosis ได้แก่

- 1.1 Renal tubular acidosis (RTA)
- 1.2 Diarrhea
- 1.3 HCl ingestion
- 1.4 NSS load
- 1.5 Post-hypocapnic metabolic acidosis (hyperventilation)
- 1.6 Ureterosigmoidostomy
- 1.7 Pancreatic transplant
- 1.8 Anion clearance: recover from DKA, toluene, D-lactic

โดยส่วนมากแล้วภาวะที่ 3.2 ถึง 3.8 ผู้ป่วยมักมีประวัติที่ช่วยในการวินิจฉัยนำมาก่อน แต่ในกรณี RTA ผู้ป่วยอาจไม่มีประวัติใด ๆ นำมาก่อนเลย ดังนั้นการตรวจ urine anion gap ($\text{UAG} = \text{urine Na} + \text{urine K} - \text{urine Cl}$) จะช่วยในการวินิจฉัยภาวะ RTA โดยในกรณีที่พบ UAG มีค่ามากกว่า 0 จะแสดงถึงการที่ไตไม่สามารถขับกรดได้นั่นเอง อย่างไรก็ตามอาจต้องนึกถึง RTA ในกรณีพบร่องรอยบางอย่างเช่น unexplained hypokalemia, renal stone ในอายุน้อย เป็นต้น



รูปที่ 1. แนวทางการวินิจฉัยแยกโรคผู้ป่วยที่มีภาวะ metabolic acidosis

4. Renal tubular acidosis (RTA)

คือภาวะที่ร่างกายเกิดภาวะ metabolic acidosis โดยมีสาเหตุเกิดจากความผิดปกติของ tubule ในการควบคุมสมดุลกรดในร่างกาย โดยสามารถแบ่ง RTA ออกได้เป็น 3 แบบ ได้แก่⁽¹⁾

4.1 Proximal RTA (pRTA, RTA type II) คือภาวะที่ proximal tubule มีความผิดปกติในขั้นตอน bicarbonate reabsorption ซึ่งอาจเกิดได้จากหลายสาเหตุ อาจเป็น hereditary เช่น autosomal recessive pRTA, Lowe syndrome, Fanconi-Bickel, Dent disease เป็นต้น หรือเป็น acquired pRTA ก็ได้ เช่น จาก light chain, amyloidosis, multiple myeloma, autoimmune disorder, toxins (เช่น cadmium, lead), ยา (เช่น ifosfamide, valproic acid, carbonic anhydrase inhibitor, tenofovir) นอกจากนี้ อาจพบเป็นส่วนหนึ่งของ Fanconi syndrome ซึ่งจะพบมี glucosuria, aminoaciduria, phosphaturia, uricosuria ร่วมด้วย วินิจฉัย pRTA ได้โดยตรวจพบร่องรอยการสูญเสียของ HCO_3^- ใน urine เช่น urine pH > 5.3 หรือบางครั้งอาจพบสูงถึง pH 7 หรือ fractional excretion of HCO_3^- ที่มากกว่าร้อยละ 15 โดยก่อนการตรวจจะต้องทำให้ระดับ serum HCO_3^- ขึ้นมาอยู่ในระดับปกติคือ 20-24 mEq/L ก่อน เนื่องจากถ้าระดับ serum HCO_3^- ลดต่ำลงจนอยู่ในระดับที่เท่า threshold ของ proximal ในการดูดกลับหมดแล้ว ก็จะไม่พบ HCO_3^- รั่วออกมาใน urine ซึ่งก็จะตรวจพบ parameter ต่าง ๆ ในปัสสาวะ ไม่ว่าจะเป็น UAG อาจมีค่าเป็นลบ, urine pH อาจมีค่า < 5.3, FE HCO_3^- อยู่ในระดับปกติได้นั่นเอง

4.2 Distal RTA (dRTA, RTA type I) คือภาวะที่มีความผิดปกติของ distal tubule ในการ reabsorb HCO_3^- และ acid excretion โดยสามารถวินิจฉัยได้โดยการพบ urine pH > 5.3 ซึ่งแสดงถึงการที่ไม่สามารถ ขับกรดออกเพื่อลด urine pH ลงได้ นอกจากนี้ผู้ป่วยมักมี hypokalemia ร่วมด้วย dRTA อาจเป็น hereditary หรือ acquired โดยมีสาเหตุหลักที่สำคัญ ได้แก่ Sjögren syndrome, systemic lupus erythematosus (SLE), rheumatoid arthritis, primary biliary cirrhosis, hypergammaglobulinemia, kidney transplantation, sickle cell disease, obstructive uropathy, hyperparathyroidism, ยาต่าง ๆ เช่น

ifosfamide, amphotericin B, lithium carbonate, intravenous bisphosphonates (เช่น zoledronate) เป็นต้น

4.3 Hyperkalemic RTA (RTA type IV) คือภาวะที่ร่างกายขับกรดไม่ได้โดยมีสาเหตุหลัก ๆ คือภาวะ hypoaldosteronism ซึ่งเป็น hormone สำคัญที่มีส่วนในการขับ K^+ และ H^+ ของร่างกาย โดยภาวะดังกล่าวนี้อาจเกิดได้จาก hyporenin หรือความผิดปกติของ renin-angiotensin-aldosterone pathway หรือ aldosterone resistance ผู้ป่วยจะตรวจพบ urine pH < 5.3

สามารถจำแนกชนิดของ RTA ได้โดยอาศัยผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการอย่างง่าย ๆ ด้วยการดู serum potassium และ urine pH ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1. แนวทางการแยกชนิดของ renal tubular acidosis โดยอาศัย serum potassium และ urine pH

	UpH < 5.3	UpH > 5.3
Hypo K, Normal K	• pRTA (RTA2) • NH_3 defect • Rate dependent RTA	• dRTA (RTA1) • Back leak • $Cl^-HCO_3^-$ mutation • pRTA (RTA2)
Hyper K	• RTA 4	• Voltage dependent RTA

5. การรักษา normal anion gap metabolic acidosis

1. แก้ไขสาเหตุที่ทำให้เกิด metabolic acidosis
2. ในผู้ป่วย RTA ที่มีภาวะ hypokalemia พิจารณาให้ alkali treatment เช่น sodium bicarbonate หรือ potassium citrate โดยมีเป้าหมายให้ HCO_3^- และ K^+ อยู่ในระดับปกติ ร่วมกับการป้องกันการเกิดนิ่วหรือ nephrocalcinosis กรณีเป็น pRTA การให้ hydrochlorothiazide จะช่วยให้ตอบสนองต่อการให้ bicarbonate รักษาได้ง่ายขึ้น แต่ต้องแก้ไข potassium ให้ดี
3. ในผู้ป่วย hyperkalemic RTA ให้แก้ไขที่สาเหตุเช่น หยุดยาที่ทำให้เกิดภาวะดังกล่าว จำกัด potassium ในอาหาร แก้ไขภาวะ metabolic acidosis หรืออาจมีการใช้ mineralocorticoids ช่วย

เอกสารอ้างอิง

1. Soleimani M, Rastegar A. Pathophysiology of Renal Tubular Acidosis: Core Curriculum 2016. *Am J Kidney Dis.* 2016;68(3):488-498.